



**HAL**  
open science

# Gestion dynamique des thérapeutiques de la COVID-19 pour les patients hospitalisés lors de la première et de la deuxième vague pandémique à l'Hôpital Européen

Matthieu Peretti

## ► To cite this version:

Matthieu Peretti. Gestion dynamique des thérapeutiques de la COVID-19 pour les patients hospitalisés lors de la première et de la deuxième vague pandémique à l'Hôpital Européen. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03543704

**HAL Id: dumas-03543704**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03543704>**

Submitted on 26 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIÈRE  
PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le 15 Octobre 2021

Par M. Matthieu PERETTI  
Né le 27/03/1991 à Marseille

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988  
tenant lieu de

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**GESTION DYNAMIQUE DES THÉRAPEUTIQUES DE LA COVID-19  
POUR LES PATIENTS HOSPITALISÉS LORS DE LA PREMIÈRE ET  
DE LA DEUXIEME VAGUE PANDEMIQUE À L'HOPITAL EUROPEEN.**

----oOo----

**JURY :**

Président : Pr. HONORÉ Stéphane

Membres : Dr. COQUET Emilie

Dr. CHICHE Laurent

Dr. PEYRIERE Hélène

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020



## REMERCIEMENTS

*À mon Président du jury,*

**Monsieur le Professeur Stéphane HONORÉ**

Je vous remercie de m’ avoir fait l’honneur de présider ce jury, veuillez trouver ici l’ expression de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

*À mon Directeur de thèse,*

**Madame le Docteur Emilie COQUET**

Pour votre implication, votre soutien et votre confiance tout au long de ce projet. Également pour cette année passée dans votre établissement et tout ce que vous m’ avez apporté durant mon stage.

*Aux membres du jury,*

**Monsieur le Docteur Laurent CHICHE**

Pour votre investissement. Et également de m’ avoir guidé et fait confiance pour ce travail.

**Madame le Docteur Hélène PEYRIERE**

Pour avoir accepté d’ être membre du jury et d’ évaluer mon travail. Veuillez trouver ici l’ expression de ma respectueuse considération.

*A toutes les personnes que j’ ai rencontrées durant mon internat,*

*A ma famille et mes amis,*

*A Amel,*

**« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »**

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACE 1 :	Enzyme de conversion de l'angiotensine 1
ACE 2 :	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ANSM :	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
AODS :	Anticoagulants oraux directs
AP-HM :	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
ATU :	Autorisation temporaire utilisation
AVK :	Antivitamines K
Cov :	Coronavirus
CRP :	Protéine C-Réactive
EI :	Effet indésirable
EMA :	European Medicines Agency
ESPIC :	Etablissement de Santé Public à but non lucratif
GC :	Glucocorticoïdes
HBPM :	Héparine de bas poids moléculaire
HCQ :	Hydroxychloroquine
HNF :	Héparine non fractionnée
HCSP :	Haut Conseil de la Santé Publique
ICU :	Intensive Care Unit
IMC :	Indice de Masse Corporelle
MC :	Minéralocorticoïdes
MERS-CoV :	Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PV :	Pharmacovigilance
RCP :	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RT-PCR :	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV :	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
SARS-CoV-2 :	Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2
2019-CoV :	2019-novel Coronavirus

## TABLE DES MATIERES

<b>Liste des abréviations.....</b>	<b>9</b>
<b>Liste des figures.....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des tableaux.....</b>	<b>11</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>13</b>
<b>II. Recommandations et thérapeutiques utilisées pour les patients atteints du SARS-COV 2.....</b>	<b>15</b>
A. Une pandémie mondiale déclenchée par un nouveau virus. ....	15
1. Le SARS-COV 2 .....	15
2. Epidémiologie dans le monde et en France .....	22
B. La maladie à coronavirus 19. ....	27
1. Physiopathologie et manifestations cliniques.....	27
2. Diagnostic.....	32
C. Thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge de la Covid 19.....	34
D. Adaptation et organisation de l'hôpital Européen pour la prise en charge de l'épidémie. ....	46
<b>III. Gestion dynamique des thérapeutiques de la Covid-19 pour les patients hospitalisés lors de la première et de la deuxième vague pandémique à l'Hôpital Européen-Marseille. ....</b>	<b>50</b>
A. Contexte et objectif. ....	50
B. Méthode .....	53
C. Résultats .....	56
D. Discussion .....	70
<b>IV. Conclusion. ....</b>	<b>73</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>74</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>86</b>
<b>Serment de Galien.....</b>	<b>97</b>

## LISTE DES FIGURES

Figure 1:	Chronologie du début de la pandémie à Covid 19 .....	15
Figure 2:	Les hôtes des coronavirus transmissibles à l'Homme .....	17
Figure 3 :	Structure du SARS-CoV-2 .....	18
Figure 4:	Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) .....	19
Figure 5:	Mécanisme d'activation de la protéine S et fusion de la membrane de la cellule virale-hôte .....	20
Figure 6:	Cycle de réplication du SARS-CoV-2 . .....	21
Figure 7:	Hétérogénéité spatiale de la COVID-19 en France, montrant l'incidence cumulée à l'hôpital. ....	25
Figure 8:	Hétérogénéité spatiale de la COVID-19 en France, montrant l'incidence cumulée à l'hôpital. ....	25
Figure 9:	Taux d'incidence en France par catégorie d'âge durant la seconde vague. ....	26
Figure 10:	Voie de transmission du SARS-CoV-2. ....	28
Figure 11: :	Classification des états de la maladie COVID-19 et des cibles thérapeutiques potentielles. ....	42
Figure 12:	Nombre de patients hospitalisés du Covid 19 à l'HE du 10 mars 2020 au 21 janvier 2021 .....	56
Figure 13:	Proportion de traitements spécifiques. ....	58
Figure 14:	Patients ayant reçus de l'hydroxychloroquine mise en regard des publications. ....	60
Figure 15:	Patients ayant reçus des macrolides mise en regard des publications. ....	61
Figure 16:	Patients ayant reçus du Lopinavir/Ritonavir mise en regard des publications. ....	62
Figure 17:	Patients ayant reçus des glucocorticoïdes mise en regard des publications. ....	63
Figure 18:	Patients ayant reçus des anticoagulants mise en regard des publications. ....	65
Figure 19:	Ensemble des thérapeutiques spécifiques au cours de la V1 et la V2. ....	68

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:	Profil des symptômes, de la sécrétion de cytokines et de la lymphopénie des lymphocytes T liés à la gravité de la COVID-19.....	30
Tableau 2:	Antibiothérapie au début de l'épidémie probabiliste en fonction du stade de la maladie à Covid 19 à l'hôpital européen (RCP du 30/03/2020).....	38
Tableau 3:	Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par la Covid 19 pour les patients hospitalisés, proposition du GIHP et du GFHT le 3 avril 2020 .....	40
Tableau 4:	Les glucocorticoïdes de synthèses.....	41
Tableau 5:	Caractéristiques et résultats des patients en fonction qu'ils aient reçu un traitement spécifique ou non. ....	59
Tableau 6:	Caractéristiques et résultats des patients ayant pris des glucocorticoïdes (GC/CTC) ou non parmi le groupe traitements spécifiques.....	64
Tableau 7:	Caractéristiques et résultats du groupe de patient V1 et V2 .....	66

## I. Introduction.

La pandémie de Covid 19 est une crise sanitaire majeure sans précédent. Elle est due à un nouveau coronavirus le SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus) identifié pour la première fois en Chine à Wuhan. C'est un nouveau coronavirus pathogène pour l'Homme après le SARS-CoV responsable du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), le MERS-CoV (Middle East Respiratory Syndrome) et des coronavirus saisonniers responsables de symptômes hivernaux bénins (rhumes).

Le SARS-CoV-2 s'est répandu de manière exponentielle à travers le monde entier. Des mesures de quarantaines et d'isolements ont été mises en place pour tenter de contenir et réduire sa propagation.

A ce jour, on compte au total plus de 234 Millions de personnes contaminées et plus 4,8 Millions de décès dans le monde.

Les premières personnes infectées par le SARS-CoV-2 en France ont été identifiées le 24 janvier 2020. C'étaient 3 individus revenant de Chine. A l'heure actuelle la France fait partis des pays les plus touchés. Elle a enregistré plus de 114 500 décès et plus de 6.8 Millions de personnes contaminées déclarées.

Au départ de l'épidémie en France quelques clusters sont apparus puis le virus s'est diffusé dans tout le pays. Le premier patient à l'hôpital Européen (Marseille) pour Covid 19 a été hospitalisé le 10 mars 2020. Et le pic épidémique d'hospitalisation sur l'établissement a été à la fin du mois de mars. Puis la première vague s'est terminée avec l'arrivée mais une seconde a commencé au début du mois d'aout avec plus de patients hospitalisés. Le pic d'hospitalisation s'est situé fin octobre sur notre établissement.

La maladie à Covid 19 est une nouvelle maladie pouvant provoquer pour la majeure partie des personnes des symptômes bénins ou être asymptomatique. Mais elle peut aussi provoquer et évoluer vers des formes plus sévères avec des atteintes respiratoires et d'autre possibles complications.

Dans un premier temps nous avons réalisé un rappel chronologique du début de la pandémie dans le monde. Et en l'état actuel des connaissances scientifiques nous avons résumé les caractéristiques de la maladie à Covid 19 (physiopathologie, épidémiologie, diagnostic) et fait état des lieux des thérapeutiques qui ont été utilisées.

La deuxième partie est l'étude que l'on a réalisé à l'Hôpital Européen à Marseille. C'est une analyse rétrospective de la gestion et l'utilisation des thérapeutiques utilisées durant les deux premières vagues épidémiques en France pour les patients hospitalisés sur l'établissement.

L'objectif de notre étude a été de déterminer les thérapeutiques qui ont été employées et dans quelle proportion tout au long de notre période d'étude en fonction des recommandations qui étaient publiées et des réunions de concertation multidisciplinaire (RCP) locale dédiées. Le but a été de décrire les pratiques en vraie vie pour la prise en charge médicamenteuse de la COVID 19 au cours des 2 premières vagues de la pandémie, qui correspondent à la période plus grande incertitude quant aux indications de thérapeutiques spécifiques de cette pathologie émergente, notamment sur ses aspects évolutifs selon les mises à jour des recommandations locales.



## II. Recommandations et thérapeutiques utilisées pour les patients atteints du SARS-COV 2.

### A. Une pandémie mondiale déclenchée par un nouveau virus.

#### 1. Le SARS-COV 2

En décembre 2019, la chine a déclaré une épidémie dans la région de Wuhan et ses alentours. Les premiers malades hospitalisés présentaient des pneumonies de cause inconnues (1) . Ces personnes étaient toutes liées épidémiologiquement au marché de produits de la mer de Huanan (2).

Le virus a été isolé le 7 janvier par les autorités chinoises et la séquence génomique a été identifié le 10 janvier (3).

Ce nouveau virus étant lui aussi un coronavirus, il a été appelé dans un premier temps 2019-novel Coronavirus (2019-nCoV) puis severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) (4).

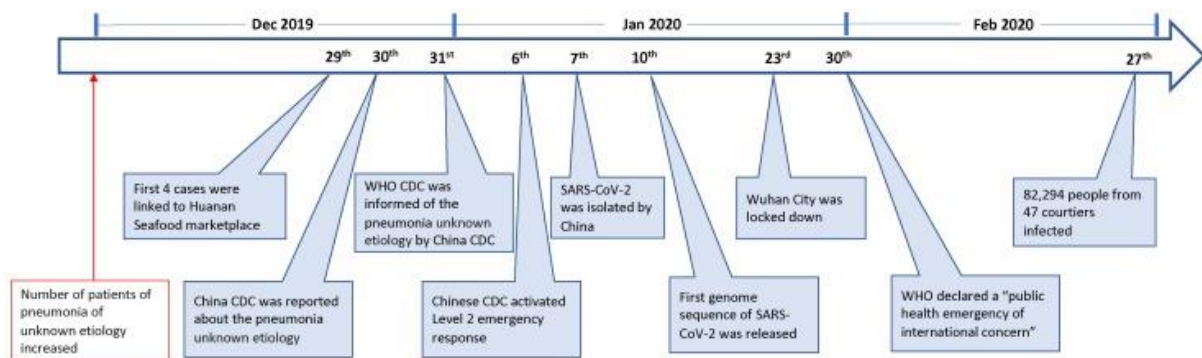


Figure 1: Chronologie du début de la pandémie à Covid 19 (3).

Le SARS-CoV 2 fait partie de la famille des *Coronaviradae*, sous famille des *Coronavirinae* et appartient au genre des *Betacoronavirus* (5) comme le SARS-CoV responsable d'une épidémie dans plusieurs pays en 2002-2003 (6) et le MERS-CoV au moyen orient en 2013 (7).

Avant ce nouveau virus, il était recensé six souches de coronavirus pouvant infecter l'être humain. Il s'agit du HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, le SRAS-CoV et le MERS-CoV (8).

Les souches 229E, OC43, NL63 et HKU1 circulent de manière très large entre les Hommes à travers le monde mais sont responsables de symptômes bénins comme le rhume. Contrairement au SRAS-CoV et MERS-CoV qui diffusent à l'être humain de manière ponctuelle mais qui sont plus virulent pouvant causer en plus, des symptômes digestifs et des pneumonies entraînant des syndromes de détresses respiratoires pouvant entraîner la mort (8) (annexe 1).

Le SRAS-CoV a été responsable d'une épidémie mondiale dans 30 pays en 2002-2003. Le MERS-CoV est apparu en 2012 au Moyen Orient et a diffusé dans plusieurs pays (9).

Le SARS-CoV-2 est d'origine zoonotique tout comme les autres coronavirus qui infectent l'Homme. Cela signifie que le virus peut se transmettre de l'animal à l'Homme. La forte similitude entre le génome du SARS-Cov2 et un Coronavirus de la chauve-souris CoV RaTG13 conforte l'idée qu'il viendrait de celle-ci (10). Il n'existe aucune preuve qu'il se soit transmis directement à l'Homme. Il existe néanmoins une hypothèse qui expliquerait le mécanisme de transmission par une infection d'un mammifère nommé le pangolin en tant qu'hôte intermédiaire (10) (11) (figure 2).

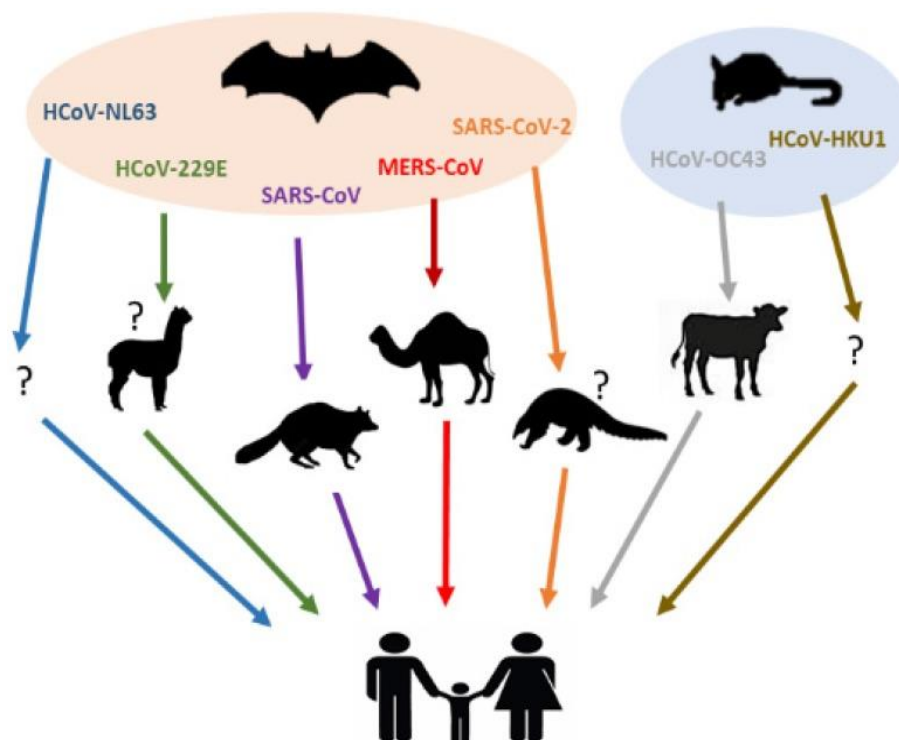


Figure 2: Les hôtes des coronavirus transmissibles à l'Homme (12).

- Structure du virus :

Les coronavirus (CoV) sont des virus enveloppés à ARN, monocaténaire de polarité positive. Les CoV sont les plus grands virus à ARN allant de 22 à 30 kb. Le génome du SARS-COV2 est long de 29,8 à 29,9 kilobases (12).

Le SARS-CoV-2 est constitué d'une enveloppe de phospholipides où sont enchevêtrées les protéines de membrane (M), l'Hémagglutinine-Esterase (HE) et les protéines d'enveloppe (E). Sur cette enveloppe se trouve fixées les glycoprotéines S (spike) qui sont constituées chacune d'entre elles de deux sous unités (S1 et S2).

A l'intérieur, on retrouve une capside de type hélicoïdale formée par les protéines N. Dans la capside se trouve le génome sous forme d'ARN simple brin (Figure 3, (13)).

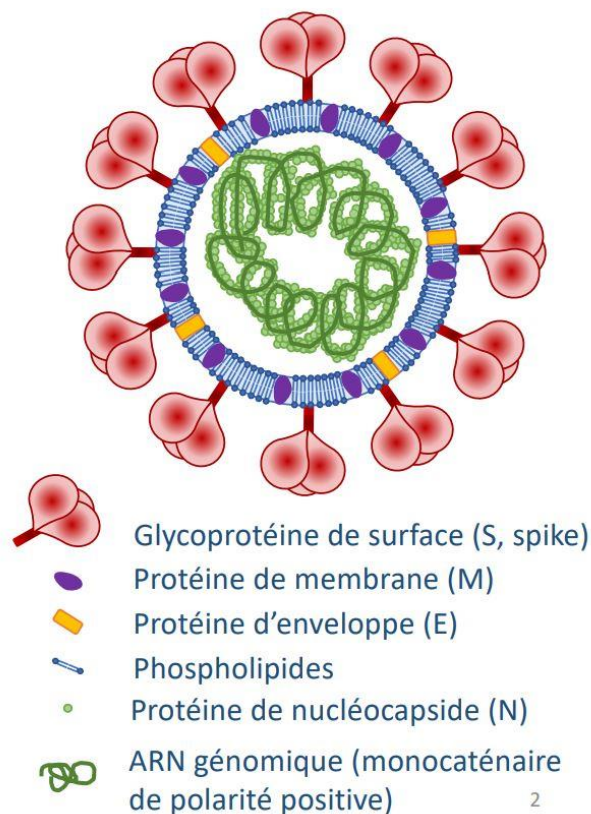


Figure 3 : Structure du SARS-CoV-2 (13).

- Mécanisme et cycle de répliquions :

Le SARS-Cov-2 pénètre dans la cellule humaine grâce à la protéine S. Celle-ci elle possède sur sa sous unité 1 (S1) un domaine de liaison aux récepteurs (RBD) qui va se fixer à une protéine présente à la surface des cellules qui va jouer le rôle de récepteur : l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) (14).

L'ACE 2 est également un récepteur du SRAS-CoV. Cette enzyme intervient également dans le système rénine angiotensine aldostérone (SRAA). Le SRAA est un système hormonal se trouvant dans le rein dont la fonction est de maintenir l'homéostasie hydrosodée. Il joue un rôle essentiel dans le contrôle de la pression artérielle (15).

L'enzyme de conversion 1 (ACE1) produit de l'angiotensine II qui aboutit à une vasoconstriction tandis qu'ACE2 aboutirait à une vasodilatation.

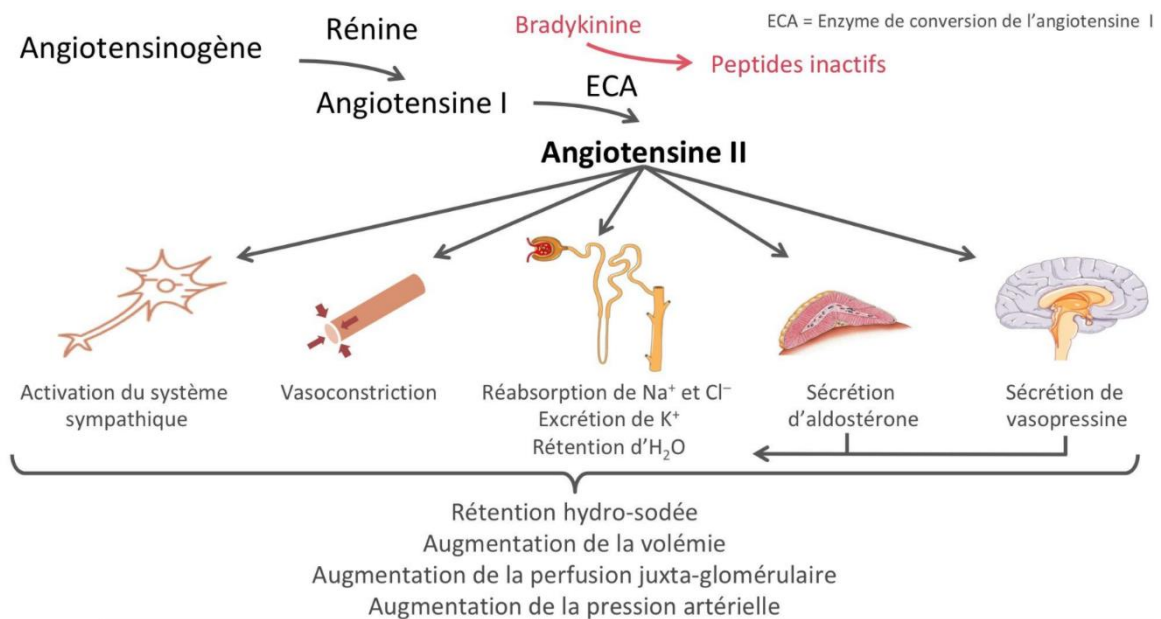


Figure 4: Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (15).

Une fois cette liaison effectuée, il va se produire une modification conformationnelle de la protéine S qui va exposer sa sous unité S2 et entraîner la fusion avec la membrane de la cellule hôte. Pour permettre cette fusion, il faut activer la protéine S par un clivage de la jonction S1/S2 et d'un autre site se trouvant sur la sous unité S2. Ce clivage est notamment réalisé par la serine protéase TMPRSS2 présente à la surface de la cellule (transmembrane protéase serine 2) (figure 5) (16).

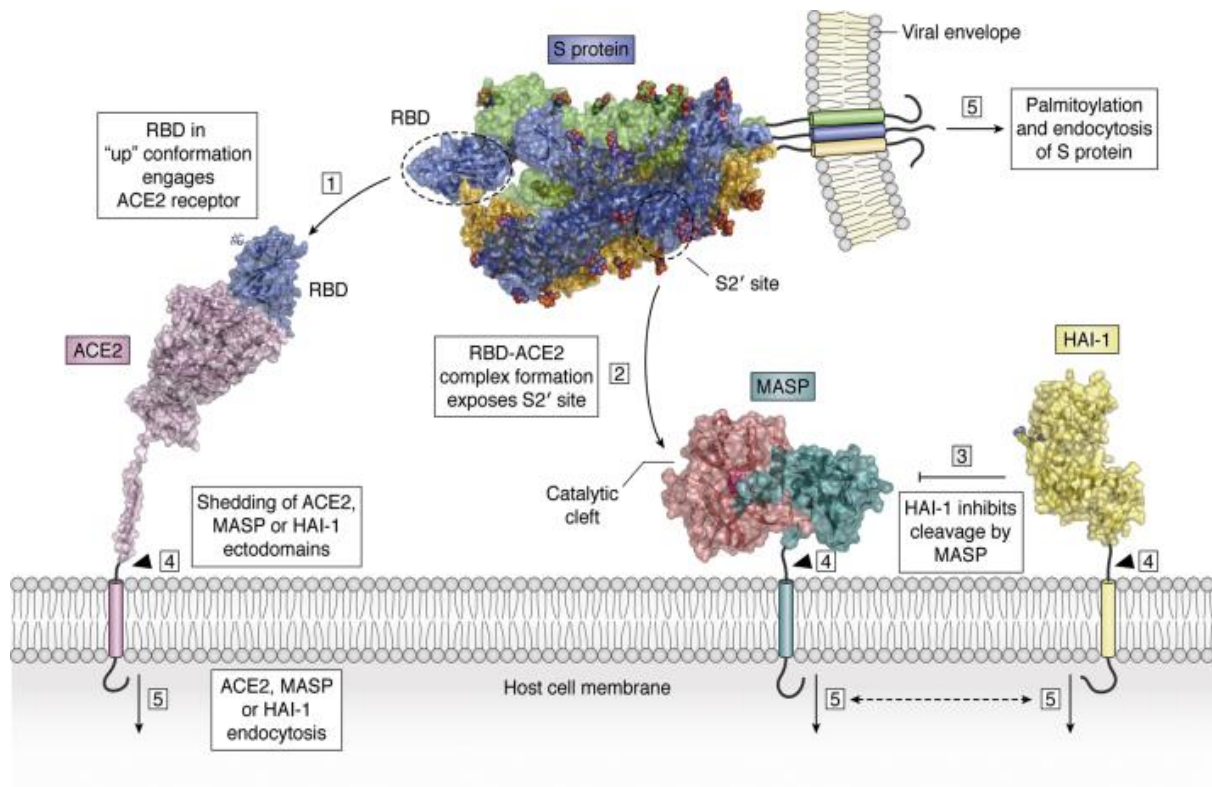


Figure 5: Mécanisme d'activation de la protéine S et fusion de la membrane de la cellule virale-hôte (14).

Une fois que la particule virale a pénétré la cellule, elle va libérer le génome de son ARN dans le cytosol. Il va être immédiatement traduit par les ribosomes en deux poly-protéines pp1a et pp1ab (la traduction est un processus permettant de synthétiser une protéine à partir de l'ARN) (14).

Ces deux protéines ont une activité de protéase, et elles vont subir un processus d'auto-clivage afin de produire des protéines non structurales individuelles (nsps). Cela va former un complexe de transcription et de réplication (on y trouve l'ARN polymérase ARN dépendant (RdRP)) nécessaire à la reproduction du génome viral à ARN.

Ce complexe va également permettre la synthèse d'ARN dit sous génomique qui va être traduit pour former les protéines de structures virales (protéines S, M, E et N). Une fois traduite par les ribosomes, les protéines S, M et E se translocalisent dans la membrane du réticulum endoplasmique. Puis elles vont migrer dans un compartiment intermédiaire nommé ERGIC où elles vont retrouver le génome viral synthétisé et encapsulé par la protéine N. La particule virale va être ensuite relarguée dans le cytosol et va quitter la cellule par exocytose afin d'aller en contaminer d'autres (17).

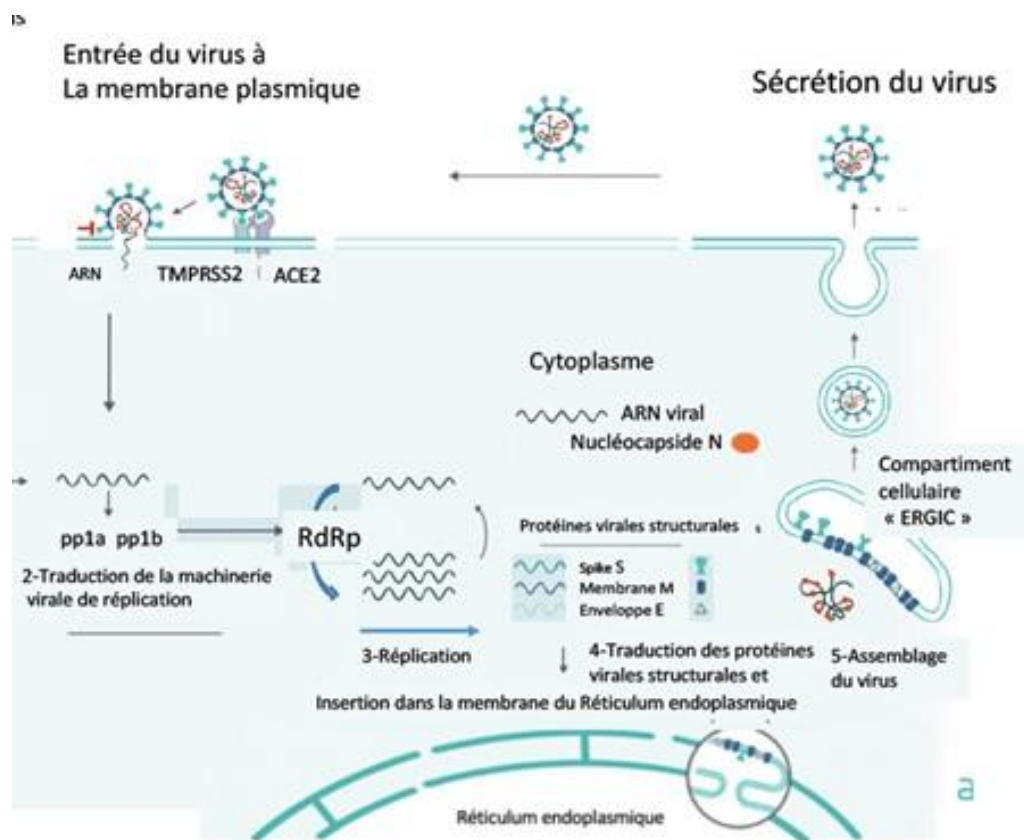


Figure 6: cycle de réplication du SARS-CoV-2 (17).

## 2. Epidémiologie dans le monde et en France

Fin juin 2021, plus de 180 millions de personnes ont été contaminées par le SARS-CoV-2 et presque 4 millions sont décédées à cause de cette maladie (18).

Cette nouvelle maladie a débuté en 2019. Le 31 décembre 2019, la Chine rapporte un groupe de personnes atteintes de pneumonie à Wuhan qui pourrait être due à un coronavirus (1).

Le 10 janvier 2020, 41 patients ont été déclarés diagnostiqués positifs Covid 19 par la commission de la Santé de la province de Hubei en Chine (19). Les premiers patients contaminés venaient de la ville de Wuhan (province de Hubei) et ses alentours. Ces personnes étaient toutes liées géographiquement au marché de vente de fruits de mer et d'autres espèces vivantes de Huanan (1).

Le 13 janvier, un cas a été signalé en Thaïlande. Cette personne venait de voyager à Wuhan. C'est le premier signalement enregistré en dehors de Chine. Le 23 janvier la ville de Wuhan a été mise en quarantaine (20).

Le 30 janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) rapporte 7818 cas dont la majorité en Chine et 82 cas signalés dans 18 autres pays dont 10 personnes contaminées en Europe et 5 en France (21) (Annexe 2).

La maladie provoquée par ce nouveau coronavirus qui est nommé dans un premier temps par l'OMS 2019-nCov se révèle très contagieuse. Du fait de la rapide progression et de la gravité, l'OMS déclare la maladie à Covid 19 comme pandémie que l'on peut définir comme une épidémie qui s'étend à un vaste territoire, en l'occurrence dans le cas présent à travers le monde entier (22).

Le taux de reproduction de base d'un virus ( $R_0$ ) est un indicateur épidémiologique qui évalue le nombre moyen de contamination issu d'une personne infectée en termes de cas secondaires dans une chaîne de transmission sans aucune mesure pour ralentir la maladie (quarantaine, traitements, vaccinations,...) (23).



Le 22 janvier l'OMS estime le R0 entre 1,4 et 2,5. Cette donnée est complétée par plusieurs estimations parues dans *Journal of Travel Medicine* estimant que le R0 devrait se situer entre 2 et 3 (24) . Par exemple si l'on prend un R0 égal à 2, cela veut dire qu'en moyenne une personne infectée en phase contagieuse contaminera 2 autres personnes.

Selon le modèle mathématique de *Kermack et McKendrick* l'immunité collective est atteinte lorsque le pourcentage de la population infectée immunisé est égal ou supérieur à  $1-(1/R0)$ . C'est-à-dire que pour R0 égale 2, il faut qu'au moins 50 % de la population soit immunisée (25).

La France a été fortement touchée par la pandémie. Fin juin 2021, il y avait plus de 5 800 000 individus ayant été contaminés et plus de 111 000 décès (18).

Elle a commencé en France le 24 janvier 2020 où trois personnes de retour de Wuhan ont été annoncées malades à la Covid 19 sur le sol français (deux à Paris et une à Bordeaux) (26).

L'épidémie a rapidement évolué et la première vague en France a atteint son pic aux environs du 31 mars 2020. Plus de 30 000 personnes étaient hospitalisées en France à cette période et environ 7000 en réanimation. On dénombrait 13 000 décès à Mi-avril (18).

En parallèle, l'Italie après avoir déclaré des mesures restrictives dans le nord du pays est le premier pays européen à se mettre en quarantaine le 9 mars (27).

Après plusieurs mesures de distanciation sociale mises en place par le gouvernement français, le 17 mars est appliqué un premier confinement national afin de ralentir l'épidémie, celui-ci se finira le 11 mai. Cette mesure s'est avérée efficace, la réduction de la reproduction en France a été estimée à 77 % d'après Salje et al (28) et de 81 % en Ile-de-France d'après Di Domenico et ses al (29).

Le taux d'incidence est le nombre de de nouveaux cas d'une pathologie observée par rapport à une population cible où sont issus ces cas pendant une période donnée. Concernant le taux d'incidence du Covid 19 en France, il est très souvent défini par le nombre de cas par semaine pour 100 000 habitants (30).

A l'arrivé de l'été 2020 la diffusion de la pandémie s'est estompée. L'incidence a chuté ainsi que le nombre de décès. Le 7 septembre 2020, on comptait en France plus de 400 000 cas déclarés positif au SARS-CoV-2 et un très lourd bilan de plus de 30 000 décès (31).

Le nombre de personnes contaminées au début de l'épidémie a été sous-estimé en raison d'un faible nombre de tests de dépistage réalisés.

H. Lau et al ont travaillé sur cette sous-estimation en début d'épidémie. Ils ont pris les données fournies par l'OMS jusqu'au 17 mars 2020 pour réaliser leur modèle. Leurs résultats ont montré qu'aux Etats Unis, en Espagne, en Italie et en France le taux de détection des personnes malades étaient seulement de 1 à 2 % par rapport aux nombres de cas réels atteints par la COVID-19 (32).

L'épidémie de Covid 19 s'est diffusée de manière hétérogène dans le monde avec un taux d'incidence et de mortalité variable en fonction des différentes régions et pays du monde (33).

Lors de la première vague en France, il est apparu des clusters disséminés sur le territoire métropolitain (Haut Rhin, Morbihan et l'Oise).

Puis l'épidémie s'est diffusée du Nord Est vers le centre Nord (Grand -Est, Ile de France, Haut de France). Avec la mise en place du confinement le 17 mars l'épidémie s'est répandue dans le pays de manière plus lente (34).

Gaudart J. et al ont constaté à l'issue de la première vague qu'il y avait une hétérogénéité spatiale de l'épidémie de COVID 19 à l'hôpital sur le territoire métropolitain. En effet, ils ont trouvé des taux d'incidence (nombre cumulatif de cas de COVID-19 à l'hôpital pour 100 000 habitants) variant de 19.4 à 489.5.

Le taux de mortalité (nombre cumulatif de décès liés à la COVID-19 à l'hôpital pour 100 000 habitants) allait de 1.1 à 119.2 en fonction des départements et il était plus élevé dans les départements avec les populations les plus âgées (34).

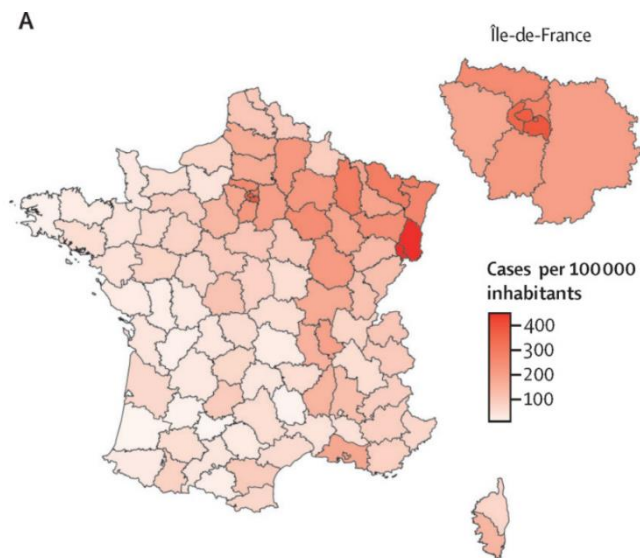


Figure 7: Hétérogénéité spatiale de la COVID-19 en France, montrant l'incidence cumulée à l'hôpital (34).

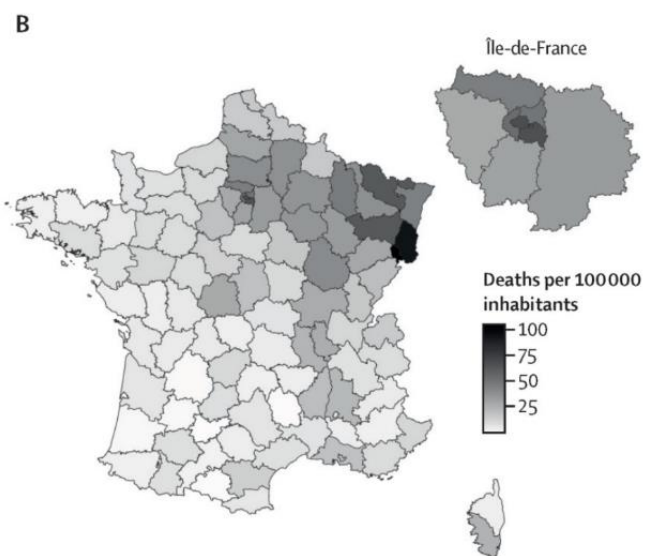


Figure 8: Hétérogénéité spatiale de la COVID-19 en France, montrant l'incidence cumulée à l'hôpital (34).

Le début de la seconde vague de l'épidémie en France a débuté en aout 2020 et le pic épidémique s'est situé au début du mois de novembre. Le taux d'incidence était en moyenne de 500 nouveaux cas par semaine pour 100 000 habitants. Il y avait également une hétérogénéité du taux d'incidence en fonction des catégories d'âges. A cette période, le plus haut taux d'incidence pour les 20-39 ans a été de 694 tandis que pour les 60 -79 ans il était de 390 (35).

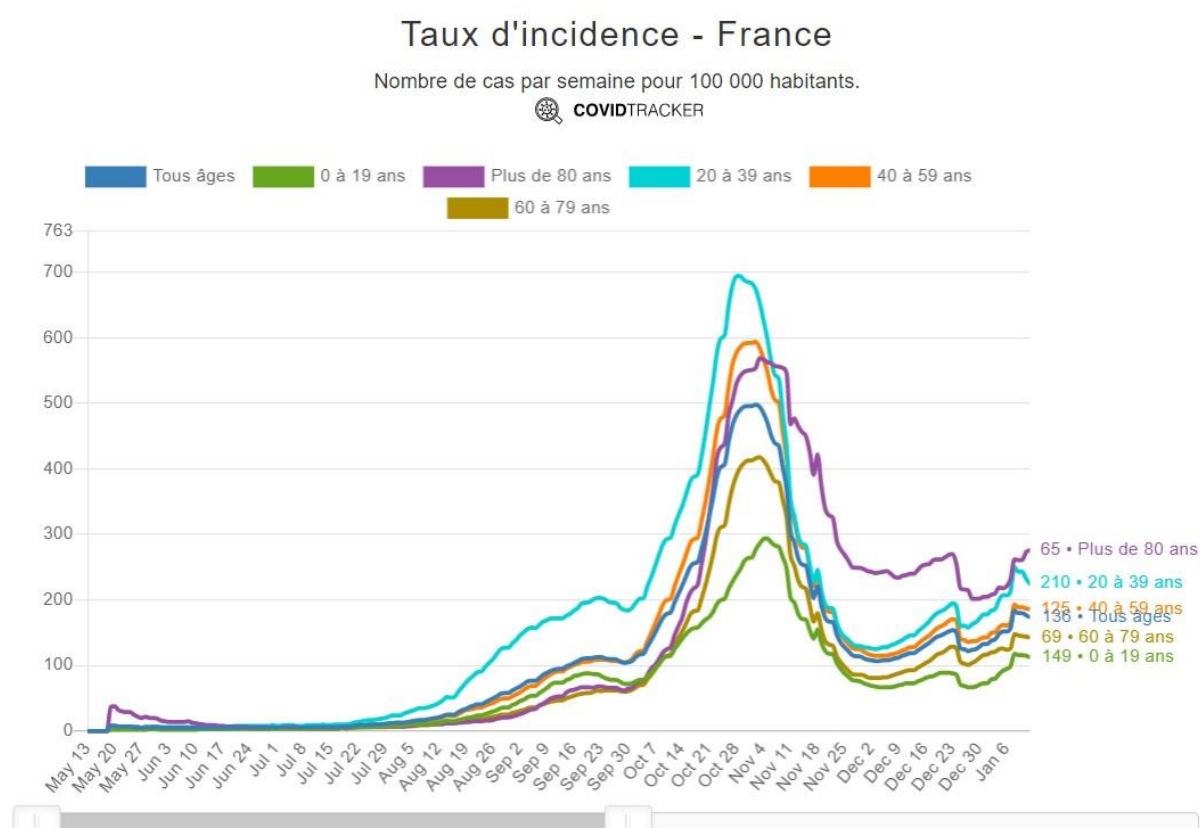


Figure 9: Taux d'incidence en France par catégorie d'âge durant la seconde vague (35).

## B. La maladie à coronavirus 19.

### 1. Physiopathologie et manifestations cliniques.

La contamination par le SARS-CoV-2 se produit essentiellement par contamination directe via des gouttelettes respiratoires expulsées par l'hôte malade (14). On estime par ailleurs qu'une personne parlant cinq minutes va émettre environ 3000 gouttelettes et par un éternuement plus de 40 000 (36). Les gouttelettes sont de grosses particules et pour que la contamination se fasse un contact proche est nécessaire car elles ne peuvent parcourir une grande distance (moins 1 mètre). C'est pour cela que la distanciation physique et le port du masque sont des mesures efficaces pour réduire la diffusion du virus (37).

Il peut également se produire une contamination par transmission indirecte via des surfaces contaminées par ces gouttelettes. La désinfection des mains et de l'environnement permet de réduire la transmission virale (38).

La contamination pourrait aussi se faire via des aérosols. Ce sont des suspensions de particules solides ou liquides enfermées dans un gaz. La suspension contient le virus du SARS-Cov-2. La taille des particules varie de 0.001 à 100 um. Ce sont des petites particules qui restent dans l'air et parcourent une grande distance. La contamination se produit à distance (supérieure à 1.8 m) et le contact direct est inutile (36). Cela se nomme une contamination par transmission aérienne. A un degrés moindre ce mode de contamination par le SARS-Cov-2 pourrait se produire dans les environnements où l'air n'est pas renouvelé (pièce non ventilée, fermée) (39). A l'heure actuelle, il n'existe pas de preuve concluante de ce mode de contamination et d'autres études doivent être menées afin de confirmer ce mode de contamination par le SARS-Cov-2 (40).

L'ARN du SARS-Cov-2 a aussi été retrouvé dans les selles (41). Pour l'instant, il n'existe aucune preuve d'une transmission féco-orale.

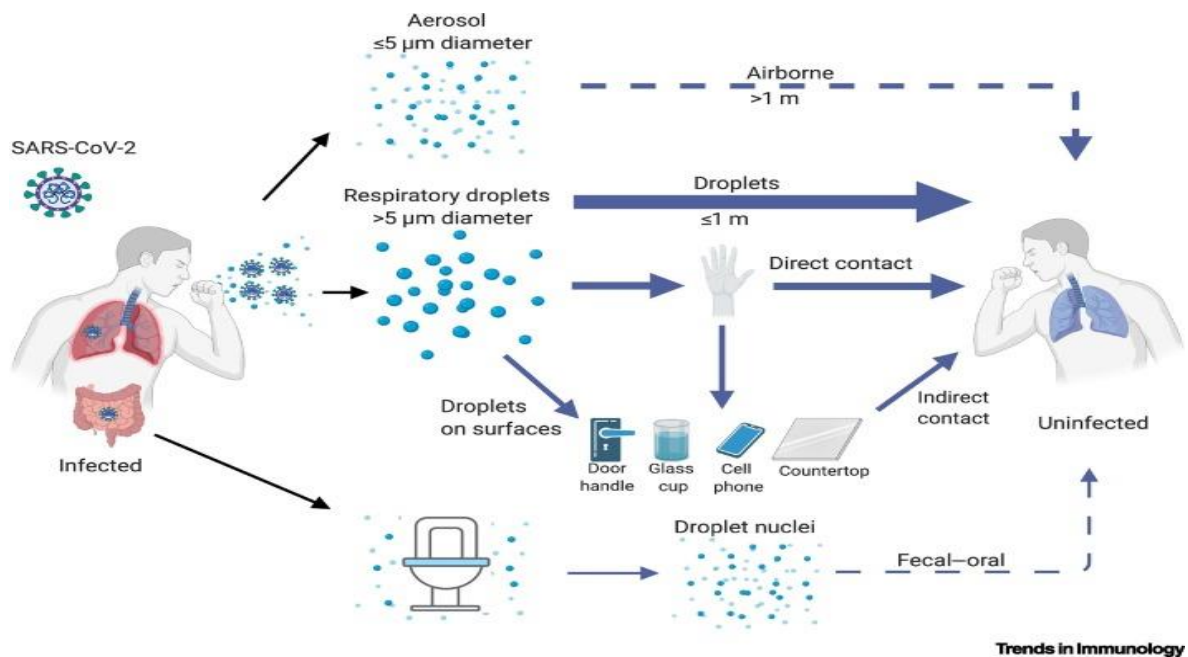


Figure 10: Voie de transmission du SARS-CoV-2 (14). Les flèches pleines indiquent que le mode de contamination est prouvé. Les flèches en pointillés montrent la plausibilité du mode de transmission.

Le SARS-CoV-2 peut se transmettre via une personne asymptomatique, présymptomatique ou symptomatique.

Le SARS-Cov-2 infecte en premier les cellules épithéliales nasales qui expriment fortement l'ACE 2. C'est la phase asymptomatique qui peut durer quelques jours. La réponse immunitaire est faible. A ce stade l'hôte contaminé peut infecter d'autres personnes saines (42).

La période d'incubation c'est-à-dire le délai entre la contamination et l'apparition des premiers symptômes est estimée à 5-6 jours (43) et peut aller jusqu'à 14 jours (44).

Chez certaines personnes, le virus va migrer vers les voies respiratoires supérieures et la réponse immunitaire va être plus forte et des symptômes vont apparaître. Les plus courants sont la fièvre, la toux sèche et l'asthénie. Les malades peuvent également présenter des maux de têtes, des hémoptysies, des essoufflements. Il a été également rapporté des douleurs thoraciques, de l'anorexie, des frissons, et des troubles du goût et de l'odorat chez certains patients (42,45) (46).

Le SARS-CoV-2 peut aussi infecter les entérocytes humains, certaines personnes ont présenté des symptômes digestifs avec des diarrhées et vomissements (47).

La majorité des personnes contaminées vont avoir des symptômes bénins et vont guérir spontanément, mais certains malades vont être hospitalisés.

Tellen D. Bennett et al. ont réalisé une étude de cohorte rétrospective aux Etats-Unis sur 1 926 526 adultes américains. 174 568 personnes étaient infectées par le Covid 19 et presque 1 personne sur 5 était hospitalisée (48).

Généralement après une à deux semaines après le début des symptômes, la pneumopathie peut apparaître chez certains malades pouvant provoquer une détresse respiratoire. Le risque principal de cette atteinte est le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA). « Le SDRA est un œdème pulmonaire dit « lésionnel », c'est à dire entraîné par une hausse de la perméabilité capillaire pulmonaire survenant à la suite d'une agression directe ou indirecte de la membrane alvéolo-capillaire, associé à une inflammation pulmonaire intense et une hypoxémie sévère.», Dr Monsel, SFAR (49).

Les atteintes pulmonaires et des autres organes liées à la Covid 19 sont dues à l'infection virale intrinsèque mais également à une surexpression du système immunitaire. En effet la suractivation et le dérèglement du système immunitaire peut être déclencher une « tempête de cytokine » (cytokine Storm). L'entrée de la particule virale va activer les cellules immunitaires qui vont produire des cytokines.

Les cytokines sont un groupe de protéines médiatrices de la réponse immunitaire et inflammatoire (50).

Lorsque la particule virale entre dans les cellules épithéliales respiratoires, cela va induire une infiltration de polynucléaires neutrophiles (PNN) et de macrophages dans le tissu pulmonaire et la production importante de cytokines pro inflammatoires telles que Il-6, Il-10, Il-2, TNF- $\alpha$  et MCP-1 (51).

État de la COVID-19	Personne non infectée	COVID-19 légère et modérée	Covid-19 grave
Symptômes	Aucun symptôme	Fièvre, myalgie, fatigue ou dyspnée	Fièvre, myalgie, fatigue, dyspnée, SDRA ou MOF
Modèles de cytokines	Pas de cytokines	↑IL-6, IL-10 et TNF-α	↑↑IL-6, IL-10, TNF-α, IL-2 et MCP-1
Lymphopénie à cellules T	Aucun changement	↓Lymphocytes (cellules CD4T et CD8T) **	↓↓Lymphocytes (cellules CD4T, en particulier cellules CD8T) **

Abréviations : SDRA, syndrome de détresse respiratoire aiguë; COVID-19, maladie à coronavirus 2019; IL, interleukine; MCP-1, protéine chimioattractante monocyttaire 1; MOF, défaillance de plusieurs organes; TNF-α, facteur-α de nécrose tumorale.

*Tableau 1: Profil des symptômes, de la sécrétion de cytokines et de la lymphopénie des lymphocytes T liés à la gravité de la COVID-19 (51).*

Le SARS-CoV-2 peut causer dans les formes sévères des événements thrombotiques veineux comme des thromboses veineuses profondes et des embolies. Il a aussi été rapporté des thromboses artérielles chez des malades. La compréhension de ce phénomène n'a pas été encore totalement élucidée et d'autres études doivent être menées afin de l'éclaircir (52).

La triade de Virchow est l'association de trois facteurs expliquant la thrombose : l'hypercoagulabilité, l'agression endothéliale et la stase veineuse. La Covid 19 aurait un impact sur ces trois facteurs (16). Il a été prouvé qu'un traitement anticoagulant par héparine en prophylaxie et ajusté en fonction des patients est efficace et réduit la mortalité chez les personnes atteintes de la Covid 19 (53).

Pour rappel, l'hémostase se déroule en trois étapes. Premièrement l'hémostase primaire qui va aboutir à la formation d'un clou plaquettaire pour obturer la brèche vasculaire. Ensuite la coagulation qui est un système complexe de cascade enzymatique qui va aboutir à la formation d'un caillot de fibrine insoluble. Enfin la fibrinolyse qui va dissoudre le caillot une fois qu'il aura rempli son rôle (54).



- Facteurs de risques :

La majorité des patients hospitalisés présentent des comorbidités. Les plus représentées sont l'hypertension, le diabète, les pathologies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires chroniques, les patients transplantés d'organes, les maladies rénales chroniques, et les cancers (45).

Un facteur de risque biologique est l'élévation des D-dimères chez certains patients associés à une augmentation d'apparition de risques thrombotiques. Une élévation des D-Dimères a été rapportée dans plusieurs cohortes. Il a été établi qu'une augmentation des D-Dimères était corrélé à une plus grande sévérité de la maladie (52).

Le genre masculin est un facteur de risque d'avoir une maladie à Covid 19 sévère et de surmortalité (55) . Les hommes âgés sont plus à risque de développer une forme grave par rapport aux femmes et aux personnes plus jeunes (56).

Plusieurs études de cohortes et méta analyses ont démontré une association entre l'obésité et le risque de développer une forme grave de la Covid 19. L'obésité est définie par un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kilogrammes par mètre carré ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Une méta analyse suggère que la gravité et la mortalité intra hospitalière augmenteraient de façon linéaire en rapport avec l'augmentation de l'IMC (57).

## 2. Diagnostic

Le diagnostic précoce et fiable des personnes contaminées est crucial pour d'une part prendre en charge les malades et d'autre part pour les isoler afin de ralentir la pandémie. Le SARS-CoV-2 se retrouve presque exclusivement à partir de sources respiratoires même s'il a aussi été retrouvé dans le tractus digestif et le sang. Le diagnostic de Covid 19 est suspecté à partir d'un tableau clinique évocateur et il est confirmé par des tests biologiques. Pour les patients hospitalisés, l'imagerie médicale est aussi utilisée.

Le test de référence biologique pour détecter le SARS-Cov-2 est le test de détection moléculaire de l'acide nucléique du virus par RT-PCR. C'est un test avec une sensibilité variable mais très spécifique.

Le SARS-CoV-2 étant un virus à ARN simple brin il va nécessiter une transcription inverse en ADN double brin par une transcriptase inverse (RT) puis il sera amplifié par une réaction en chaîne de la polymérase (PCR). En pratique, on prélève un échantillon nasopharyngé grâce à un écouvillon. On peut également récolter un prélèvement oropharyngé. Le résultat est rendu en plusieurs heures.

Pour les patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs, il est recommandé de prélever dans les voies aériennes inférieures en récoltant les expectorations bronchiques ou en faisant un lavage broncho alvéolaire (LBA). Ces échantillons sont plus sensibles que ceux provenant des voies aériennes supérieures (45). Cependant il peut y avoir des faux négatifs (FN) et le rendu du résultat peut prendre du temps.

Pour compléter la stratégie de dépistage en ville, il existe des tests antigéniques qui vont détecter la protéine produite par le virus (antigène). Le résultat rendu est rapide mais si le résultat est positif, il faut le confirmer par un test moléculaire par RT-PCR (58).

Dans certaines circonstances, les tests sérologiques par détection d'anticorps produit par l'organisme en réponse à l'infection par technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ont montré un intérêt et sont recommandés par l'HAS pour le diagnostic (59).

L'imagerie thoracique est également utilisée à l'hôpital avec la radio thoracique (RT) et surtout la tomodensitométrie (TDM) plus communément appelé « scanner ». La TDM sans injection permet un diagnostic précoce à l'arrivée du patient à l'hôpital en attendant le résultat du test

PCR qui est le test de référence. Cela permet de trier les patients et d'isoler ceux atteints du Covid 19 afin d'éviter les contaminations. C'est un outil diagnostique complémentaire à la RT-PCR. La présence de plages de verre dépoli bilatérale est caractéristique de la pneumonie à Covid 19 et l'étendue des lésions est liée à la sévérité clinique (60,61).

Par ailleurs le scanner réalisé avec injection permet de rechercher une embolie pulmonaire qui est une complication potentielle de cette maladie (61).

## C. Thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge de la Covid 19.

### 1. Les antiviraux.

- Remdesivir :

Le Remdesivir (VEKLURY®) commercialisé par le laboratoire GILEAD est une prodrogue analogue nucléotidique de l'adénosine. Il est métabolisé dans la cellule hôte en triphosphate de remdesivir qui va inhiber de façon compétitive l'ARN polymérase du SARS-Cov-2 aboutissant à une terminaison retardée de l'élongation de la chaîne d'ARN virale au cours de la réplication (62).

Il a été développé pour lutter contre le virus Ebola sévissant en Afrique de l'Ouest. De plus il a montré des résultats positifs dans des études in vitro et des modèles animaux sur les virus SRAS-CoV et MERS-CoV (63) (64).

Le 29 avril a été publié les résultats intermédiaires de l'étude clinique SOLIDARITY mise en place par l'OMS et ses partenaires. Ces premiers résultats ont montré une diminution du temps de récupération médian des patients gravement malades et hospitalisés de 15 jours à 11 jours (65). Mais à ce jour aucune étude n'a montré de résultats probants concernant la mortalité.

L'agence européenne des médicaments (EMA) a octroyé le 3 juillet 2020 une autorisation sur le marché (AMM) conditionnelle pour le traitement de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie et recevant une oxygénothérapie. Suite à cette mesure l'Agence National de Sécurité du Médicament (ANSM) a octroyé une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte le 15 juillet 2020 (66).

Le laboratoire Gilead a retiré sa demande de remboursement malgré le fait que la haute Autorité de Santé (HAS) est rendu un avis favorable au remboursement mais seulement chez les patients âgés de 12 ans ou plus et pesant au moins 40 kg, hospitalisés pour la COVID-19 avec une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie à faible débit (67).

- Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine (HCQ) commercialisé par le laboratoire SANOFI sous le nom de PLAQUENIL® a été utilisé et testé pour traiter la maladie à SARS-Cov-2. Ce médicament a une AMM pour le traitement de certaines maladies articulaires d'origine inflammatoire, telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou d'autres maladies telles que le lupus ou en prévention des lucites.

Des premières données suggéraient une potentielle efficacité concernant la réduction de la charge virale sur 20 patients mais il n'y avait pas de données cliniques (68). Elle a été utilisée souvent en association avec l'azithromycine. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a recommandé le 23 mars 2020 de l'utiliser pour les patients hospitalisés présentant des signes de gravités. De préférence dans le cadre des essais cliniques et si ce n'est pas le cas d'inclure le patient dans la cohorte French COVID-19 (69).

Les résultats du premier essai randomisé n'ont pas été concluants. Il s'agissait d'une étude multicentrique chinoise sur 150 patients avec 75 patients traitées par l'HCQ et 75 dans le bras contrôle. Les malades traités par HCQ ont reçu une dose de charge de 1200 mg pendant 3 jours suivies d'une dose d'entretien de 800 mg par jour (la durée du traitement était de deux à trois semaines). Le critère principal était la conversion négative du SARS-Cov-2 à 28 jours et les auteurs ont aussi relevé les effets indésirables dans les deux bras. L'administration d'HCQ n'entraînait pas plus de conversion négative par rapport à la norme. Ils ont trouvé qu'il y avait plus d'effets indésirables parmi les patients prenant de l'HCQ (70).

D'autres études n'ont pas montré de résultats positifs de l'HCQ ni de l'association avec l'azithromycine comme par exemple l'étude randomisée RECOVERY sur plus de 3000 patients (71-73) (74).

De plus il a été rapporté une augmentation de signalement des effets indésirables (EI) dû à son utilisation seule ou en association avec l'azithromycine ou d'autres molécules. Les atteintes cardiaques ont été l'effet indésirable (EI) majoritaire déclaré à la pharmacovigilance (PV) durant la première vague où l'hydroxychloroquine a été très utilisée. Durant cette période, 50 % des EI des traitements du Covid 19 déclarés à la PV ont été imputés à l'HCQ seul ou en association (75).

A partir de la seconde vague cette molécule a été nettement moins prescrite. L'EI majoritairement déclaré était les atteintes cutanées (7 cas) (76).

Ces EI sont connus et inscrits dans l'AMM et les atteintes cutanées (prurit, éruption cutanée) peuvent survenir fréquemment (77).

- Lopinavir/Ritonavir (KALETRA®)

Cette association commercialisée par le laboratoire AbbVie est utilisée pour traiter les malades atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Il a obtenu son AMM en 2001 pour la solution buvable et en 2008 pour les comprimés pelliculés 100mg/25mg et en 2011 pour les comprimés pelliculés 200mg/50mg.

Le lopinavir possède l'activité antivirale tandis que la faible dose de ritonavir va jouer le rôle de booster en retardant la dégradation du lopinavir et ainsi augmenter sa concentration (78).

Ce médicament a été testé et utilisé pour certains patients atteints du SARS-CoV-1 (79). Du fait des propriétés anti virales attendues, ce médicament faisait partie des candidats pour le SARS-CoV-2 (80).

Les premiers résultats d'une étude randomisée ont été décevants car elle manquait de puissance et elle n'a pas réussi à démontrer l'efficacité de ce traitement (81).

Puis les résultats de l'Etude RECOVERY sont parus en octobre. Au total 1616 patients ont reçus du lopinavir-ritonavir 400mg/100mg par jour pendant 10 jours ou jusqu'à leur sortie versus 3424 malades traités par les soins standards. Les auteurs ont conclu que pour les patients hospitalisés, le lopinavir-ritonavir n'était pas associé à une réduction de la mortalité de 28 jours, de la durée du séjour à l'hôpital ou du risque de progression vers une ventilation mécanique invasive ou la mort (82).

## 2. Les antibiotiques

- Macrolide/azithromycine (ZITHROMAX®)

L'azithromycine est un antibiotique de la famille des macrolides. Cette classe d'antibiotique possède une activité bactériostatique en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se fixant sur la sous unité 50S du ribosome (ARNr 23s). Les macrolides sont efficaces contre les bactéries intracellulaires (83).

Le SARC-CoV-2 déclenche chez certaines personnes une suractivation de la réponse immunitaire délétère et aggravant la maladie. En plus de leur activité antimicrobienne, les macrolides possèderaient une activité anti modulatrice et potentiellement une activité antivirale (84). L'azithromycine a été proposé pour la prise en charge de la maladie à Covid 19.

Une étude en mars 2020 de l'institut hospitalo-universitaire Méditerranée Infection (IHU) a trouvé dans ces résultats que l'association HCQ et azithromycine montrait la meilleure efficacité sur la réduction charge virale sur une petite cohorte de patients (85).

A l'hôpital européen, la réunion de concertation pluridisciplinaires (RCP) a statué en faveur de leurs utilisations au début de la pandémie.

Critères	Antibiothérapie	Orientation
<b>Cas Léger = Infection respiratoire haute</b> (sd fébrile + signes ORL seuls)	Pas d'antibiothérapie	RAD
<b>Cas Modéré = Pneumopathie sans gravité</b> (toux sèche, crépitants, TDM pathologique)	AZITHROMYCINE PO 500mg /j J1 puis 250 mg/j J2-J5	RAD \$
	AZITHROMYCINE PO + AUGMENTIN PO 1g * 3/j J1-J5	Hospitalisation
<b>Cas sévère = Pneumopathie hypoxémiante</b> (dyspnée, hypoxémie)	CEFTRIAXONE IV * 2g /24h + AZITHROMYCINE PO 500 puis 250 mg/j x5j	Hospitalisation
	CEFOTAXIME 6g IV **/24h + SPIRAMYCINE 1.5 MUI/8h x5j	Réanimation
<b>Cas critique = Pneumopathie</b> (indication de ventilation mécanique)	CEFOTAXIME 6g IVSE/24h + SPIRAMYCINE 1.5 MUI/8h x5j Après aspiration bronchique (POC+bactério) Discuter arrêt à 48h si résultats négatifs	Réanimation

*Tableau 2: Antibiothérapie au début de l'épidémie probabiliste en fonction du stade de la maladie à Covid 19 à l'hôpital européen (RCP du 30/03/2020).*

Plus tard plusieurs études dont l'étude RECOVERY n'ont pas montré de bénéfice clinique. Cette étude incluait 7763 patients (2582 prenant de l'azithromycine 500 mg par jour pendant 10 jours ou jusqu'à la sortie versus 5181 patients traités par les soins standards) a publié ses résultats le 2 février 2021. L'azithromycine n'améliorait pas la survie ni les autres résultats cliniques prédéfinis. Les auteurs recommandaient l'utilisation de l'azithromycine uniquement pour ses propriétés antimicrobiennes (86).

De plus les données de pharmacovigilance ont rapporté des effets indésirables (EI) avec l'utilisation de l'azithromycine seule ou en association avec l'hydroxychloroquine (76).

Au vu du manque de bénéfice clinique rapporté et des données de pharmacovigilance, la RCP de l'hôpital Européen a modifié sa position en défaveur d'une utilisation systématique d'un macrolide.



### 3. Les anticoagulants.

Parmi les anticoagulants, on retrouve les héparines par voie injectable. Ils ont un effet anticoagulant immédiat. Ils sont utilisés à visés préventive ou curative dans les évènements thrombotiques.

Les héparines se fixent sur l'antithrombine et en fonction de leur longueur vont inhiber à une intensité différente l'activité du facteur Xa (facteur de Stuart activé) et l'activité du facteur IIa (thrombine). Les héparines non fractionnées (HNF) sont très longues et ont un rapport anti-Xa/anti-IIa de l'ordre de 1. Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) possèdent plus de chaînes courtes que de chaînes longues et ont un rapport anti-Xa/anti-IIa supérieur à 1.5. Pour la tinzaparine (Innohep<sup>®</sup>) le rapport anti-Xa/anti-IIa est proche de 2. Pour l'énoxaparine (Lovenox<sup>®</sup>) il est égal à 3.6. Le fondaparinux (Arixtra<sup>®</sup>) a une activité anti-facteur Xa exclusive (87).

On retrouve également les anticoagulants oraux directs (AODS) qui inhibent de façon direct et sélectif soit le facteur Xa pour le rivaroxaban (Xarelto<sup>®</sup>) et l'apixaban (Eliquis<sup>®</sup>) ou le facteur IIa pour le dabigatran (Pradaxa<sup>®</sup>) (88). Il y a aussi les antivitamines K (AVK) qui sont des inhibiteurs de la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant (facteurs II, VII, IX, X, protéines C et S). Ce sont des anticoagulants indirects. Ils nécessitent un délai avant d'être efficace. Ils ne peuvent pas être initié pour traiter une situation urgente (89).

La maladie à Covid 19 est maladie pro thrombotique. Très tôt il a été rapporté des troubles de la coagulation parmi les patients hospitalisés avec une élévation des D-Dimères (90).

De ce fait les sociétés savantes ont recommandé de pratiquer une anticoagulation en prophylaxie préventive chez tous les patients hospitalisés (91,92) et d'adapter les posologies d'anticoagulants en fonction des niveaux de risques d'apparitions de thromboses. Le niveau de risque est fonction des facteurs de risques de thromboses classiques : cancer actif (traitement au cours des 6 derniers mois), antécédents personnels récents (inférieur à 2 ans) d'évènement thromboemboliques.

D'autres facteurs de risques peuvent être considérés comme l'âge supérieur à 70 ans, l'alitement prolongé, le post partum, la prise de contraception orale combinée. Le niveau de risque dépend aussi de l'indice de masse corporelle des patients (IMC) en kilogramme par mètres carré (kg/m<sup>2</sup>). L'obésité définie par un IMC supérieur ou égale à 30 est un facteur de risque surajouté. L'inflammation majeure et l'oxygénothérapie sont également des facteurs de risques surajoutés (92).

### Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par le COVID-19 hospitalisé

	Pas d'oxygénothérapie	Oxygénothérapie	Oxygénothérapie nasale à haut débit ou ventilation artificielle	Monitoring de l'anticoagulant
IMC <30 kg/m <sup>2</sup>	<b>HBPM dose prophylactique standard ou fondaparinux</b> (par ex : enoxaparine 4000 UI/24h SC; enoxaparine 2000 UI/24h SC si Clcr entre 15 et 30 ml/min; tinzaparine 3500 UI/24h SC si Clcr >20 ml/min; fondaparinux 2,5 mg/24h si Clcr >50 ml/min)			<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxyaparine) - HNF : objectif 0,3-0,5 UI/ml
IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> sans FDR*		<b>enoxaparine 4000 UI/12h SC</b> <b>enoxaparine 6000 UI/12h SC si poids &gt;120 kg</b> <b>HNF: 200 UI/kg/24h, si Clcr &lt; 30 ml/min</b>		
IMC ≥30kg/m <sup>2</sup> avec FDR*				
Thromboses itératives de cathéter ou de filtre d'EER Syndrome inflammatoire marqué (par ex: fibrinogène >8 g/L) Hypercoagulabilité (par ex: D-dimères >3 µg/ml) ECMO		<b>HBPM à dose curative</b> par ex. enoxaparine 100 UI/kg/12h SC (poids réel), sans dépasser 10 000 UI/12h.  <b>HNF 500 UI/kg/24h</b> si Clcr <30 ml/min si ECMO  <b>Réévaluer la dose en cas de défaillance multiviscérale ou de coagulopathie de consommation.</b>		<b>Surveillance de l'activité anti-Xa:</b> - HBPM : éviter le surdosage (> 1,2 UI/ml pour l'enoxyaparine) - HNF : objectif 0,5-0,7 UI/ml
Traitement anticoagulant au long cours				

Risque intermédiaire Risque élevé Risque très élevé

\*Facteurs De Risque (FDR) thromboemboliques : cancer actif, antécédent personnel de thrombose...  
 Clcr : Clairance de la créatinine; HBPM : héparine de bas poids moléculaire; HNF : héparine non fractionnée

NB: le risque faible n'est pas représenté

Tableau 3: Prévention et traitement des complications thrombotiques en cas d'infection par la Covid 19 pour les patients hospitalisés, proposition du GIHP et du GFHT le 3 avril 2020 (92).

Une étude de cohorte observationnelle a apporté des preuves solides en faveur de l'anticoagulation en prophylaxie. Le nombre de participant était de 4297 admis à l'hôpital du 1 mars au 31 juillet 2020. C. T Rentsch et al. ont montré que l'anticoagulation en prophylaxie par rapport à l'absence d'anticoagulation était associée à une diminution de la mortalité à 30 jours et sans risque accrue d'hémorragie grave (53) .

#### 4. Les glucocorticoïdes.

Les corticoïdes naturels sont composés de deux hormones stéroïdiennes : l'aldostérone issue de la voie des minéralocorticoïdes et le cortisol issu de la voie des glucocorticoïdes. Les propriétés glucocorticoïdes sont essentiellement anti inflammatoires et immunosuppresseives et les propriétés minéralocorticoïdes sont de réguler la pression artérielle en préservant l'homéostasie du sodium et du potassium (93).

Les glucocorticoïdes se fixent à un récepteur nucléaire ubiquitaire (récepteur en doigt de zinc) appartenant à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes. Ils vont moduler l'expression de protéines pro inflammatoires. Ils possèdent également une activité non génomique (93).

Les glucocorticoïdes (GC) de synthèse sont dérivés du cortisol appelé également hydrocortisone. Ils ont été développés dans le but de maximiser les effets anti inflammatoires et de minimiser les effets minéralocorticoïdes (93). Par exemple la dexaméthasone ne possède pas d'activité minéralocorticoïdes (MC) et à un pouvoir anti inflammatoire 25 fois plus puissant que l'hydrocortisone.

<b>GC</b>	<b>Durée d'action</b>	<b>Effet MC</b>	<b>Activité antiinflammatoire</b>	<b>Equivalence de dose à la prednisone</b>
<b>Hydrocortisone</b>	Courte	1	1	20 mg
<b>Cortisone</b>	Courte	0.8	0.8	25 mg
<b>Prednisone</b>	Intermédiaire	0.8	X4	5 mg
<b>Prednisolone</b>	Intermédiaire	0.8	X4	5 mg
<b>Méthylprednisolone</b>	Intermédiaire	0.5	X5	4 mg
<b>Dexaméthasone</b>	Prolongée	0	X25	0.75 mg

*Tableau 4: Les glucocorticoïdes de synthèses.*

A l'état des connaissances au début de l'épidémie, les glucocorticoïdes étaient déconseillés (94). Cependant ils pouvaient être discutés en amont ou en association à une immunothérapie pour la phase inflammatoire arrivant dans un second temps. C'est-à-dire pour les formes grave de Covid 19 en amont de la réanimation mais dont l'hypoxie s'aggrave brutalement ou chez des patients en réanimations présentant des critères biologiques et/ou radiologique montrés dans le graphique ci-dessous (95).

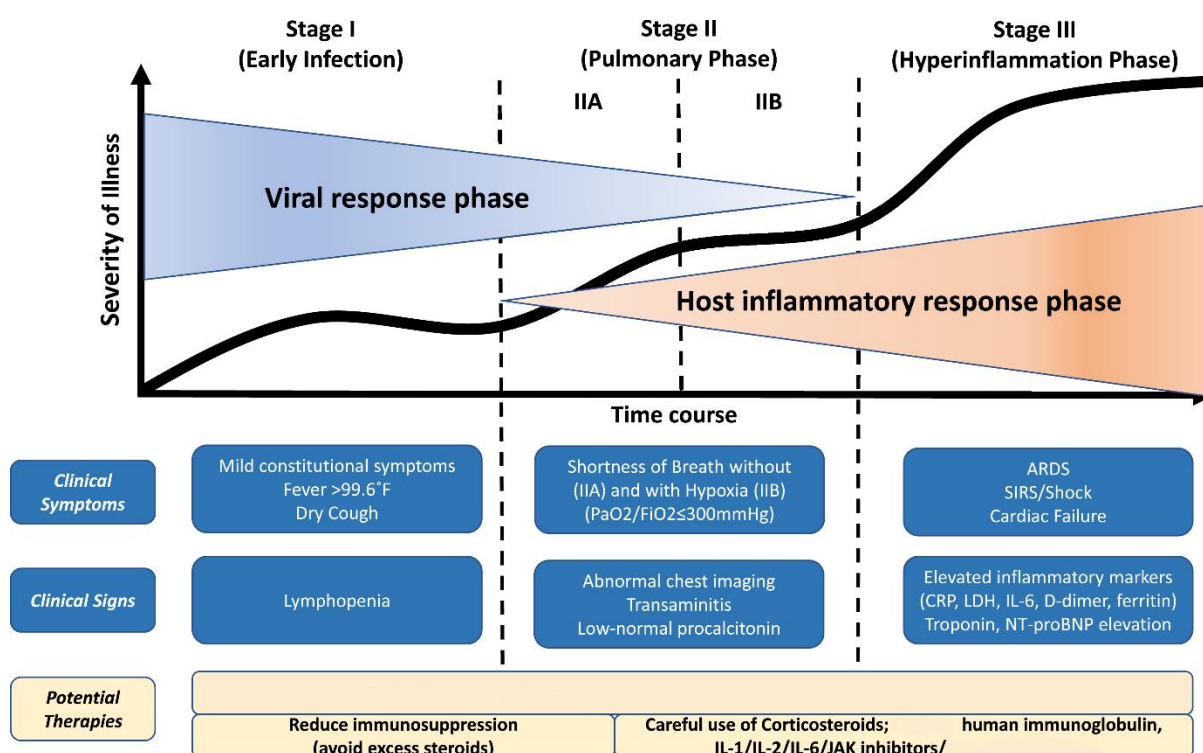


Figure 11: : Classification des états de la maladie COVID-19 et des cibles thérapeutiques potentielles (95).

En juillet 2020, l'essai clinique RECOVERY a démontré que l'utilisation de la dexaméthasone à la posologie de 6 mg par jour pendant 10 jours administré par voie orale ou par voie intraveineuse (IV) diminuée la mortalité à 28 jours pour les patients sous ventilation mécanique invasive ou oxygénodépendant mais pas pour ceux ne recevant pas d'assistance respiratoire (96).

Une méta analyse conduite par l’OMS regroupait 3 essais sur la dexaméthasone (1282 patients), 3 essais sur l’hydrocortisone (374 patients) et 1 essai sur la méthylprednisolone (47 patients). Elle a confirmé les bénéfices des corticoïdes concernant la mortalité (97).

Le 19 octobre, l’HCSP a recommandé l’application du protocole RECOVERY, soit 6 mg/jour de dexaméthasone pendant 10 jours, et à défaut (en cas de tension d’approvisionnement sur la dexaméthasone), l’utilisation de méthylprednisolone à la dose de 32 mg/j, ou de prednisone à la dose de 40 mg/j ou enfin en dernière intention d’hydrocortisone à la dose de 160 mg/j pendant 10 jours, en prévoyant une décroissance progressive en trois ou quatre jours (98).

## 5. Autres thérapeutiques

- Le tocilizumab (Roactemra®) :

Le tocilizumab est un anticorps humanisé anti-interleukine 6 (IL-6) qui est une cytokine pro inflammatoire. Il inhibe la transmission du signal médié par les récepteurs membranaires et solubles de l'IL-6 (SIL-6R et mL-6R) en se fixant sur ceux-ci (99).

Le Roactemra® est indiqué par l'AMM pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) seul ou en association avec le méthotrexate. Il a également l'AMM pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire (AJIp), de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) et également dans le traitement des syndromes de relargage de cytokines (SRC) sévère induit par les traitements par lymphocyte T à récepteur antigénique chimériques (CAR-T) (99).

Les patients ayant une forme inflammatoire ont un taux élevé d'IL-6 (100). Le tocilizumab s'est avéré être une thérapeutique intéressante pour les formes graves et inflammatoires de la maladie (101). La posologie recommandée pour le Covid 19 est de 8 mg/kg (maximum 800 mg par dose) en dose unique par voie IV sur une heure. Une corticothérapie est associée au traitement par tocilizumab (102).

Des essais cliniques ont montré des résultats encourageants (102,103) mais d'autres études sont nécessaires (104).

- Anakinra (Kineret®) :

L'anakinra est inhibiteur de l'interleukine 1 (IL-1) qui est également une cytokine pro inflammatoire. Il inhibe de manière compétitive la liaison entre l'IL-1 à son récepteur IL-4RI (105).

L'anakinra a été un candidat prometteur dans les formes très inflammatoires de la maladie responsable de « cytokine Storm » rappelant le syndrome d'activation macrophagique (SAM) (106,107).

Mais l'essai randomisé contrôlé ANACONDA qui cherchait à démontrer que l'anakinra pouvait améliorer les résultats chez les patients hospitalisés atteints de pneumonie COVID-19 légère à modérée a été stoppé en raison d'une surmortalité précoce dans le groupe recevant l'anakinra par rapport au groupe recevant les soins standards (108).

## D. Adaptation et organisation de l'hôpital Européen pour la prise en charge de l'épidémie.

L'hôpital Européen est un établissement de santé privé à but non lucratif (ESPIC) situé à Marseille. Il a pris en charge plus de 1200 patients lors des deux premières vagues épidémiques en France. Cet afflux massif a demandé une adaptation organisationnelle et des pratiques réactives afin de garantir la bonne prise en charge des personnes.

Une filière pour les patients atteints du Covid 19 a été mise en place avec l'ouverture de services dédiées (unités Covid) afin de les isoler du reste des autres patients de l'hôpital.

Un test par RT-PCR est réalisé aux patients avec des symptômes du Covid 19 entrant par les urgences.

Les patients ne présentant pas de critères de sévérité ont été hospitalisés en service dans une unité Covid. Cependant si le résultat du test est négatif, un scanner devait être réalisé. Pour les patients présentant des critères de sévérité à l'arrivée, un TDM et un test RT-PCR étaient réalisés d'emblées. Et en fonction des résultats, ils étaient hospitalisés en unité Covid ou directement en service de réanimation (annexe 3).

Tout le service de l'unité Covid et la réanimation ont mis en pression négative. Il y a la possibilité de mettre 2 patients atteints du Covid dans la même chambre. Chaque chambre est équipée d'épurateur d'air.

Les protocoles complémentaires d'hygiène sont mis en place après décision médicale. Pour la réalisation de soin non à risque, le protocole « gouttelettes » (transmission par des gouttelettes) est appliqué (annexe 4). L'habillement avant de rentrer dans la chambre est le suivant :

- Vider les poches (stylos, badge...) les téléphones doivent rester en salle de soins.
- Friction hydro – alcoolique (FHA).
- Mettre une surblouse (ne pas trop serrer le lien du cou, faire 1 seul nœud).
- Mettre un masque chirurgical type IIR.
- Mettre des lunettes de protection.
- Mettre une charlotte recouvrant tous les cheveux.
- FHA.



Avant de sortir de la chambre le déshabillage est le suivant (annexe 5) :

- FHA.
- Retirer la surblouse en tirant par l'avant, la rouler en boule et l'évacuer dans le carton DASRI.
- FHA.
- Sortir de la chambre.
- FHA.
- Mettre une paire de gants à usage unique.
- Retirer les lunettes en évitant le contact avec le visage. Les désinfecter avec une lingette détergente/désinfectante.
- Poser les lunettes sur le chariot s'isolement UMP (unité mobile de précautions).
- Jeter les gants et la lingette dans le sac DASRI.
- FHA.
- Garder le masque chirurgical type IIR sans y toucher pendant 4 heures. Sauf si souillé, mouillé (à éliminer en DASRI).

Pour réaliser des soins à risques, le protocole « air » (transmissions aéropartées) est appliqué (annexe 6). La procédure pour l'habillage est la suivante :

- Vider les poches (stylos, badge...) les téléphones doivent rester en salle de soins.
- Friction hydro – alcoolique (FHA).
- Mettre un masque FFP2 en réalisant le « fit check ».
- Mettre une première paire de gants.
- Mettre une surblouse (ne pas trop serrer le lien du cou, faire 1 seul nœud).
- Mettre une deuxième paire de gants.
- Mettre un tablier.
- Mettre des lunettes de protection.
- Mettre une charlotte recouvrant tous les cheveux.

La procédure pour le déshabillage est la suivante (annexe 7) :

- FHA sur les gants (effet neutralisant).
- Retirer le tablier.
- FHA sur les gants (effet neutralisant).
- Retirer la paire de gants du dessus.
- FHA sur les gants (effet neutralisant).
- Retirer la charlotte.
- FHA sur les gants (effet neutralisant).
- Retirer la dernière paire de gants.
- Frapper à la porte. Une personne à l'extérieur ouvrira la porte.
- Pour le soignant dehors : FHA, gants, prendre les lunettes du soignant sortant par les branches et les désinfecter avec une lingette désinfectante. Poser les lunettes sur le chariot UMP. Jeter gants et lingettes dans le sac DASRI. FHA
- Pour le soignant sortant : garder le masque FFP2 sans y toucher (4 heures) sauf si souillé, mouillé (à éliminer en DASRI).

Pour la sortie d'hospitalisation lorsque le patient présente une amélioration clinique (apyrexie, fréquence respiratoire <20) et biologique (CRP en baisse), il y a plusieurs critères à prendre en compte pour définir son mode de sortie :

- Le niveau d'oxygénéodépendance.
- RT-PCR négative ou positive
- L'autonomie du patient
- L'entourage à son domicile

En fonction de ces critères le patient pourra rentrer à son domicile de façon autonome ou avec des soins infirmiers à domicile. Ou alors être transféré dans des structures adaptées (SSR Covid) (Annexe 8).

### Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) Covid à l'HE :

Ces réunions pratiquées également en oncologie regroupent plusieurs professionnels de santé de disciplines différentes. Chaque dossier patient est examiné de façon collégiale. La RCP permet d'apporter la meilleur pris en charge au malade en l'état actuel des connaissances et recommandations (109).

A la manière de ces réunions en oncologie, des RCP Covid pluridisciplinaires ont eu lieu régulièrement à l'HE. Elles ont permis de regrouper, synthétiser et d'obtenir un consensus sur les publications, les recommandations et prises en charge qui sortaient et évoluaient au fur et à mesure afin de garantir la prise en charge optimale des patient Covid 19. La première RCP a eu lieu le 20 mars 2020.

La RCP COVID multidisciplinaire était composée d'infectiologues, de pneumologues, d'internistes, de réanimateurs, de cardiologues, de radiologues, de biologistes, d'immunologistes, d'épidémiologistes et de pharmaciens.

Ses objectifs étaient d'assurer :

- une veille bibliographique permanente et
- une remontée des observations et des difficultés de terrain de proposer
- une mise à jour régulière de recommandations locales de prise en charge afin d'homogénéiser et rationaliser les pratiques très rapidement évolutives et de rassurer les cliniciens dans un contexte de prescriptions hors AMM avec des discussions de RCP quotidiennes à propos de cas particuliers staffés avec les équipes en charge.

Les outils 2.0 (WhatsApp, application dédiée sur smartphone, webinaires) ont facilité une diffusion des actualisations des recommandations en temps réel ainsi que les demandes d'avis et les retours des cliniciens.

### III. Gestion dynamique des thérapeutiques de la Covid-19 pour les patients hospitalisés lors de la première et de la deuxième vague pandémique à l'Hôpital Européen-Marseille.

#### A. Contexte et objectif.

La pandémie de Covid 19 a touché très violemment et soudainement la France et le monde entier. Elle est dû à un nouveau coronavirus infectant l'Homme, le SARS-CoV-2 (1).

Fin septembre 2021, on comptait plus de 100 000 décès en France et plus de 4 600 000 à travers le monde (110).

Les premières personnes infectées par le SARS-CoV-2 sont arrivées en France de retour de Chine fin janvier 2020 et l'épidémie a commencé à s'installer (26).

L'Hôpital Européen (HE) à Marseille est un ESPIC (établissement de santé privé d'intérêt collectif) qui a pris en charge plus de 1200 patients au cours des 2 premières vagues dont environ la moitié ont été hospitalisés. Les premiers malades du Covid 19 ont été hospitalisés à l'HE en mars 2020.

Devant la sévérité de la maladie, sa contagiosité et l'absence de thérapeutiques établies et approuvées de la Covid 19 ; les cliniciens ont dû s'adapter rapidement. Ils ont utilisé des thérapeutiques dans le cadre de protocole avec des données scientifiques présentant parfois des faibles niveaux de preuves (111). Ces traitements ont été utilisés encadré par une RCP multidisciplinaire ou dans le cadre d'essais cliniques.

Plusieurs molécules ont été testé pour leur propriété antivirales.

Très tôt dans la pandémie, le 4 février 2021 Wang et al. ont montré que le remdesivir et l'hydroxychloroquine avait une activité anti SARS-CoV-2 in vitro (64). En mai un essai a rapporté que le remdesivir raccourcissait le temps de récupération des patients hospitalisés du Covid 19. Mais plus tard l'essai SOLIDARITY a montré que le remdesivir n'apportait pas de bénéfice clinique (112).

Concernant l'hydroxychloroquine (Plaquenil®) après une large médiatisation, les essais SOLIDARITY et RECOVERY montraient une absence d'efficacité de cette molécule seule ou en association avec l'azithromycine (71,112). De plus une augmentation du risque d'EI notamment cardiaque et l'apparition de ces effets ont été rattachées à son utilisation (76,113).

Les macrolides et notamment l'azithromycine suggéraient une activité antivirale contre le SARS-Cov-2 mais finalement il n'y a pas eu de bénéfices cliniques démontrés (86).

Le lopinavir/ritonavir (Kaletra®) a été testé et utilisé pour certains patients atteints du SARS-CoV-1 (79). Du fait des propriétés anti virales attendues, ce médicament faisait partie des candidats pour le SARS-CoV-2 (80). Mais les premiers résultats d'une étude randomisée ont été décevants mais son manque de puissance ne permettait pas de démontrer l'efficacité (81). L'étude RECOVERY parus en octobre n'a également pas démontré de résultats positifs. 1616 patients ont reçus du lopinavir-ritonavir 400mg/100mg par jour pendant 10 jours ou jusqu'à leur sortie contre 3424 malades traités par les soins standards. Les auteurs ont conclu que pour les patients hospitalisés, le lopinavir-ritonavir n'était pas associé à une réduction de la mortalité de 28 jours, de la durée du séjour à l'hôpital ou du risque de progression vers une ventilation mécanique invasive ou la mort (82).

Des molécules avec des propriétés anti inflammatoires ont été prescrite pour lutter contre les formes hyperinflammatoires de la maladie 19 responsable de l'aggravation des lésions pulmonaires et de la maladie.

Les glucocorticoïdes étaient plutôt déconseillé au début de l'épidémie à part dans certaine situation. Par la suite l'essai RECOVERY a montré que la dexaméthasone réduisait la mortalité chez les patients hospitalisés avec un support en oxygène mais pas pour ceux sans oxygène (96).

L'anakinra (Kineret®) qui est une molécule anti-interleukine 1 a été testé dans un essai clinique nommé ANACONDA qui a dû être stoppé à cause d'une surmortalité dans le bras anakinra (108).

Un inhibiteur d'interleukine 6, le tocilizumab (Roactemra a montré de bons résultats dans certains essais mais si d'autres études sont nécessaires (102,103) .

La maladie à Covid 19 développant un fort risque d'apparition thrombotique. Très tôt il a été rapporté que parmi les patients hospitalisés certains présentés des coagulopathies. Une élévation des D-dimères était également retrouvée (90).

De ce fait les sociétés savantes ont recommandé de pratiquer une anticoagulation en prophylaxie préventive chez tous les patients hospitalisés (91,92) et d'adapter les posologies d'anticoagulants en fonction des niveaux de risques d'apparitions de thromboses.

## Objectifs

L'objectif général de l'étude a été de réaliser une analyse descriptive de la prise en charge médicamenteuse des patients COVID sur l'HE lors de la première et deuxième vague et en fonction de l'évolution des recommandations proposées en temps réel par une RCP thérapeutique dédiée.

Les objectifs spécifiques sont la description épidémiologique et clinique des patients hospitalisés à l'HE pour COVID 19 et la comparaison des données cliniques, épidémiologiques, thérapeutiques et de la morbi-mortalité entre les 2 vagues.

## B. Méthode

### Conception de l'étude :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique à partir des données médicales de l'ensemble des patients COVID-19 hospitalisés à l'Hôpital Européen.

La population de l'étude a été incluse du 10 mars 2020 soit le début de l'épidémie jusqu'au 21 janvier 2021 soit la fin de la deuxième vague en France.

La première vague (V1) des patients hospitalisés à l'HE a été définis du 10 mars 2020 jusqu'à la fin du mois de juillet. Et la deuxième vague (V2) du 1 août 2020 jusqu'au 21 janvier 2021.

Les données ont été extraites à partir du logiciel de prescription et du dossier médical informatisé. Les données personnelles des patients inclus ont été anonymisées.

Cette étude n'expose pas les patients à un risque supplémentaire par rapport à la prise en charge habituelle.

### Critère d'inclusion et d'exclusion :

Les patients ont été inclus dans cette étude uniquement s'ils satisfont à l'ensemble des critères suivants :

- Age supérieur ou égal à 18 ans,
- Infection COVID-19 symptomatique diagnostiquée sur les critères diagnostiques (RT-PCR et/ou Imagerie)
- Hospitalisation pour infection sévère à COVID-19

Critère d'exclusion : patients diagnostiqués COVID-19 au cours d'une hospitalisation pour un autre motif et n'ayant pas développé de symptômes justifiant une prolongation de l'hospitalisation.

## Traitements spécifiques

Nous avons défini des traitements dit spécifiques du traitement du Covid 19 qui ont été utilisés dès le début de l'épidémie à l'HE et que nous avons recueillis jusqu'à la clôture de l'étude. Ils ont été prescrits après concertation d'une RCP multidisciplinaire qui évoluait au fur et à mesure en fonction des connaissances et des recommandations parus au cours de l'année.

On a répertorié d'une part toutes les molécules antivirales :

- L'hydroxychloroquine (HCQ)
- Le remdesivir.
- Lopinavir/Ritonavir
- L'azithromycine.

Les molécules anti inflammatoires :

- Les glucocorticoïdes (dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisone/prednisolone ou hydrocortisone).
- Le tocilizumab.
- L'anakinra.

Les anticoagulants :

- Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) avec l'énoxaparine sodique (Lovenox®).
- Les héparines non fractionnées (HNF) avec l'héparine calcique (Calciparine®) ou l'héparine sodique.
- Les antivitamine K (AVK) : Fluindione (Presviscan®).

Les essais cliniques :

- L'étude Hycovid (promoteur CHU d'Angers).
- L'étude FORCE (promoteur AP-HM).



## Comorbidités

Nous avons mesuré les comorbidités des patients de notre cohorte à l'aide du score modifié de Charlson. C'est un index pondéré de comorbidités qui a été créé en 1984 pour évaluer la mortalité à un an après la sortie de l'hôpital (114) . Nous avons utilisé la nouvelle version mise à jour qui permet de prendre en compte le poids des comorbidités et de prédire la mortalité à l'hôpital (115) (annexe 9) .

L'hypertension artérielle (HTA), le diabète et l'obésité ont été détaillés dans les groupes et exprimés en proportion.

## Mesure des résultats

Le critère de jugement principal est la proportion de prescriptions des thérapeutiques spécifiques et non spécifiques utilisées pour le traitement de la COVID-19 à l'HE.

Les critères d'évaluation secondaires sont :

- Description des caractéristiques de la population à l'admission : Age, genre, comorbidités (score modifié de Charlson), durée de séjour.
- Influence des recommandations associées à la prescription des thérapeutiques spécifiques.
- Comparaison des données cliniques, épidémiologiques, thérapeutiques et de la morbi-mortalité (défini selon : admission ou transfert en réanimation, décès, DMS) entre les deux vagues.

## Analyse statistique

Nos résultats de l'étude sont donnés en moyenne avec les écarts types (SD) et proportion (nombre de patient sur nombre de patient total).

## C. Résultats

L'étude comprend 626 patients dont 209 patients hospitalisés durant la première vague (V1) et 417 durant la seconde (V2) à l'hôpital européen.

La V1 a commencé le 10 mars 2020 à l'HE avec un pic épidémique en mars. Et la V2 au début du mois d'août avec un pic d'hospitalisation en octobre.

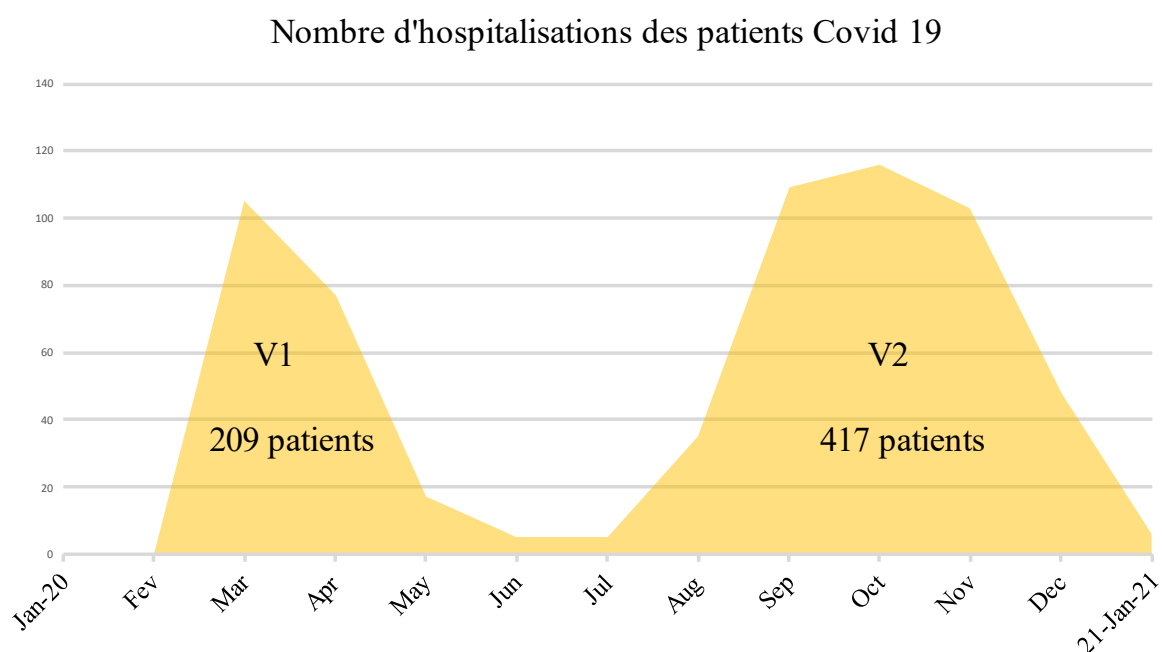


Figure 12: Nombre de patients hospitalisés du Covid 19 à l'HE du 10 mars 2020 au 21 janvier 2021

582 patients ont reçu au moins une thérapeutique spécifique soit 93 % de la cohorte. Parmi ces patients :

- 569 patients (91 %) ont eu des anticoagulants. Parmi ces patients 467 (82.1%) ont reçus des HBPM (Lovenox<sup>®</sup>), 50 (8.8%) des HNF (héparine calcique, héparine sodique), 44 (7.7%) des AODS (apixaban et rivaroxaban) et 8 (1.3%) des AVK (fluindione).
- 241 patients (38 %) ont reçu des glucocorticoïdes. Parmi ces patients 185 (76.8%) ont eu de la dexaméthasone, 39 (16.2%) de la méthylprednisolone, 5 (2%) de l'hydrocortisone et 12 (5%) de la prednisone/prednisolone.
- 
- 211 patients (34 %) ont eu des macrolides, 181 (85.8%) ont reçus de l'azithromycine en per os et 30 (14.2%) de la spiramycine par voie intraveineuse.
- 17 patients (2.7 %) ont eu du Lopinavir/Ritonavir.
- 9 patients ont reçu de l'hydroxychloroquine, 2 du tocilizumab, un de l'anakinra et personne n'a eu de remdesivir.
- 1 patients a été inclus dans l'étude Hycovid. Cette étude testait l'efficacité et l'innocuité de l'hydroxychloroquine (116).
- 21 patients ont été inclus dans l'essai clinique FORCE promu par l'AP-HM. C'est une étude clinique en double aveugle, randomisée contre placebo évaluant l'avdoralimab (un anticorps anti-C5aR) dans les pneumonies sévères induites par Covid-19 (117).

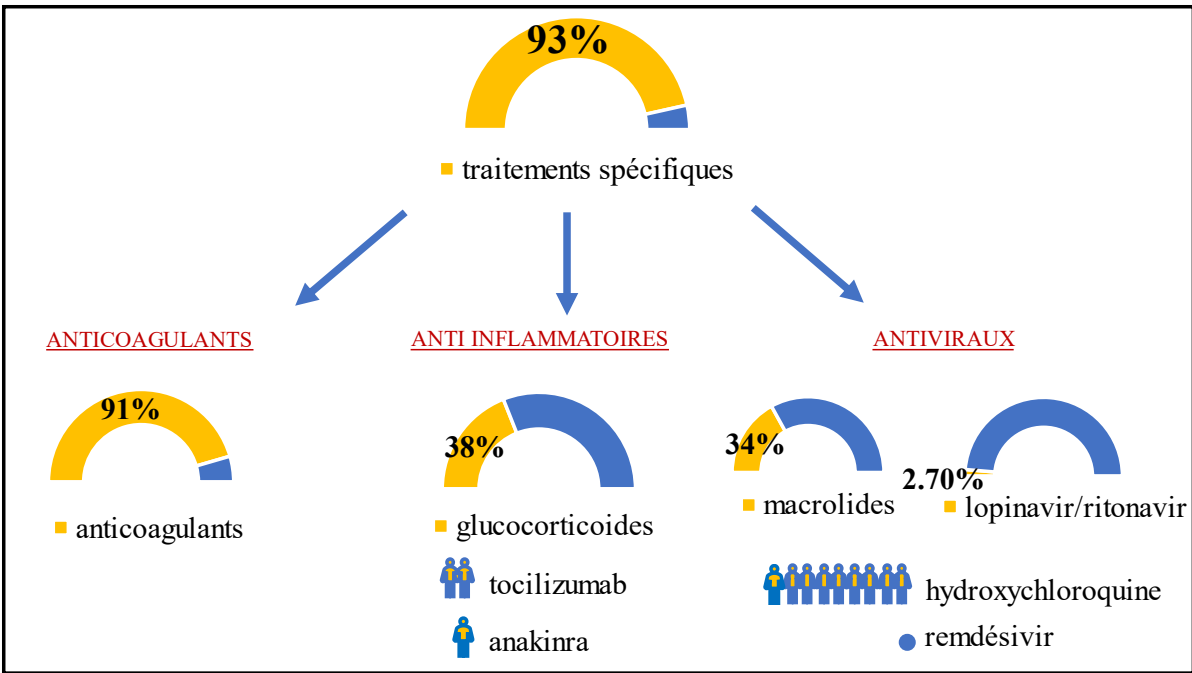


Figure 13: Proportion de traitements spécifiques.

Voici les caractéristiques dans le tableau ci-dessous des patients ayant reçu un traitement spécifique (groupe traitement spécifique comparé au groupe de patient n'en n'ayant pas eu).

	<u>Groupe traitements spécifiques</u>	<u>Groupe sans traitements spécifiques</u>
nombre de patients	582	44
genre (hommes)	358 (62 %) hommes	31 (70.5%) hommes
âge moyen $\pm$ SD (années)	65 $\pm$ 16 ans	58.3 $\pm$ 19.5 ans
IMC moyen $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> )	28.1 $\pm$ 13.1 kg/m <sup>2</sup>	25.3 $\pm$ 5.3 kg/m <sup>2</sup>
score de charlson moyen $\pm$ SD	1.35 $\pm$ 2.26	1.42 $\pm$ 2.91
obésité (%)	60 (10.3%)	1 (2.3%)
diabète (%)	220 (37.8 %)	4 (9.1%)
HTA (%)	253 (43.5%)	3 (6.8%)
ICU (%)	148 (25.4%)	1 (2.3%)
mortalité (%)_âge moyen (années)	68 (11.6 %) _ 65 ans	13 (29.5%) _ 57.7 ans
DMS en jour (moyenne $\pm$ SD)	14.1 $\pm$ 16.3	3.4 $\pm$ 5.9

*Tableau 5: caractéristiques et résultats des patients en fonction qu'ils aient reçu un traitement spécifique ou non.*

Presque la totalité des patients ont reçu un traitement spécifique. Parmi ces 582 malades, 62% sont des hommes. L'âge moyen est de 65  $\pm$  16 ans. La DMS est de 14.1  $\pm$  16.3 jours. Un quart des patients a été admis ou transféré en unité de soin intensif (USI)/ intensive care unit (ICU) et la mortalité est de 11.6 % dans la cohorte.

Ces patients sont en surpoids en moyenne d'après l'IMC (28.1  $\pm$  13.1 kg/m<sup>2</sup>). Ils ont un score moyen de Charlson de 1.35  $\pm$  2.26. Les principales comorbidités retrouvées sont l'HTA (43.5%), le diabète (37.8%) et l'obésité (10.3%).

Le groupe sans traitement spécifique correspond seulement à 7 % des patients total. Le score de Charlson est plus grand mais avec une proportion moindre d'obésité, de diabète et d'HTA. La proportion de patient transférée en réanimation était beaucoup plus faible (2.3%). La mortalité était plus grande (29.5%) et la DMS bien plus courte (3.4 $\pm$ 5.9 jours) comparé aux groupes traitements spécifiques (14.1 jours).

- ✚ Nous avons évalué l'usage de ces thérapeutiques au cours de l'année mis en regard avec les dates de sorties des publications et recommandations.

- Hydroxychloroquine

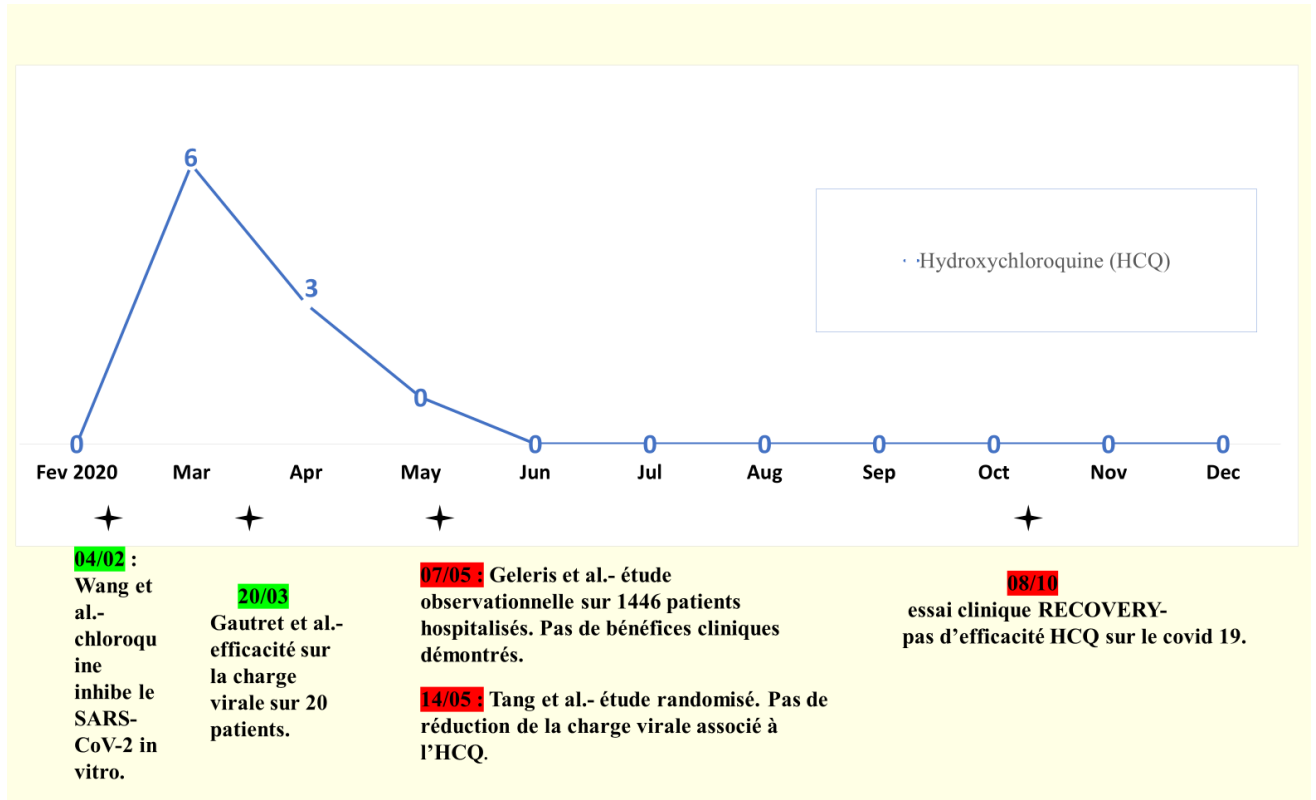


Figure 14: patients ayant reçus de l'hydroxychloroquine mise en regard des publications.

6 patients ont reçu de l'HCQ en mars et 3 en avril. Parmi ces 9 patients, 8 ont eu de l'HCQ avec de l'azithromycine et 1 sans.

On observe une décroissance avant la parution des études à résultats négatives (ainsi que les premières alertes de sécurité)

La proportion d'HCQ (<2%) prescrit a été très faible et cette thérapeutique a été complétement abandonnée dès les premiers résultats d'études ne montrant pas d'efficacité ainsi que les premières alertes de sécurité.

- Macrolides

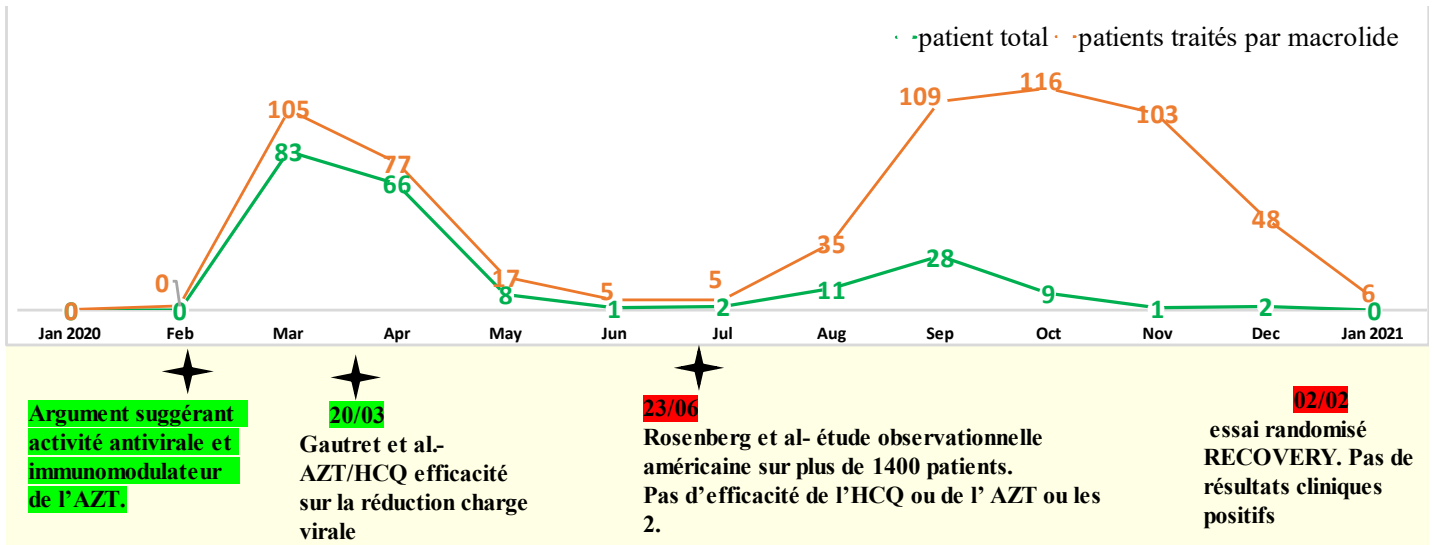


Figure 15: patients ayant reçus des macrolides mise en regard des publications.

211 patients (34%) ayant reçu des macrolides.

Les macrolides ont été majoritairement prescrit durant la V1. 160 patients (77 %) sur les 209 hospitalisés en ont eu de mars à juillet 2020. Cela correspond à la période où des études suggéraient une efficacité de cette thérapeutique. Mais le manque de bénéfice clinique (72,86) rapporté dans les études et les EI qui pourraient engendrer ou majorer cette molécule (118,119) ont amenés les cliniciens à se restreindre sur l'utilisation de cette thérapeutique. D'août à janvier 2021, 51 malades (12%) sur les 417 hospitalisés au cours de la V2 ont eu des macrolides.

- Lopinavir/ ritonavir (Kaletra®)

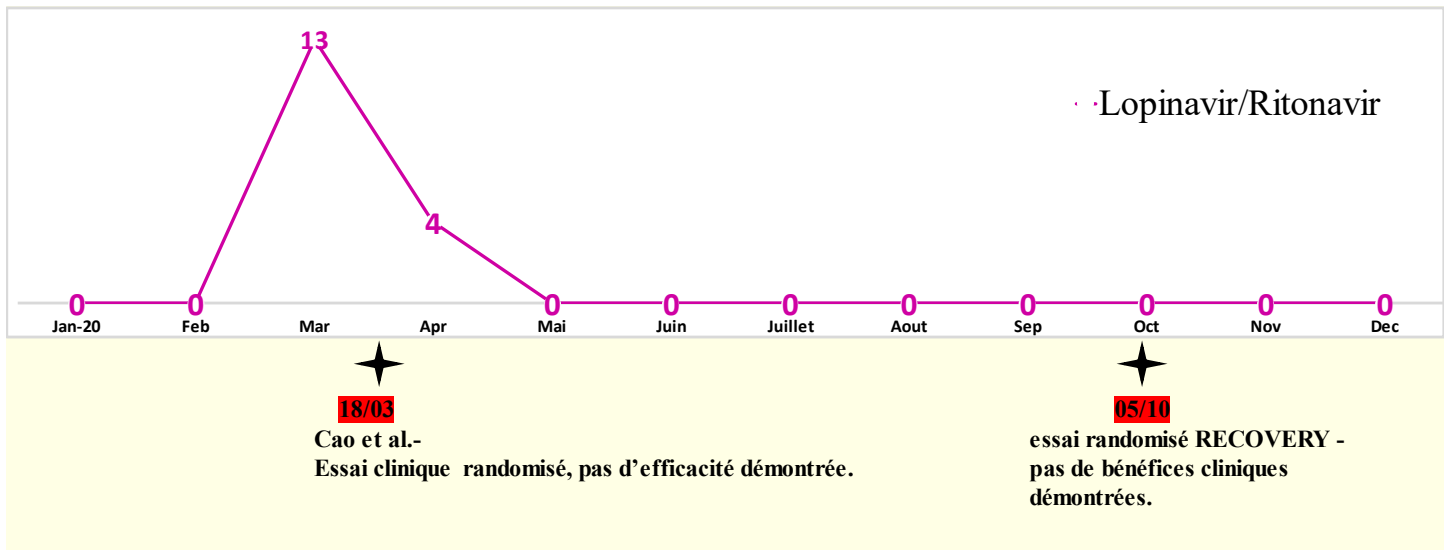


Figure 16: patients ayant reçus du Lopinavir/Ritonavir mise en regard des publications.

Le Kaletra® a été un candidat pour le traitement du Covid19. Il avait été testé chez l'Homme sur le SARS-CoV-1 et in vitro et sur un modèle animal contre le MERS-CoV.

13 patients ont été traités par le Kaletra® en mars. Après les premiers résultats négatifs d'un essai paru le 18 mars qui manquait de puissance (81) . Le nombre de patients traités à l'HE a baissé à 4 en avril.

Par la suite aucun patient n'en a reçu et l'essai RECOVERY en octobre mené sur un grand nombre de patients n'a pas démontrée d'efficacité (82) .



- Glucocorticoïdes

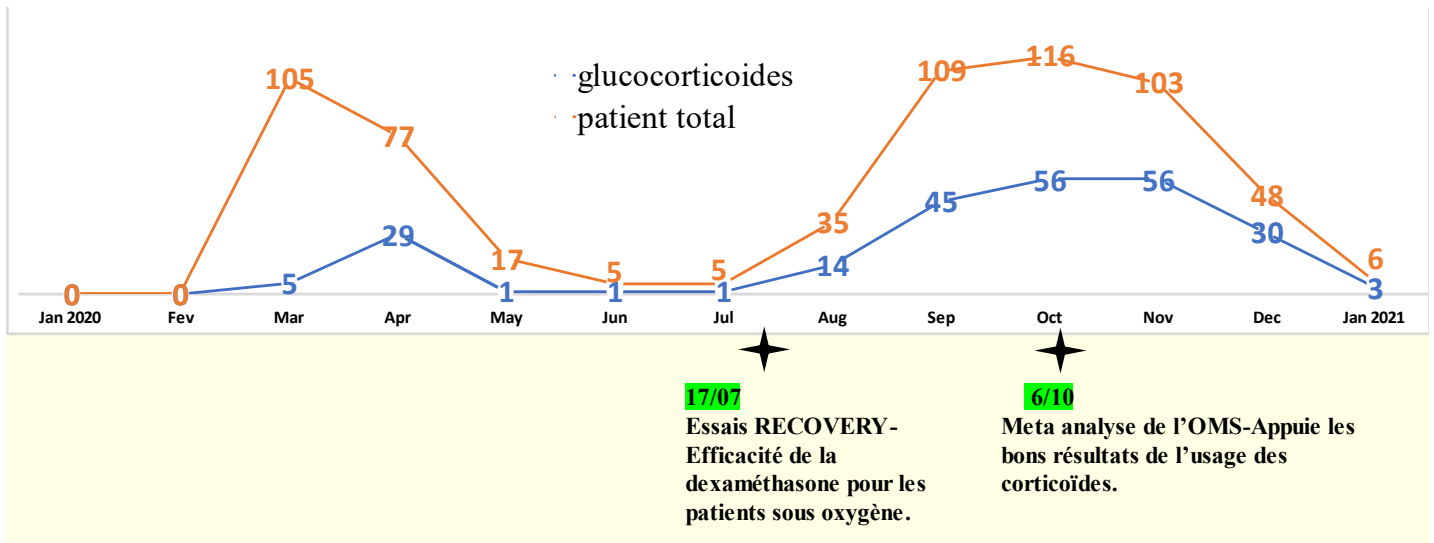


Figure 17: patients ayant reçus des glucocorticoïdes mise en regard des publications.

Au total 241 patients hospitalisé ont reçu des GC à l'hôpital européen.

37 patients sur 209 ont eu des GC pendant la V1 en France (18%) mais leur utilisation a été hétérogène durant cette vague. En effet, en mars la proportion de patient sous GC était de 4.8 % puis elle a bondi à 38.8 % en avril et elle est redescendu à 5.9% en mai.

Tandis que durant la V2, 204 patients sur 417 (49%) des patients hospitalisés en ont reçu. 185 sur 204 patients de la V2 (91%) ont eu de la dexaméthasone, soit après la publication de RECOVERY en faveur de son usage (96).

Une méta analyse conduite par l'OMS a également confirmé les bénéfices de l'usage des GC. Elle a regroupé 3 essais sur la dexaméthasone (1282 patients), 3 essais sur l'hydrocortisone (374 patients) et 1 essai sur la méthylprednisolone (47 patients) (97).

L'utilisation des GC avec la dexaméthasone a fortement augmenté à partir de la V2. Nous avons comparé les caractéristiques des patients sous GC par rapport à ceux qui n'en n'ont pas eu.

<b>V2 groupe « traitements spécifiques</b>	<u>CTC</u>	<u>pas de CTC</u>
nombre de patient		192
genre homme	127 (64.5%)	109 (56.7%)
âge moyen $\pm$ SD (années)	67 $\pm$ 15 ans	64.3 $\pm$ 16.9 ans
score de charlson moyen $\pm$ SD	1.45 $\pm$ 2.27	1.24 $\pm$ 2.16
obésité (%)	27 (13.7%)	11 (5.7%)
diabète (%)	72 (36.5%)	62 (32.3%)
HTA (%)	98 (49.7%)	73 (38%)
ICU (%)	63 (32%)	13 (6.8%)
mortalité (%)	41 (21%)	7 (3.6 %)
DMS en jour (moyenne $\pm$ SD)	18.9 $\pm$ 19.8	13.8 $\pm$ 16.4

*Tableau 6: Caractéristiques et résultats des patients ayant pris des glucocorticoïdes (GC/CTC) ou non parmi le groupe traitements spécifiques*

La proportion d'hommes était plus grande dans le groupe GC (64.5% par rapport à 56.7%) et il était plus âgé en moyenne (67 ans contre 64.3 ans). L'obésité, l'HTA et le diabète était plus exprimé dans le groupe GC et le score de Charlson était de 1.45 contre 1.24. La DMS et la mortalité était nettement moindre pour les patients ne prenant de GC.

Ces résultats vont dans le sens de l'étude RECORY où les patients recevant de la dexaméthasone était ceux sous oxygénothérapie donc avec une forme plus grave de Covid 19.

- Anticoagulants (AC)

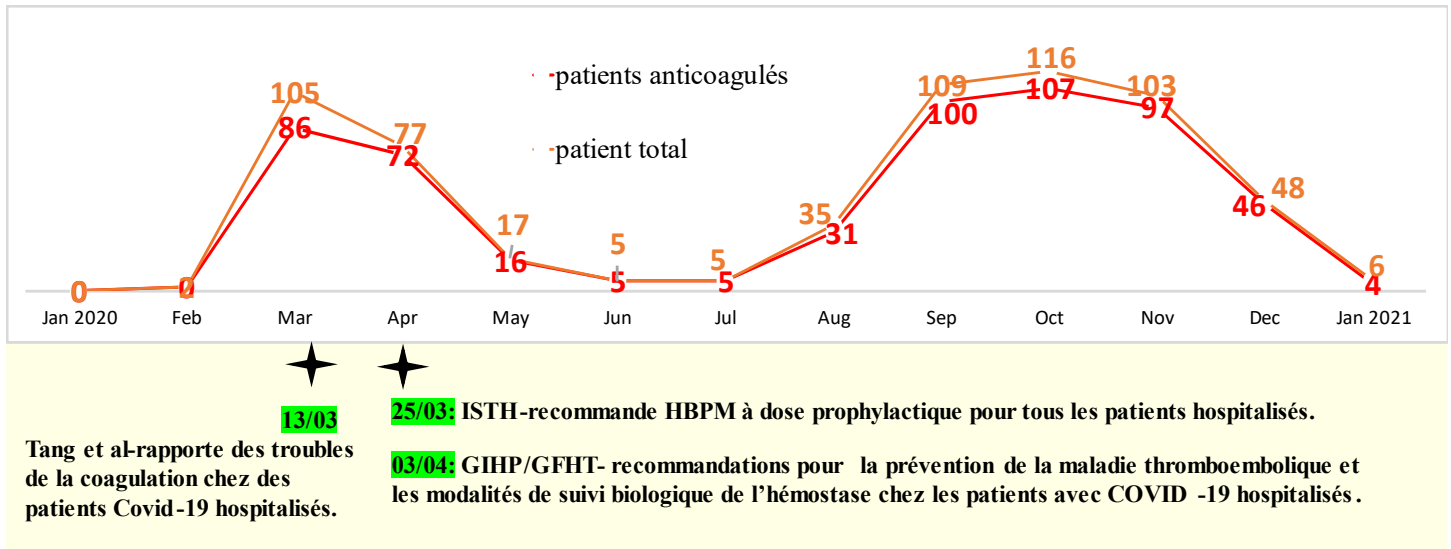


Figure 18: patients ayant reçus des anticoagulants mise en regard des publications.

571 patients sur 626 (91%) étaient sous anticoagulants.

Très tôt des troubles de la coagulations ont été rapportés (52) et de ce fait les sociétés savantes ont recommandé de les prendre en charge avec une anticoagulation préventive pour les patients hospitalisés (91,92).

Dès le mois de mars et pendant la V1 les patients ont majoritairement reçu une anticoagulation (88%) et qui a été poursuivie tout au long de l'année. La proportion a augmenté à 92 % durant la V2.

 Comparaison entre V1 et V2

	<b>Global</b>	<b>1ere vague</b>	<b>2ème vague</b>	
nombre		626	209	417
genre (homme)	395 (63.1%)	136 (65,1 %)	259 (61,5 %)	
age moyen ± SD (années)	65 ± 16 ans	64,9 ± 16 ans	65 ± 16,4 ans	
IMC moyen ± SD (kg/m2)	27.9 ± 12.7 kg/m2	27.1 ± 5.2 kg/m2	28.3 ± 14.9 kg/m2	
score de charlson moyen ± SD	1.35 ± 2.3	1.44 ± 2.45	1.3 ± 2.2	
obésité (%)	60 (10%)	20 (10%)	40 (10%)	
Diabète (%)	225 (36%)	75 (36%)	150 (36%)	
HTA (%)	267 (43%)	89 (43%)	178 (43%)	
ICU (%)	149 (24%)	58 (28%)	91 (22%)	
mortalité (%)_âge moyen (années)	81 (13%)_72,2 ans	28 (13%)_64.5 ans	53 (13%)_72.4 ans	
DMS en jour (moyenne ± SD)	13,4 ± 16	14 ± 15.9	13 ± 16.1	
groupe "traitements spécifiques"				
DMS en jour (moyenne ± SD)	14.1 ± 16.3	14.7 ± 16.2	13.7 ± 16.4	
Anticoagulants (%)	569 (91%)	184 (88%)	385 (92%)	
Macrolides (%)	211 (34%)	160 (77%)	51 (12%)	
Corticoides (%)	241 (38,5%)	37 (18%)	204 (49%)	
Autres (%) *	51 (8%)	30 (14%)	21 (5%)	

<b>Autres *</b>	<b>totale</b>	<b>V1</b>	<b>V2</b>	
hydroxychloroquine		9	9	0
Kaletra		17	17	0
EC Force		21	0	21
Tocilizimab		2	2	0
anakinra		1	1	0
EC HYCOVID		1	1	0
total		51	30	21

*Tableau 7: Caractéristiques et résultats du groupe de patient V1 et V2*

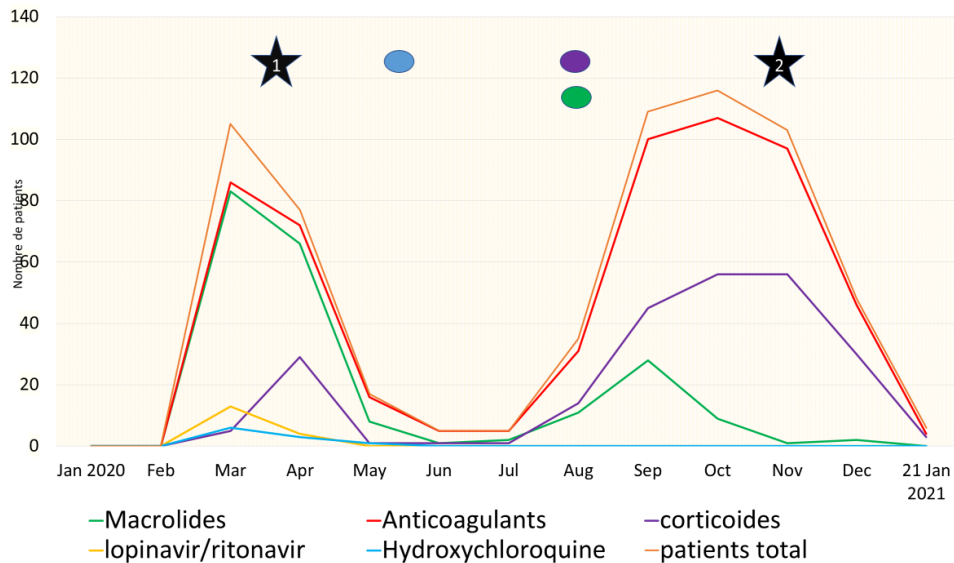
Les caractéristiques des patients entre les vagues sont similaires pour le genre, l'âge moyen et les comorbidités retrouvées.

Le nombre de patients admis en réanimation était moins important durant la V2 (22 % vs 28%) et la mortalité était relativement stable (13% pour V1 et V2) alors que l'âge moyen était plus élevé pour la V2 (72 ans contre 64.5 ans pour la V1).

La DMS pour l'ensemble des patients étaient en moyenne de 13.4 jours.

Elle était en moyenne d'un jour de moins pour la V2 par rapport à la V1 pour la totalité des patients et également pour le groupe des patients ayant reçu des traitements spécifiques.

Voici un graphique récapitulatif représentant la totalité des thérapeutiques au cours de l'année et les RCP soutenues par des études et recommandations :



★ 1	<b>RCP HE 30/03/20</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AC préventive</li> <li>- remdesivir (ATU compassionnelle)</li> <li>- Kaletra<sup>®</sup></li> <li>- CTC déconseillé sauf avec immunothérapie ou ± SDRA</li> <li>- macrolide (AZT) favorisé</li> <li>- Tocilizumab intéressant</li> <li>- HCQ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- reco de l'ISTH (25/03)</li> <li>- Reco HCSP (23/03), efficacité in vitro (WANG M. 30/03)</li> <li>- Cao B. NEJM (18/03)</li> <li>- Reco HCSP (23/03) / HASAN K., COVID -19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical- therapeutic staging proposal (20/03)</li> <li>- M.ARABI, Critical care management of adults with community - acquired severe respiratory viral infection (10/02)</li> <li>- CHEN X., Detectable serum SARS -CoV-2 viral load ( RNAemia ) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL -6) level in critically ill COVID -19 patients (29/02)</li> <li>- Reco HCSP (23/03), Gautret, Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID -19: results of an open - label non-randomized clinical trial</li> <li>- efficacité in vitro chloroquine, WANG M. (30/03)</li> </ul>
●	<b>Avis HCSP (20/05)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HCQ seul ou + AZT déconseillé hors essai clinique</li> <li>- Kaletra<sup>®</sup> déconseillé hors essai clinique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- (14/05) ,Tang W., <i>Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial</i></li> <li>- Alerte des centres de pharmacovigilances (HCQ seul ou + AZT, Kaletra<sup>®</sup>)</li> </ul>
●	<b>RCP HE (07/20)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CTC (dexaméthasone) pour les patients sous O2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 17/07 : essai RECOVERY, bénéfice clinique de la dexaméthasone pour les patients sous oxygènes.</li> </ul>
●			<ul style="list-style-type: none"> <li>- 23/06, ROSENBERG E., <i>Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In -Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State</i></li> <li>- Pas de bénéfice AZT, HCQ ou les 2 (étude observationnelle)</li> </ul>
★ 2	<b>RCP HE (02/11)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Déconseille utilisation systématique macrolide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de bénéfice Clinique, Alexandre B , <i>Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19</i> (23/07)/ Essai RECOVERY (02/02/2021)</li> <li>- alerte CRPV</li> </ul>

Figure 19: Ensemble des thérapeutiques spécifiques au cours de la V1 et la V2.

Les anticoagulants ont augmenté de 88% à 92% entre la V1 et la V2.

Les macrolides ont chuté de 77% à 12% entre la V1 et la V2.

Les corticoïdes ont augmenté de 18 % à 49 % entre la V1 e la V2.

Le lopinavir/ritonavir et l'hydroxychloroquine ont été utilisés de façon très brève lors de la V1.

## D. Discussion

Dans les résultats précédemment cités nous pouvons observer que presque tous les patients ont reçu un traitement spécifique (93%). La faible proportion de patient n'en n'ayant pas reçu était en moyenne des patients avec de faible facteurs de risques qui sont sortis très rapidement d'hospitalisation.

Les AC ont été prescrits chez pratiquement tous les patients hospitalisés. Notre établissement a pris en charge la prévention des coagulopathies dès les premières alertes et recommandations paru très tôt au cours de l'épidémie (92). Nous n'avons en revanche pas pu analyser les posologies des AC.

Si on ne définit pas les AC comment un traitement spécifique. La proportion du groupe traitements spécifiques baisse à 61.2 % (383 patients).

L'usage des macrolides s'est écroulé entre la V1 et la V2. On a observé un lien entre les publications négatives (pas d'efficacité démontrée, alerte de sécurité) et la nette diminution de son usage dans l'établissement. Cependant nous n'avons pas pu différencier pour les macrolides s'ils avaient été prescrits pour une surinfection bactérienne ou comme traitement antiviral du Covid 19.

En ce qui concerne les molécules antivirales, on s'est aperçu qu'elles ont été utilisées avec grande prudence et dans de très faibles proportions par rapport à d'autres centres dans le monde (113).

Aucun patient n'a été traité avec du remdesivir malgré les résultats prometteurs d'une étude in vitro (64).

Seulement 10 patients ont reçu l'hydroxychloroquine de mars à mai malgré les publications positives et une large médiatisation durant cette période. Juste avant la parution des premiers études et essais ne montrant pas de bénéfice clinique son usage s'est estompé. Le Lopinavir/Ritonavir a été testé chez 17 patients (2.70%) avant les premières études ne démontrant pas d'efficacité.

L'anakinra a été utilisé chez 1 patient en réanimation après décision collégiale de la RCP. Suite à l'absence de bénéfices démontrés pour cette thérapeutique et l'arrêt de l'essai ANACONDA pour des raisons de sécurité, l'anakinra n'a plus été prescrit dans l'établissement (120).



Le tocilizumab a été prescrit à 2 patients sur notre période d'étude. Il a été peu utilisé sur cette période par rapport à d'autres centres à l'étranger (113). Plusieurs études ont montré des bénéfices et cette thérapeutique a été beaucoup plus utilisée en 2021 sur notre établissement. Nous en avons dispensé à la pharmacie pour plus de 40 patients hospitalisés entre avril et fin septembre 2021 (101–103).

Concernant l'usage des GC. Leur utilisation leur de la V1 était plutôt déconseillée mais l'étude RECOVERY paru entre les deux vagues démontrant l'intérêt de la dexaméthasone pour les patients sous oxygénothérapies a exercé une influence considérable sur leur utilisation. Leur usage a augmenté de 18 % lors de la V1 à 48 % lors de la V2 avec une utilisation de la dexaméthasone presque exclusivement au cours de la V2. La RCP de l'HE a suivi l'étude RECOVERY et donnée comme recommandation de ne prescrire de la dexaméthasone que pour les malades sous oxygénothérapie. Bien que nous n'ayons pas pu extraire les prescriptions d'oxygénothérapies. Ces 48 % de patients correspondent donc aux patients qui présentaient des insuffisances respiratoires et qui étaient donc sous oxygène.

Ces patients sous GC étaient en moyenne plus des hommes, plus âgés, avec plus de comorbidité et de facteurs de risque surtout concernant l'obésité qui était 2 fois supérieur en proportion. Et donc avec des formes plus sévères de la maladie et une plus grande mortalité.

Globalement, notre cohorte de patients était représentée principalement par des hommes de plus de 60 ans en moyenne présentant des comorbidités avec une DMS de 14 jours en moyenne et une mortalité à 13 %.

Les caractéristiques étaient similaires entre les groupes de patients V1 et V2 mais avec un poids de comorbidité plus grand pour le groupe V1 (score de Charlson=  $1.44 \pm 2.45$ ) par rapport à V2 ( $1.3 \pm 2.2$ ). Le nombre de patient en réanimation a réduit lors de la V2 ainsi que la DMS. La mortalité est restée stable (13 %) entre les deux vagues mais l'âge moyen de la mortalité a reculé de 64.45 ans à 72.4 ans lors de la deuxième vague.

Enfin, les thérapeutiques qui se sont avérées non éprouvées ont été très peu utilisées sauf les macrolides durant la V1. Dès la parution ou en amont des données scientifiques ces traitements ont été complètement abandonnés.

Nous ne l'avons pas abordé comme traitement spécifique mais certains patients de l'établissement ont été traités par plasmathérapie. En effet le plasma convalescent a montré de bons résultats pour les patients qui ne produisaient pas d'anticorps contre la Covid 19. Une étude sur 17 patients qui présentaient une hémopathie et dont 15 d'entre eux avaient été traités par du Rituximab responsable de la chute de lymphocyte B et 16 sur les 17 avaient une absence de lymphocyte B circulant. Après avoir reçu du plasma contenant des anticorps de personnes guéries de la Covid 19, 16 d'entre eux ont pu être sevrés en oxygène en moins d'une semaine (121).

Nous n'avons également pas abordé la vaccination dont la campagne a commencé en France le 26 décembre 2020. A ce jour plus de 48 400 000 personnes sont totalement vaccinés en France.

## IV. Conclusion.

La Covid 19 est une nouvelle maladie qui a frappé le monde entier. La prise en charge des patients a évolué au cours des deux vagues pandémiques en fonction des données scientifiques.

Notre établissement s'est adapté de façon collégiale et réactive et les thérapeutiques non éprouvées ont laissé place aux thérapeutiques qui se sont avérées être efficaces. Ces spécialités ont été utilisées avec précaution.

Les patients hospitalisés étaient majoritairement des hommes de plus de 60 ans avec la présence de comorbidités et caractéristiques de comorbidités similaires pour les 2 vagues.

Malgré le nombre beaucoup plus important de patients hospitalisés à la deuxième vague par rapport à la première, le nombre de patients en réanimation a baissé durant la seconde vague et l'âge moyen de la mortalité a reculé de 8 ans. La prise en charge a évolué et a été optimisée au cours de l'année.

Une approche multidisciplinaire de type RCP (multidisciplinary team meetings) d'accès permanent associée à une diffusion des informations actualisées bidirectionnelles (top down + bottom up) facilitée par des outils 2.0 semble avoir permis une prise en charge optimisée dans un contexte de maladie émergente avec des questionnements thérapeutiques rapidement évolutifs.

Cette approche a permis rétrospectivement d'initier des thérapeutiques d'exception dont l'intérêt a ensuite été confirmé par des essais cliniques, et au contraire d'éviter et/ou de limiter la prescription massive de thérapeutiques jugées secondairement inefficaces voire délétères, tout en sécurisant les cliniciens notamment dans le contexte marseillais particulier.

Ces nouvelles modalités d'adaptation agile des prises en charges médicamenteuses en milieu hospitalier ont été largement utilisées lors des vagues suivantes avec de nouvelles indications de thérapeutiques anti-inflammatoires (ex du tocilizumab) et devraient, du fait de leur capacité à sécuriser les prescriptions, se pérenniser comme un nouveau standard de soin au-delà de l'épisode pandémique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. 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.
2. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10223):514-23.
3. Zheng J. SARS-CoV-2: an Emerging Coronavirus that Causes a Global Threat. *Int J Biol Sci.* 15 mars 2020;16(10):1678-85.
4. De 2019-nCoV à Covid-19, le nouveau coronavirus change de nom [Internet]. Regional Office for Africa. [cité 2 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.afro.who.int/fr/news/de-2019-ncov-covid-19-le-nouveau-coronavirus-change-de-nom>
5. Taxonomy [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>
6. World Health Organization. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/m/item/summary-of-probable-sars-cases-with-onset-of-illness-from-1-november-2002-to-31-july-2003>
7. MERS-CoV [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mers-cov>
8. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* juin 2016;24(6):490-502.
9. Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
10. Lopes LR, de Mattos Cardillo G, Paiva PB. Molecular evolution and phylogenetic analysis of SARS-CoV-2 and hosts ACE2 protein suggest Malayan pangolin as intermediary host. *Braz J Microbiol.* 26 juin 2020;51(4):1593-9.

11. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou J-J, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. juill 2020;583(7815):286-9.
12. C L, É P, V A-M. [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actual Pharm* [Internet]. oct 2020 [cité 1 sept 2021];59(599). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32863557/>
13. Variants\_du\_SARS-CoV-2\_Academie\_de\_Pharmacie\_17032021\_def.pdf [Internet]. [cité 14 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/Variants\\_du\\_SARS-CoV-2\\_Academie\\_de\\_Pharmacie\\_17032021\\_def.pdf](https://www.acadpharm.org/dos_public/Variants_du_SARS-CoV-2_Academie_de_Pharmacie_17032021_def.pdf)
14. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. déc 2020;41(12):1100-15.
15. Médicaments du Système Rénine-Angiotensine [Internet]. [cité 1 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/medicaments-du-systeme-renine-angiotensine>
16. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.
17. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. déc 2020;41(12):1100-15.
18. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. mai 2020;20(5):533-4.
19. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. févr 2020;91:264-6.
20. Burki T. Journey to Wuhan during its lockdown. *Lancet Infect Dis*. 1 mai 2021;21(5):613.
21. 20200130-sitrep-10-ncov.pdf [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2)
22. Morens DM, Daszak P, Markel H, Taubenberger JK. Pandemic COVID-19 Joins History's Pandemic Legion. *mBio*. 29 mai 2020;11(3):e00812-20.

23. SPF. COVID-19 : le « R » ou taux de reproduction du virus, c'est quoi ? [Internet]. [cité 20 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/media/multimedia/covid-19-le-r-ou-taux-de-reproduction-du-virus-c-est-quoi>
24. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* [Internet]. 13 mars 2020 [cité 18 juill 2021];27(2). Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa021>
25. Melis M, Littera R. Undetected infectives in the Covid-19 pandemic. *Int J Infect Dis*. mars 2021;104:262-8.
26. Bernard Stoecklin S, Rolland P, Silue Y, Mailles A, Campese C, Simondon A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Eurosurveillance*. 13 févr 2020;25(6):2000094.
27. Gualano MR, Lo Moro G, Voglino G, Bert F, Siliquini R. Effects of Covid-19 Lockdown on Mental Health and Sleep Disturbances in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. juill 2020;17(13):4779.
28. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 10 juill 2020;369(6500):208-11.
29. Di Domenico L, Pullano G, Sabbatini CE, Boëlle P-Y, Colizza V. Impact of lockdown on COVID-19 epidemic in Île-de-France and possible exit strategies. *BMC Med*. 30 juill 2020;18:240.
30. Taux d'incidence de l'épidémie de COVID-19 (SI-DEP) - data.gouv.fr [Internet]. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.data.gouv.fr/fr/datasets/taux-dincidence-de-lepidemie-de-covid-19/>
31. France: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data [Internet]. [cité 4 juill 2021]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
32. Lau H, Khosrawipour T, Kocbach P, Ichii H, Bania J, Khosrawipour V. Evaluating the massive underreporting and undertesting of COVID-19 cases in multiple global epicenters. *Pulmonology*. 2021;27(2):110-5.
33. Khafaie MA, Rahim F. Cross-Country Comparison of Case Fatality Rates of COVID-19/SARS-COV-2. *Osong Public Health Res Perspect*. avr 2020;11(2):74-80.

34. Gaudart J, Landier J, Huiart L, Legendre E, Lehot L, Bendiane MK, et al. Factors associated with the spatial heterogeneity of the first wave of COVID-19 in France: a nationwide geo-epidemiological study. *Lancet Public Health*. avr 2021;6(4):e222-31.
35. CovidExplorer Explorez les données Covid19 en France [Internet]. CovidTracker. [cité 7 sept 2021]. Disponible sur: <https://covidtracker.fr/covidexplorer/>
36. Bouvet E. Mécanismes de la transmission aérienne des agents infectieux. :34.
37. Ju JTJ, Boisvert LN, Zuo YY. Face masks against COVID-19: Standards, efficacy, testing and decontamination methods. *Adv Colloid Interface Sci*. juin 2021;292:102435.
38. Birgand G, Kerneis S, Lucet J-C. *Épidémiologie ; Transmission*. 2021;8.
39. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19): comment se transmet la COVID-19? [Internet]. [cité 8 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
40. Comber L, O Murchu E, Drummond L, Carty PG, Walsh KA, De Gascun CF, et al. Airborne transmission of SARS-CoV-2 via aerosols. *Rev Med Virol*. mai 2021;31(3):e2184.
41. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. mai 2020;581(7809):465-9.
42. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 1 mai 2021;97(1147):312-20.
43. Quesada JA, López-Pineda A, Gil-Guillén VF, Arriero-Marín JM, Gutiérrez F, Carratala-Munuera C. Período de incubación de la COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Clin Esp*. févr 2021;221(2):109-17.
44. Dhouib W, Maatoug J, Ayouni I, Zammit N, Ghammem R, Fredj SB, et al. The incubation period during the pandemic of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 8 avr 2021;10:101.
45. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 25 août 2020;324(8):782-93.

46. Troubles de l'odorat et du goût chez les patients infectés par le COVID-19 [Internet]. Hopital Foch. 2020 [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.hopital-foch.com/troubles-de-lodorat-et-du-gout-chez-les-patients-infectes-par-le-covid-19/>
47. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res.* déc 2020;226:57-69.
48. Bennett TD, Moffitt RA, Hajagos JG, Amor B, Anand A, Bissell MM, et al. The National COVID Cohort Collaborative: Clinical Characterization and Early Severity Prediction. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci.* 13 janv 2021;2021.01.12.21249511.
49. Syndrome de détresse respiratoire aiguë - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2018 [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/syndrome-de-detresse-respiratoire-aigue/>
50. Lissoni P, Messina G, Pelizzoni F, Rovelli F, Brivio F, Monzon A, et al. The Fascination of Cytokine Immunological Science. *J Infect* [Internet]. 21 avr 2020 [cité 20 juill 2021];3(1). Disponible sur: <https://www.infectiologyjournal.com/articles/the-fascination-of-cytokine-immunological-science.html>
51. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):250-6.
52. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost JTH.* avr 2020;18(4):844-7.
53. Rentsch CT, Beckman JA, Tomlinson L, Gellad WF, Alcorn C, Kidwai-Khan F, et al. Early initiation of prophylactic anticoagulation for prevention of coronavirus disease 2019 mortality in patients admitted to hospital in the United States: cohort study. *BMJ.* 11 févr 2021;372:n311.
54. semhemost.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://hemato.chu-limoges.fr/hematolim/Portals/0/Enseignement/DCEM1/semhemost.pdf>
55. Booth A, Reed AB, Ponzo S, Yassaee A, Aral M, Plans D, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 4 mars 2021;16(3):e0247461.



56. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* mars 2021;19(3):141-54.
57. Du Y, Lv Y, Zha W, Zhou N, Hong X. Association of body mass index (BMI) with critical COVID-19 and in-hospital mortality: A dose-response meta-analysis. *Metabolism.* avr 2021;117:154373.
58. Covid-19 - prise en charge et suivi du patient en médecine de ville - [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.coreb.infectiologie.com/fr/covid-19-prise-en-charge-et-suivi-du-patient-en-medecine-de-ville.html>
59. Suzie D. Place des tests sérologiques dans la stratégie de prise en charge de la maladie COVID-19. 2020;37.
60. Mahsouli et al. - Imagerie thoracique du COVID-19.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content/article/pdf/ghayeb.pdf>
61. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *J Imag Diagn Interv.* sept 2020;3(4):249-58.
62. veklury-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 1 août 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/veklury-epar-product-information_fr.pdf)
63. Kupferschmidt K, Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science.* 27 mars 2020;367(6485):1412-3.
64. 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.
65. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. Reply. *N Engl J Med.* 3 sept 2020;383(10):994.
66. Actualité - COVID-19 : octroi d'une ATU de cohorte pour le médicament remdesivir, afin que les patients puissent continuer à en bénéficier en France - ANSM [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/covid-19-octroi-dune-atu-de-cohorte-pour-le-medicament-remdesivir-afin-que-les-patients-puissent-continuer-a-en-beneficier-en-france>

67. Évaluation des traitements de la COVID-19 : la HAS publie son évaluation du remdesivir [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3201940/fr/evaluation-des-traitements-de-la-covid-19-la-has-publie-son-evaluation-du-remdesivir](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3201940/fr/evaluation-des-traitements-de-la-covid-19-la-has-publie-son-evaluation-du-remdesivir)
68. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxy chloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. juill 2020;56(1):105949.
69. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 mars [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>
70. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ*. 14 mai 2020;369:m1849.
71. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Mafham M, Linsell L, Bell JL, Staplin N, et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 19 nov 2020;383(21):2030-40.
72. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of Treatment With Hydroxychloroquine or Azithromycin With In-Hospital Mortality in Patients With COVID-19 in New York State. *JAMA*. 23 juin 2020;323(24):2493-502.
73. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A, et al. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 19 nov 2020;383(21):2041-52.
74. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, Hripcsak G, et al. Observational Study of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 18 juin 2020;382(25):2411-8.
75. ANSM-Bilan-des-effets-indesirables-valides-dans-la-base-nationale-de-pharmaco-vigilance-concernant-les-patients-pris-en-charge-dans-le-contexte-d-une-infection-a-COVID-19-22-04-20.pdf [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://splf.fr/wp-content/uploads/2020/04/ANSM-Bilan-des-effets-indesirables-valides-dans-la-base->

nationale-de-pharmacovigilance-concernant-les-patients-pris-en-charge-dans-le-contexte-d-une-infection-a-COVID-19-22-04-20.pdf

76. 2021-04-28-rapport-enquete-covid-dijon-n021-pour-publicationv3.pdf [Internet]. [cité 28 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/06/08/2021-04-28-rapport-enquete-covid-dijon-n021-pour-publicationv3.pdf>
77. Résumé des caractéristiques du produit - PLAQUENIL 200 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67767535&typedoc=R>
78. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0292147.htm>
79. Chu CM, Cheng VCC, Hung IFN, Wong MML, Chan KH, Chan KS, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. mars 2004;59(3):252-6.
80. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=785>
81. 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.
82. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl*. 5 oct 2020;
83. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0235752.htm>
84. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. juill 2010;23(3):590-615.
85. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Sevestre J, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: A pilot observational study. *Travel Med Infect Dis*. avr 2020;34:101663.

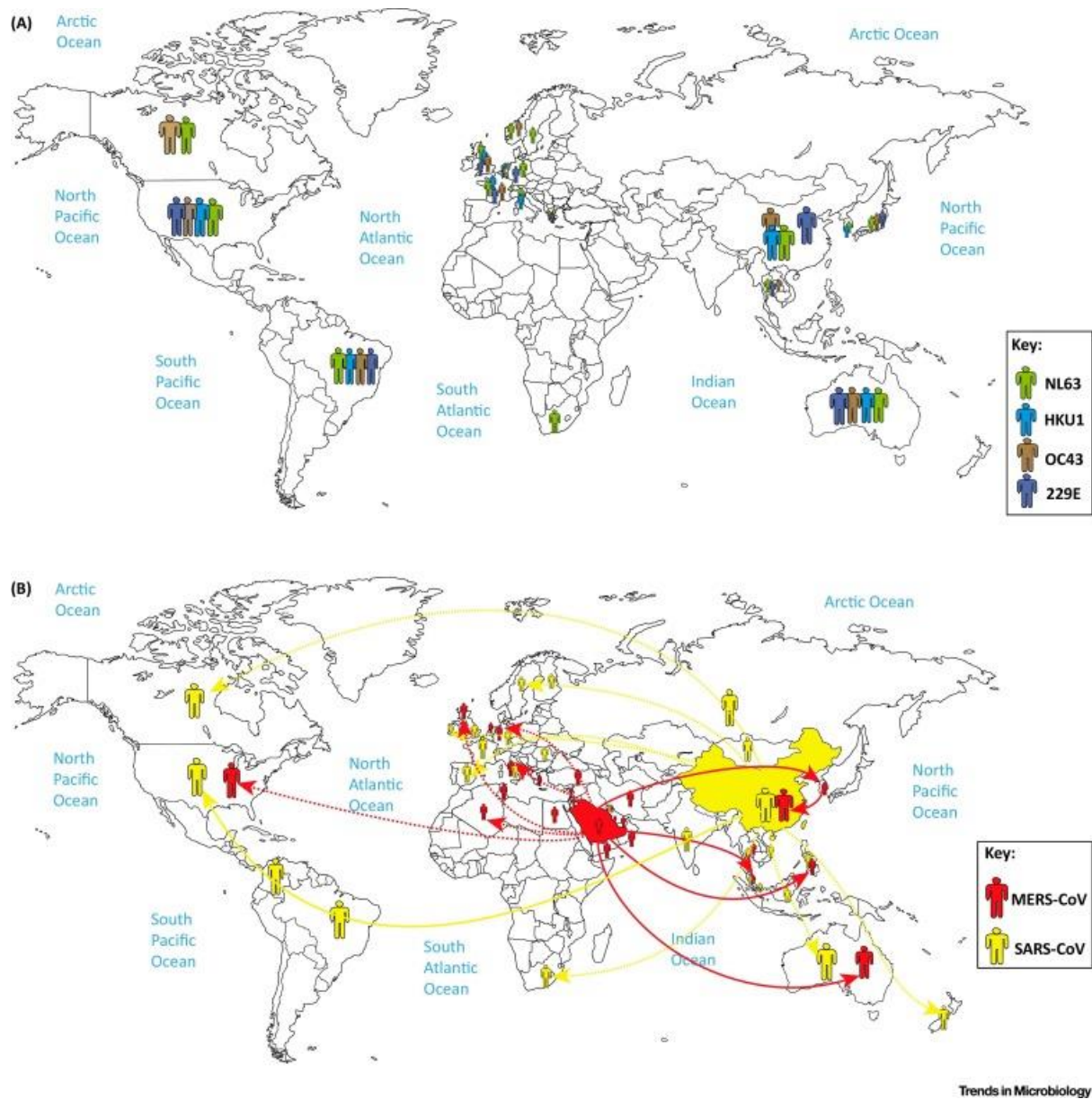
86. RECOVERY Collaborative Group. Azithromycin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Lond Engl.* 13 févr 2021;397(10274):605-12.
87. Anticoagulants par voie injectable : héparines et dérivés [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-coagulants-par-voie-injectable-heparines-et-derivees>
88. Anticoagulants oraux directs (AODs) [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticoagulants-oraux-directs-aods>
89. Inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamine K dépendants (AVK) [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-la-synthese-des-facteurs-vitamine-k-dependants-avk>
90. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet.* 28 mars 2020;395(10229):1054-62.
91. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 25 mars 2020;18(5):1023-6.
92. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Nguyen P, Godier A, et al. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec covid-19 et surveillance de l'hémostase propositions du GIHP et du GFHT. 3 avr 2020;5.
93. \*Corticoides : Les points essentiels [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/corticoides-les-points-essentiels>
94. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet Lond Engl.* 15 févr 2020;395(10223):473-5.
95. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 1 mai 2020;39(5):405-7.

96. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.
97. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 6 oct 2020;324(13):1330-41.
98. Utilisation de la dexaméthasone et d'autres corticoïdes dans le Covid-19 [Internet]. 2020 [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Avis\\_Rapports\\_Domaine?clefr=935](https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Avis_Rapports_Domaine?clefr=935)
99. roactemra-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/roactemra-epar-product-information_fr.pdf)
100. Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients [Internet]. 2020 mars [cité 12 sept 2021] p. 2020.02.29.20029520. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.29.20029520v1>
101. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 19 mai 2020;117(20):10970-5.
102. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 1 janv 2021;181(1):32-40.
103. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med*. 7 janv 2021;384(1):20-30.
104. Gupta S, Wang W, Hayek SS, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 1 janv 2021;181(1):41-51.

105. kineret-epar-product-information\_fr.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_fr.pdf)
106. Pontali E, Volpi S, Antonucci G, Castellaneta M, Buzzi D, Tricerri F, et al. Safety and efficacy of early high-dose IV anakinra in severe COVID-19 lung disease. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2020;146(1):213-5.
107. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* juin 2020;2(6):e325-31.
108. CORIMUNO-19 Collaborative group. Effect of anakinra versus usual care in adults in hospital with COVID-19 and mild-to-moderate pneumonia (CORIMUNO-ANA-1): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* mars 2021;9(3):295-304.
109. La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) [Internet]. Pôle Cancérologie – Hôpital européen Georges-Pompidou. 2015 [cité 20 sept 2021]. Disponible sur: <http://cancer-hopitalpompidou.aphp.fr/votre-prise-en-charge/votre-parcours/la-rcp/>
110. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
111. Gourieux B, Reisz F, Belmas AS, Danion F, Fourtage M, Nai T, et al. Prescribing practices of lopinavir/ritonavir, hydroxychloroquine and azithromycin during the COVID-19 epidemic crisis and pharmaceutical interventions in a French teaching hospital. *Eur J Hosp Pharm.* sept 2021;28(5):242-7.
112. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo A-M, Preziosi M-P, Sathiyamoorthy V, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 11 févr 2021;384(6):497-511.
113. Prats-Uribe A, Sena AG, Lai LYH, Ahmed W-U-R, Alghoul H, Alser O, et al. Use of repurposed and adjuvant drugs in hospital patients with covid-19: multinational network cohort study. *The BMJ.* 11 mai 2021;373:n1038.
114. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.

115. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, et al. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol*. 15 mars 2011;173(6):676-82.
116. MAITA R. CHU-ANGERS - Hycovid conclut à l'inefficacité de l'hydroxychloroquine dans le traitement de la Covid-19 [Internet]. CHU-ANGERS. Ramon MAITA; [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.chu-angers.fr/recherche-et-innovation-en-sante/hycovid/resultats/hycovid-conclut-a-l-inefficacite-de-l-hydroxychloroquine-dans-le-traitement-de-la-covid-19-100705.kjsp?RH=1586523409926>
117. DGS\_Céline.M, DGS\_Céline.M. Etudes cliniques labellisées « priorité nationale de recherche » sur la COVID-19 [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/professionnels-de-sante/recherche-sur-la-covid-19/etudes-cliniques-labellisees-priorite-nationale-de-recherche-sur-la-COVID-19>
118. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 [Internet]. American College of Cardiology. [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2farticles%2f2020%2f03%2f27%2f14%2f00%2fventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19%3futm\\_source%3ddlvr.it%26utm\\_medium%3dtwitter](https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/http%3a%2f%2fwww.acc.org%2flatest-in-cardiology%2farticles%2f2020%2f03%2f27%2f14%2f00%2fventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19%3futm_source%3ddlvr.it%26utm_medium%3dtwitter)
119. Chorin E, Dai M, Shulman E, Wadhvani L, Bar-Cohen R, Barbhaiya C, et al. The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin. *Nat Med*. juin 2020;26(6):808-9.
120. COVID19 : suspension des essais évaluant l'anakinra [Internet]. VIDAL. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26131-covid-19-suspension-des-essais-evaluant-l-anakinra.html>
121. La plasmathérapie comme traitement de la COVID-19 chez certains patients atteints d'hémopathie [Internet]. [cité 3 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.aphp.fr/actualite/la-plasmatherapie-comme-traitement-de-la-covid-19-chez-certains-patients-atteints>

## ANNEXES



Annexe 1 : Distribution mondiale des coronavirus humains. (A) Le vert, le bleu, le brun et le violet représentent la répartition mondiale des coronavirus humains NL63, HKU1, OC43 et 229E, respectivement. (B) Le rouge et le jaune représentent la répartition mondiale (8).

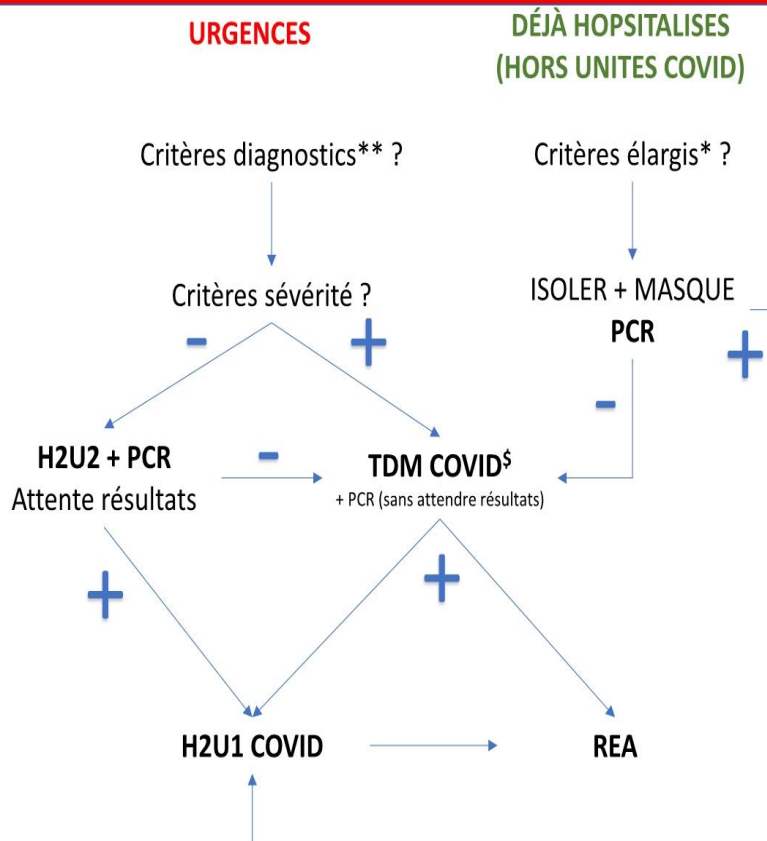


WHO Regional Office	Country/Territory/Area	Confirmed Cases
Western Pacific	<b>China*</b>	<b>7736</b>
	Japan	11
	Republic of Korea	4
	Viet Nam	2
	Singapore	10
	Australia	7
	Malaysia	7
	Cambodia	1
	Philippines	1
	South-East Asia	Thailand
Nepal		1
Sri Lanka		1
India		1
Region of the Americas	United States of America	5
	Canada	3
European Region	France	5
	Finland	1
	Germany	4
Eastern Mediterranean	United Arab Emirates	4
<b>Total Confirmed cases</b>	<b>Total</b>	<b>7818</b>

\*Confirmed cases in China include cases confirmed in Hong Kong SAR (10 confirmed cases), Macau SAR (7 confirmed cases) and Taipei (8 confirmed cases).

*Annexe 2 : Nombres de cas rapportés dans le monde de 2019-nCov, rapport de l'OMS le 30/01/2020.*

# COVID 19 : PARCOURS DIAGNOSTIC




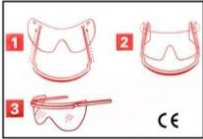




# 10jours si FR; % si apyrexie et absence de dyspnée depuis 48, avec port d'un masque 7 jours; \* critères élargis: S pseudogrippal, signes respiratoires hauts ou bas...; \*\* critères diagnostiques: critères d'hospitalisation et/ou FR d'évolution vers la sévérité (comorbidités, immunodépression...); \$ patients masqués + SHA.

Ref : HE CLI PTC 2020-0055V1







Annexe 3 : Parcours diagnostic pour les patients atteints du Covid 19 à l'HE.

**1- PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES : « CONTACT RENFORCÉ – GOUTTELETTES »**  
**CAS POSSIBLES – SUSPECTS OU CONFIRMÉS -> HORS SOINS À RISQUES : HABILLAGE**

<p><b>HABILLAGE</b></p> <p><b>« Patient » suspect, cas Possible ou confirmé</b></p>      	<p><b>PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES CONTACT RENFORCÉ + GOUTTELETTES :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>VIDER LES POCHE</b> (stylos, badge...) les téléphones doivent rester en salle de soins</li> <li>➤ <b>FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE (FHA)</b></li> <li>➤ <b>SUR – BLOUSE</b> (ne pas trop serrer le lien du cou, faire 1 seul nœud)</li> <li>➤ <b>MASQUE CHIRURGICAL</b>  <b>MASQUE IIR</b> : soignants, médecins en unité COVID-19, réanimation ou urgences</li> <li>➤ <b>LUNETTES DE PROTECTION</b></li> <li>➤ <b>CHARLOTTE COUVRANT TOUS LES CHEVEUX</b></li> <li>➤ <b>FHA</b></li> </ul>
---	---

*Annexe 4 : habillage pour le protocole gouttelette à L'HE.*

**2- PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES : « CONTACT RENFORCÉ – GOUTTELETTES »**  
**CAS POSSIBLES – SUSPECTS OU CONFIRMÉS -> HORS SOINS À RISQUES : DESHABILLAGE**






<p><b>DÉSHABILLAGE N°1</b>  <b>EN CHAMBRE OU SAS</b>  <i>« Patient » suspect, cas Possible ou confirmé</i></p>     	<p><b>PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES CONTACT RENFORCÉ + GOUTTELETTES :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE (FHA)</li> <li>➤ RE TIRER LA SUR – BLOUSE en tirant par l'avant, la rouler en boule et l'évacuer dans le carton DASRI</li> <li>➤ FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE (FHA)</li> <li>➤ RETIRER LA CHARLOTTE (Hors service COVID)</li> <li>➤ FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE (FHA)</li> <li>➤ SORTIR DE LA CHAMBRE OU DU SAS</li> </ul> 
--	---

*Annexe 5 : Déshabillage pour le protocole gouttelette à l'HE.*

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES : « CONTACT RENFORCÉ – GOUTTELETTES »

CAS POSSIBLES – SUSPECTS OU CONFIRMÉS -> HORS SOINS À RISQUES – DÉSHABILLAGE










(SUITE)

<p><b>DÉSHABILLAGE N°2</b> <b>HORS CHAMBRE OU SAS</b> <b>« Patient » suspect, cas</b> <b>Possible ou confirmé</b></p>     	<p>PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES CONTACT RENFORCÉ + GOUTTELETTES :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>➤ FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE (FHA)</li> <li>➤ GANTS À USAGE UNIQUE</li> <li>➤ RETIRER LES LUNETTES en évitant le contact avec le visage</li><li>➤ Les désinfecter avec une lingette détergente/désinfectante</li> <li>➤ POSER LES LUNETTES SUR L'UMP</li> <li>➤ JETER GANTS ET LINGETTE DANS LE SAC DASRI</li> <li>➤ FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE (FHA)</li> <li>➤ GARDER LE MASQUE CHIRURGICAL sans y toucher (4 heures)</li><li>➤ MASQUE IIR : soignants, médecins en unité COVID-19, réanimation ou urgences</li> <li>➤ Sauf si souillé, mouillé (à éliminer en DASRI)</li></ul>
---	--

Annexe 5 : Déshabillage pour le protocole gouttelette à l'HE (suite)


**3- PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES : « CONTACT RENFORCÉ – AIR »**

**CAS POSSIBLES – SUSPECTS OU CONFIRMÉS -> SOINS À RISQUES : HABILLAGE**

<p><b>HABILLAGE</b> <b>« Patient » suspect, cas Possible ou confirmé</b></p>        	<p><b>PRÉCAUTIONS COMPLEMENTAIRES CONTACT RENFORCÉ + AIR :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>VIDER LES POCHE</b> (stylos, badge...) les téléphones doivent rester en salle de soins</li> <li>➤ <b>FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE (FHA)</b></li> <li>➤ <b>MASQUE FFP2 EN RÉALISANT LE FIT CHECK</b>  </li> <li>➤ <b>PREMIÈRE PAIRE DE GANTS</b></li> <li>➤ <b>SUR – BLOUSE</b> (ne pas trop serrer le lien du cou, faire 1 seul nœud)</li> <li>➤ <b>DEUXIÈME PAIRE DE GANTS</b></li> <li>➤ <b>TABLIER</b></li> <li>➤ <b>LUNETTES DE PROTECTION</b></li> <li>➤ <b>CHARLOTTE</b></li> </ul>
--	--

PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES : « **CONTACT RENFORCÉ – AIR** »






CAS POSSIBLES – SUSPECTS OU CONFIRMÉS -> **SOINS À RISQUES : DÉSHABILLAGE**

<p><b>DÉSHABILLAGE N°1 EN CHAMBRE OU SAS</b> « Patient » suspect, cas Possible ou confirmé</p>         	<p>PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES CONTACT RENFORCÉ + AIR :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE SUR LES GANTS (EFFET NEUTRALISANT)</li> <li>➤ RETIRER LE TABLIER</li> <li>➤ FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE SUR LES GANTS (EFFET NEUTRALISANT)</li> <li>➤ RETIRER LA PAIRE DE GANTS DU DESSUS</li> <li>➤ FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE SUR LES GANTS (EFFET NEUTRALISANT)</li> <li>➤ RETIRER LA CHARLOTTE</li> <li>➤ FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE SUR LES GANTS (EFFET NEUTRALISANT)</li> <li>➤ RETIRER LA DERNIÈRE PAIRE DE GANTS</li> <li>➤ FRAPPER A LA PORTE : ON VOUS OUVRE</li> </ul>
---	---



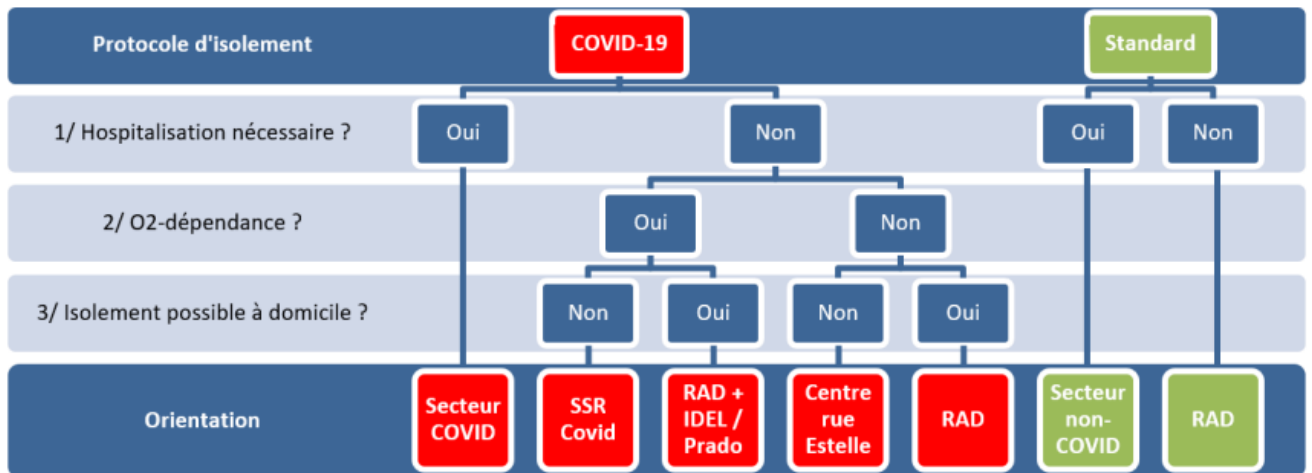
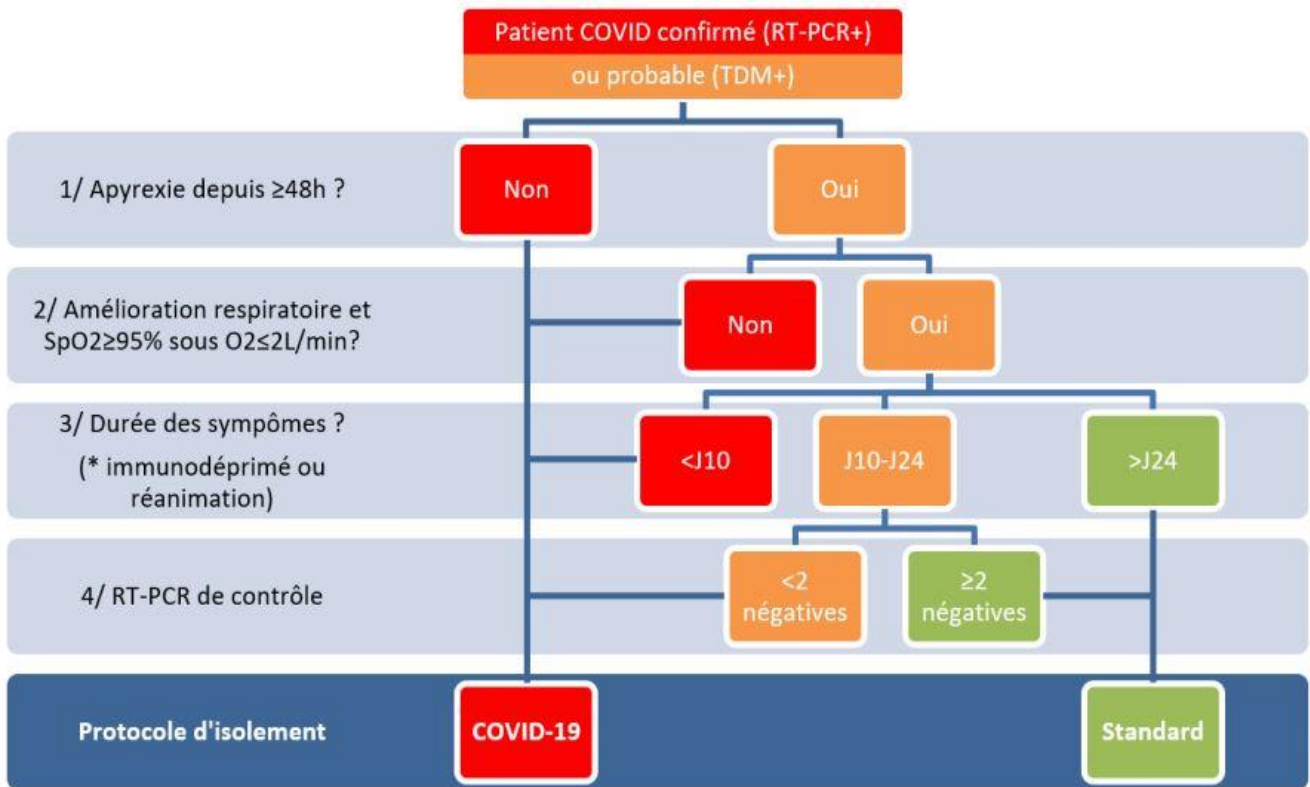
PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES : « CONTACT RENFORCÉ – AIR »

CAS POSSIBLES – SUSPECTS OU CONFIRMÉS -> SOINS À RISQUES : DESHABILLAGE (SUITE)

<p><b>DÉSHABILLAGE N°2 HORS CHAMBRE OU HORS SAS</b></p> <p><b>« Patient » suspect, cas Possible ou confirmé</b></p>   	<p><b>PRÉCAUTIONS COMPLÉMENTAIRES CONTACT RENFORCÉ + AIR :</b></p> <p>POUR LE SOIGNANT DEHORS : FHA – GANTS</p>   <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ PREND LES LUNETTES DU SOIGNANT SORTANT PAR LES BRANCHES ET LES DÉSINFECTE AVEC LES LINGETTES</li> <li>➤ POSE LES LUNETTES SUR L'UMP</li> <li>➤ JETTE GANTS ET LINGETTE DANS LE SAC DASRI</li> </ul> <p>➤ FRICTION HYDRO-ALCOOLIQUE (FHA) POUR LES SOIGNANTS</p> <p>POUR LE SOIGNANT SORTANT :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ GARDER LE MASQUE FFP2 sans y toucher (4 heures) Sauf si souillé, mouillé (à éliminer en DASRI)</li> </ul>
---	--

Annexe 7 : Déshabillage pour le protocole air à l'HE (suite).





Annexe 8 : Algorithme pour le protocole d'isolement à la sortie ou le transfert des patients hospitalisés à l'HE.

**Table 2.** Risk-Adjusted Hazard Ratio for Mortality Within 1 Year After Hospital Discharge Among 55,929 Patients Aged  $\geq 18$  Years, Calgary, Alberta, Canada, 2004

Variable	Hazard Ratio	Updated Weight	Charlson Weight
Male sex	1.28		
Age $\geq 65$ years	4.40		
Charlson comorbidity <sup>a</sup>			
Myocardial infarction	0.99*	0	1
Congestive heart failure	1.91	2	1
Peripheral vascular disease	1.10*	0	1
Cerebrovascular disease	1.10*	0	1
Dementia	2.39	2	1
Chronic pulmonary disease	1.28	1	1
Rheumatologic disease	1.30	1	1
Peptic ulcer disease	1.08*	0	1
Mild liver disease	1.94	2	1
Diabetes without chronic complications	1.12*	0	1
Diabetes with chronic complications	1.22	1	2
Hemiplegia or paraplegia	2.26	2	2
Renal disease	1.43	1	2
Any malignancy, including leukemia and lymphoma	2.28	2	2
Moderate or severe liver disease	3.83	4	3
Metastatic solid tumor	6.01	6	6
AIDS/HIV	3.69	4	6
Maximum comorbidity score		24	29

Abbreviations: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome; HIV, human immunodeficiency virus.

\*  $P > 0.05$ .

<sup>a</sup> The following comorbid conditions were mutually exclusive: diabetes with chronic complications and diabetes without chronic complications; mild liver disease and moderate or severe liver disease; and any malignancy and metastatic solid tumor.

Annexe 9 : Score de Charlson modifié. Indice des comorbidités mise à jour (2).

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*



## **RESUME THESE**

La pandémie de Covid 19 est une crise sanitaire sans précédent. L'Hôpital Européen (Marseille) est un ESPIC qui a pris en charge plus de 1200 patients au cours des 2 premières vagues (V1 et V2), dont 209 patients hospitalisés pendant la V1 (27/07/20) et 417 patients durant la V2 (21/01/2021). La prise en charge a évolué en fonction des nouvelles publications analysées et protocolisées en temps réel par une RCP COVID multidisciplinaire et plusieurs thérapeutiques hors AMM ont été alors discutées et prescrites dans le cadre de cette RCP quotidienne avec les cliniciens. Nous avons réalisé une analyse descriptive des stratégies thérapeutiques mises en place dans notre centre pendant ces 2 premières vagues à partir des données extraites du logiciel de prescription et du dossier médical informatisé. Le critère principal était la proportion des thérapeutiques spécifiques utilisées pour le traitement de la COVID-19. Les objectifs secondaires étaient la description des patients hospitalisés et la comparaison des données cliniques, épidémiologiques, thérapeutiques et de la morbi-mortalité entre V1 et V2. Au total, 93 % des patients hospitalisés ont reçus des thérapeutiques spécifiques : anticoagulants (91%), glucocorticoïdes (38%) majoritairement au cours de la V2, des macrolides (34%) essentiellement pendant la V1. L'âge moyen était de 65 ans avec de fréquentes comorbidités : HTA (40%), diabète (36%) et obésité (10%). La durée moyenne de séjour était de 13.3 jours. Le nombre de patients admis en réanimation était moins important durant la V2 (22 % vs 29 %) et la mortalité était relativement stable (13.6% versus 12.8%) alors que l'âge moyen était plus élevé pour la V2 (72 ans).

*Mots-clés : SARS-COV2 - COVID-19 - Traitements COVID - Epidémiologie - RCP et recommandations COVID*