



HAL
open science

Prise en charge des patients positifs au Sars-CoV-2 en soins premiers dans le département de l'Oise

Maxence Lefebvre de Rieux

► To cite this version:

Maxence Lefebvre de Rieux. Prise en charge des patients positifs au Sars-CoV-2 en soins premiers dans le département de l'Oise. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03605133

HAL Id: dumas-03605133

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03605133v1>

Submitted on 10 Mar 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.

**UNIVERSITÉ PICARDIE JULES VERNE AMIENS
FACULTÉ DE MÉDECINE**

ANNÉE 2021



N° 2021 - 244

**PRISE EN CHARGE DES PATIENTS POSITIFS AU SARS-
COV-2 EN SOINS PREMIERS DANS LE DÉPARTEMENT DE
L'OISE**

THÈSE

**POUR LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALITÉ : GÉNÉRALE**

Présentée et soutenue publiquement le 19/11/2021 par

M. Maxence LEFEBVRE de RIEUX

JURY :

Président du jury : Monsieur le Professeur Frédéric BLOCH

**Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean SCHMIDT
Monsieur le Docteur Thomas RENONCOURT**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Svetlane DIMI

Medicus curat, natura sanat.

Le médecin soigne, la nature guérit.

Anonyme

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Frédéric BLOCH

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Chef du service de Gériatrie, Pôle Autonomie (gériatrie).

C'est un honneur de vous avoir comme président de ce jury. Je vous remercie sincèrement pour tous vos enseignements. J'espère pouvoir les utiliser dans ma vie de médecin.

A Madame le Docteur Svetlane DIMI

Médecin généraliste

Merci de m'avoir proposé ce travail. Ce fut un plaisir de venir et d'échanger avec toi. Tu as su orienter cette recherche en me laissant toute l'autonomie nécessaire. J'espère que ce travail ne te décevra pas.

A Monsieur le Professeur Jean Schmidt

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Médecine interne

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Merci de votre réactivité.
Soyez assurés de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Thomas RENONCOURT

Chef de clinique des universités-assistant des hôpitaux (CCA-AH)

Gériatrie

Merci d'avoir accepté d'être dans mon jury. Merci pour les échanges que nous avons eu lors de ce semestre en gériatrie, pour ton accessibilité et ta bienveillance. Je n'oublierai jamais ton aide.

A Monsieur le Docteur Matthieu ARIZA

Médecin généraliste

Merci pour ton aide au cours de ces années. Je sais que tu aimes la précision, j'espère que ce travail ne te décevra pas.

A Monsieur le Docteur Samir BOUTALHA

Praticien hospitalier attaché

Merci pour ce semestre à tes côtés. J'espère pouvoir mettre à profit cette expérience.

A Monsieur le Docteur Serge HAKOUN

Médecin généraliste

Merci de m'avoir donné l'envie de la médecine générale. Travailler avec vous fut un réel plaisir que je n'oublierai jamais.

A l'ensemble des services qui m'ont accueilli pendant ces années d'internat, merci à vous, de votre accueil et de votre dévouement avec les patients.

A l'ensemble de ma famille, mes parents, oncles, tantes, grands-parents, frères, sœur et cousins, merci à vous tous pour votre patience et votre bonne humeur.

A tous mes amis, qu'ils pratiquent l'art de la médecine ou l'art musical, merci de m'avoir soutenu dans les bons et les mauvais moments.

Et à toi Camille

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	5
SOMMAIRE.....	7
LISTE DES ABRÉVIATIONS	9
LISTE DES SCHEMAS, TABLEAUX ET FIGURES	10
INTRODUCTION.....	12
PARTIE 1 : GENERALITES SUR LE SARS-COV-2.....	13
1. <i>Données générales sur le SARS-COV-2.....</i>	<i>13</i>
a. Épidémiologie de la COVID-19.....	13
b. Classification du SARS-COV-2.....	13
c. Structure du SARS-COV-2	14
d. Transmissions du SARS-COV-2.....	16
e. Dépistage et Diagnostic de la COVID-19	17
f. Mécanisme cellulaire de l'infection par le SARS-COV-2	19
g. Immunopathologie de l'infection par le SARS-COV-2	20
h. Aspect clinique de la COVID-19	20
2. <i>Prévention primaire contre le Sars-CoV-2</i>	<i>2625</i>
a. Les barrières physiques à l'échelle individuelle.....	22
b. Les barrières physiques à l'échelle collective	23
c. La vaccination	237
3. <i>Prise en charge hospitalière de la COVID-19.....</i>	<i>26</i>
a. Facteurs de risques de formes graves	26
b. Les signes de gravité	Erreur ! Signet non défini.
c. Les perturbations biologiques de la COVID-19	30
d. Imagerie scanner thoracique.....	31
e. Prévention secondaire en hospitalisation	32
PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS POSITIFS AU SARS-COV2 EN SOINS PREMIERS DANS LE DEPARTEMENT DE L'OISE	34
1. <i>Hypothèse de la recherche et retombées attendues.....</i>	<i>34</i>
2. <i>Matériel et méthodes</i>	<i>34</i>
a. Autorisations	34
b. Objectif principal	34
c. Objectifs secondaires	34
d. Critères d'inclusion et de non inclusion	34
e. Critère d'exclusion	35
f. Critères d'évaluation	35
g. Déroulement de la recherche	35
3. <i>Statistiques</i>	<i>36</i>
4. <i>Résultats</i>	<i>37</i>
a. Caractéristiques générales de la population	37
b. Critère de jugement principal	38
c. Critère de jugement principal : analyses univariées des symptômes cliniques	Erreur ! Signet non défini.
d. Critères de jugements secondaires	41
PARTIE 3 : DISCUSSION	46
CONCLUSION	49
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ACE2: *Angiotensin Converting Enzyme 2*
ALAT : Alanine aminotransférase
ARN : Acide ribonucléique
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ASAT : aspartate aminotransférase
BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive
CD : *Cluster of differentiation*
COVID-19: *CoronaVirus Disease 2019*
CRP : protéine C réactive
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
ELISA : *enzyme-linked immunosorbent assay*
EP : Embolie Pulmonaire
GDS : Gaz du Sang Artériel
HBPM : Héparine de Bas Poids Moléculaire
HNF : Héparine non fractionnée
HE: Hémagglutinine-estérase
Ig : immunoglobuline
IRCO : Insuffisance Respiratoire Chronique Obstructive
LDH : Lactate Déshydrogénase
NEJM : *New England Journal of Medicine*
NFS : Numération formule sanguine
NK : *Natural Killer*
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORF : *Open Reading Frame*
PA : Pression artérielle
PaO₂ : Pression partielle en oxygène aux gaz de sang artériel
PNN : polynucléaires neutrophiles
PRR : Pattern Recognition Receptor
RT- PCR : *reverse transcription Polymerase Chain Reaction*
RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire
RT-LAMP : *Reverse Transcription Loop-mediated Isothermal Amplification*
SRAS: Syndrome Respiratoire Aigu Sévère
TDM : Tomodensitométrie.
TMPRSS2 : Transmembrane serine protease 2
TVP : Thrombose Veineuse Profonde

LISTE DES SCHEMAS, TABLEAUX ET FIGURES

SCHEMAS :

Schéma 1 : Structure du SARS-COV2

Schéma 2 : Organisation génomique du SARS-COV2

Schéma 3 : Cycle cellulaire du SARS-COV-2

Schéma 4 : Mécanismes immunopathologiques de l'infection par le Sars-CoV-2

Schéma 5 : Principaux signes cliniques de la COVID-19

Schéma 6 : Barrières physiques à l'échelle individuelle

TABLEAUX :

Tableau 1 : Classification des 7 coronavirus capables d'infecter des humains, ainsi que leur année d'identification.

Tableau 2 : Récapitulatif des principaux moyens de dépistage et diagnostic de la COVID-19

Tableau 3 : Complications et conséquences des formes sévères

Tableau 4 : Diagnostics, syndromes et symptômes décrits lors des symptômes prolongés

Tableau 5 : Décès en milieu hospitalier par classe d'âge en France durant la 1^{ère} et 2^{ème} vague

Tableau 6 : Décès et hospitalisation pour les principales maladies facteur de risque en France durant la 1^{ère} et 2^{ème} vague

Tableau 7 : Signes de gravité de la COVID-19 en hospitalisations avec conduites pratiques

Tableau 8 : Récapitulatif des traitements hospitaliers de la COVID-19

Tableau 9 : Caractéristiques générales des patients

Tableau 10 : Effectifs et fréquences des différents symptômes de la COVID-19 présents au cours des différentes consultations.

Tableau 11 : Répartition chronologique des différentes consultations

Tableau 12 : Chronologie des examens paracliniques

Tableau 13 : Effectifs et fréquence des prescriptions médicamenteuses lors de la prise en charge de la COVID-19

FIGURES :

Figure 1 : Classification des coronavirus

Figure 2 : Evolution de l'infectiosité lors d'une infection symptomatique par le SARS-CoV-2

Figure 3 : *Hazard Ratio* estimé pour chaque caractéristique de patient, de décès dû à la COVID-19

Figure 4 : Algorithme décisionnel d'hospitalisation d'un patient diagnostiqué COVID-19 en ambulatoire

Figure 5 : *Flowchart*

Figure 6 : Proportion des inclusions des différentes MSP

Figure 7 : Fréquence des différents symptômes chez les patients atteints de la COVID-19 en soins premiers, sur 293 patients.

Figure 8 : Chronologie des différentes consultations, en effectif.

Figure 9 : Chronologie des examens paracliniques

INTRODUCTION

Une épidémie de pneumonies a vu le jour à Wuhan (Hubei, Chine) en décembre 2019. Le 9 janvier 2020, la découverte d'un nouveau coronavirus a été annoncée officiellement par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). D'abord appelé 2019-nCoV, il a ensuite été rebaptisé SARS-CoV-2. Ce nouveau virus est l'agent responsable de cette nouvelle maladie infectieuse respiratoire appelée COVID-19 (pour CoronaVirus Disease 2019) [1]. Le virus a été retrouvé chez un patient en France pour la première fois le 24 janvier 2020. Dans les mois qui ont suivis et jusqu'en novembre 2020, il a été recensé plus de 1 576 000 infections à la COVID-19, avec 250 000 passages aux urgences et plus de 170 000 hospitalisations [2] . Le 7 juillet 2021, le directeur de l'OMS, Adhanom Ghebreyesus déclarait franchi le seuil de 4 000 000 de décès dus à la COVID-19 dans le monde [3] . Alors qu'au moins 80% des patients porteurs du SARS-COV-2 sur cette période n'ont pas été dans une structure hospitalière, parce qu'ils étaient asymptomatiques ou pris en charge en soins premiers, c'est finalement la prise en charge hospitalière qui a été fortement décrite et étudiée.

L'objectif de cette étude était donc de s'intéresser aux patients atteints de la COVID-19 dans l'Oise, en ambulatoire, pendant les 2 premières vagues de l'épidémie.

PARTIE 1 : GENERALITES SUR LE SARS-COV-2

1. Données générales sur le Sars-CoV-2

a. Épidémiologie de la COVID-19

L'épidémie de COVID-19 a officiellement commencé en novembre 2019 à Wuhan, dans la province du Hubei en Chine. Elle s'est ensuite étendue au reste de la Chine, puis aux pays voisins et enfin, à l'échelle internationale en janvier 2020 [1]. En France, le 24 janvier 2020, les 3 premiers cas de COVID-19 sont recensés dans l'Oise, puis le 14 février, le premier décès est comptabilisé. Le 11 mars, l'OMS qualifie la COVID-19 de pandémie définie comme la propagation mondiale d'une maladie dans plus de 2 continents. Le 11 mars, on recensait 118 000 cas confirmés dans 110 pays, avec 4200 morts. Le 16 mars, l'OMS dénombre presque autant de cas en Chine que hors de Chine : soit 165 515 cas confirmés dans le monde, dont 81 077 en Chine et 86 438 hors de Chine, dont 3 218 décès en Chine et 3 388 hors de Chine [4]. En juin 2020, plus de 10 millions de cas de COVID-19 sont diagnostiqués depuis le début de la pandémie, dont 500 000 décès à travers le monde. Le 20 octobre 2021, l'OMS recense 238 460 430 cas confirmés, et 4 855 764 décès dont 772 832 en Europe et 117 355 en France depuis le 31/12/2019 [5] [2]

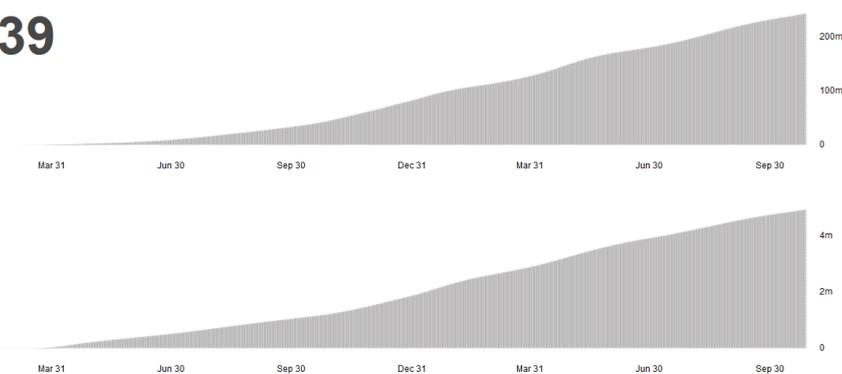
245,373,039

confirmed cases

4,979,421

deaths

Source: World Health Organization
Data may be incomplete for the current day or week.



b. Classification du Sars-CoV-2

Le Sars-CoV2 est un coronavirus de l'ordre des nidovirales, famille des *coronaviridae*, sous-famille des *coronavirinae*. Les *coronavirinae* comprennent 4 genres : les α - β - δ - et γ -coronavirus. Les α - et β - coronavirus infectent principalement les mammifères, dont les Hommes tandis que les δ - et γ - coronavirus infectent surtout les oiseaux. Le Sars-CoV2 est un β - Coronavirus de clade B (figure 1). Il est le 7^{ème} coronavirus capable d'infecter des humains (tableau 1). On cite également les autres coronavirus les plus connus : le Sars-CoV

responsable de l'épidémie de SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère) et le Mers-Cov responsable de l'épidémie de syndrome respiratoire du Moyen-Orient. [6] [7] .

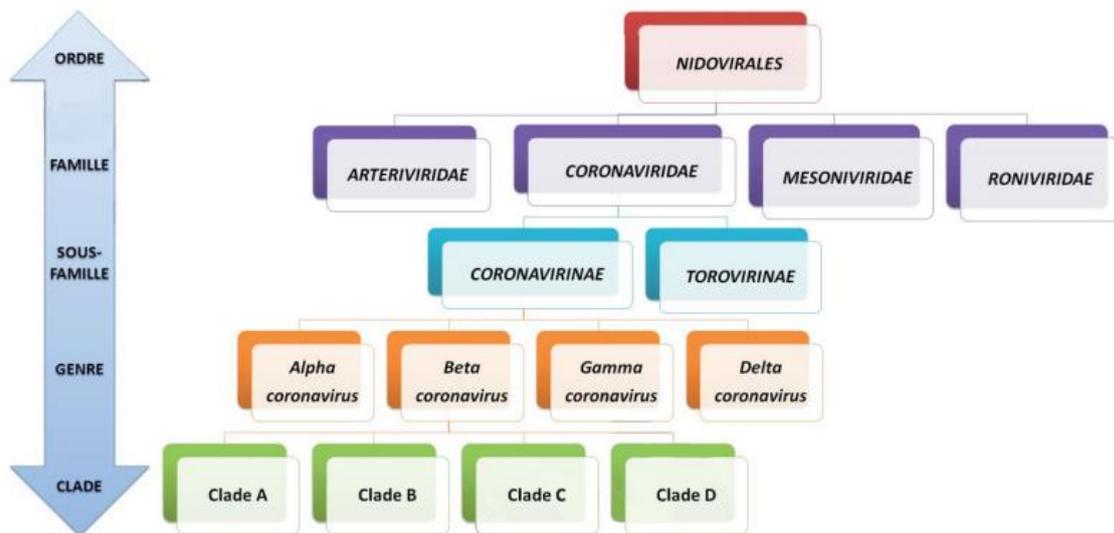


Figure 1 : Classification des coronavirus

Tableau 1 : Classification des 7 coronavirus capables d'infecter des humains, ainsi que leur année d'identification. [8]

α -coronavirus		β -coronavirus	
HCoV-229E (1966)	Clade A	HCoV-OC43 (1967)	
		HCoV-HKU1 (2005)	
HCoV-NL63 (2004)	Clade B	Sars-CoV (2003)	
		Sars-CoV-2 (2019)	
	Clade C	Mers-CoV (2012)	

c. Structure du Sars-CoV-2

Le Sars-CoV2 est un virus à enveloppe sphérique (schéma 1). Il mesure entre 50 et 140 nanomètres de diamètre [9]. Le préfixe latin *corona-* (couronne) provient de la forme de couronne donnée par les protéines S (*spike*, pic) à la surface. L'ARN est étroitement lié à des protéines, les protéines N, le tout formant la nucléocapside. L'enveloppe et la matrice sont constituées respectivement des protéines E et M. Enfin, on note la présence de la protéine hémagglutinine-estérase (HE) à sa surface.

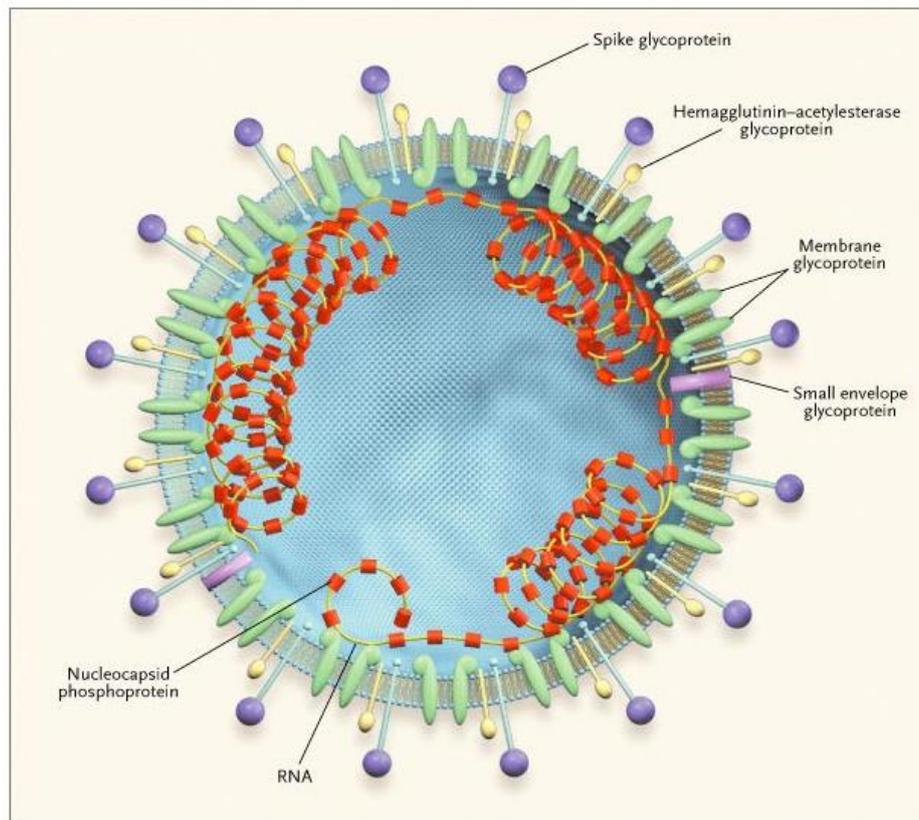


Schéma 1 : Structure du Sars-CoV-2

Le génome des coronavirus est d'environ 30 kb, ce qui le place au rang du virus à ARN ayant le plus grand génome. Il est formé d'une molécule d'ARN monocaténaire non segmenté de polarité positive. Celui-ci comprend (schéma 2) :

- Deux régions non codantes en 5' et 3'
- Une partie codante divisée en plusieurs sections
 - Les deux premiers tiers sont constitués de deux régions chevauchantes : *open reading frame* (ORF) 1a et ORF1b, codant le complexe de réplication-transcription, notamment pour le gène ARN polymérase ARN-dépendante (*RdRp*)
 - Le dernier tiers du génome code les protéines de structures (*S*, *E*, *M*, *N*) et des protéines non structurales variables selon les espèces de coronavirus

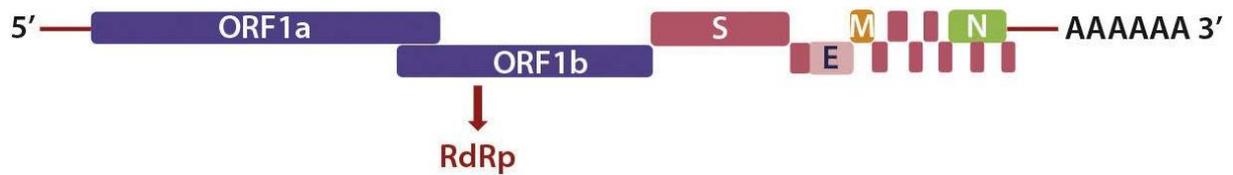


Schéma 2 : Organisation génomique du Sars-CoV2, [10]

d. Transmissions du Sars-CoV-2

d. 1. Transmission humaine

Le Sars-CoV2, a probablement utilisé un hôte intermédiaire pour infecter l'Homme. Le pangolin semble être cet hôte intermédiaire, car son coronavirus présente en effet une similitude de 91 % avec le Sars-CoV-2. Cependant, le virus progéniteur direct du Sars-CoV-2 n'a pas encore été isolé. A noter, qu'il est de même pour le virus progéniteur du Sars-CoV qui lui non plus n'a pas été isolé pour l'heure [11] .

d. 2. Transmission interhumaine

Le Sars-CoV-2 se transmet par l'émission de gouttelettes. Ces gouttelettes chargées de particules virales peuvent infecter un sujet par contact direct avec une muqueuse ou par contact avec une surface, qui infecte secondairement une muqueuse. Il peut survivre jusqu'à 3 heures sur des surfaces inertes sèches et jusqu'à 6 jours en milieu humide. [12] L'incubation correspond à l'intervalle temporel entre la date de contact avec le virus et la date d'apparition des premiers symptômes de la maladie. Pour le Sars-CoV-2 : la médiane est de 5 jours. La période de contagiosité du Sars-CoV-2, lors d'une infection symptomatique, se situe entre J-2 et J+7 du début des symptômes (figure 2). [13] [6]

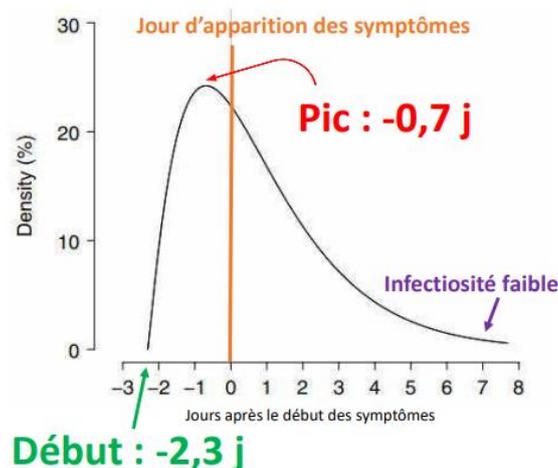


Figure 2 : Evolution de l'infectiosité lors d'une infection symptomatique par le Sars-CoV-2

e. Dépistage et diagnostic de la COVID-19

e. 1. La RT-PCR sur prélèvement rhinopharyngé

C'est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique *in vitro*. Elle permet de dupliquer en grand nombre, une séquence d'ADN ou d'ARN connue, à partir d'une très faible quantité. La séquence complète du génome du Sars-CoV-2 a été publiée le 12 janvier 2020, des tests ont été développés à partir de cette séquence. Le prélèvement se fait par écouvillonnage naso-pharyngé, ou à défaut oro-pharyngé. Différentes cibles du virus peuvent être visées pour la détection de l'ARN viral par PCR (RdRp, E, N, S) et il est recommandé que les réactifs utilisés comportent au moins deux cibles (en France les gènes cibles sont le gène RdRp et le gène E). Plusieurs kits de détection sont actuellement disponibles dont la spécificité est de 100% et la sensibilité entre 80% et 90% [14]. La PCR a l'avantage en cas de résultat positif de permettre un criblage et un séquençage de l'analyse.

e. 2. Le test antigénique sur prélèvement rhinopharyngé

Il s'agit d'un test immunochromatographique, c'est le système connu notamment pour les tests de grossesse. Le test identifie un antigène : une protéine virale. Il présente 72 % de sensibilité et 99,5 % de spécificité chez les patients symptomatiques, et est plus précis lorsqu'utilisé dans la première semaine des symptômes avec 78% de sensibilité. Il présente 58 % de sensibilité et 98,9% de spécificité chez les asymptomatiques. En France, ce test est recommandé pour les patients symptomatiques, entre J1 et J4 des premiers symptômes [15]. Les autotests qui sont autorisés en France depuis avril 2021 sont des tests antigéniques à auto-prélèvement nasal. Ils ont l'avantage d'un faible coût (inférieur à 4 euros le test) et peuvent être réalisés seul, permettant une réalisation répétée des prélèvements.

e. 3. Le RT-LAMP sur prélèvement salivaire

Il s'agit d'une technique d'amplification d'acides nucléiques en une seule étape qui combine l'amplification isotherme médiée par les boucles (LAMP) et la transcription inverse (RT). Les tests peuvent être effectués sans isolement de l'ARN, en détectant la présence du Sars-CoV-2 directement à partir d'écouvillons ou de salive. Ils présentent une sensibilité clinique de 84%, une spécificité de 99% uniquement chez les patients symptomatiques. C'est un mode de prélèvement plus acceptable que le prélèvement nasopharyngé et les résultats sont rapides, la technique ne nécessite que 40 minutes [16].

e. 4. Le test sérologique sur prélèvement sanguin

Le test sérologique permet la détection des anticorps produits au cours de l'infection par le Sars-Cov-2. Il en existe de deux sortes : les tests quantitatifs et automatisés utilisant la technique Elisa (*enzyme-linked immunosorbent assay*) et les tests qualitatifs et de diagnostic rapide tels que les tests immunochromatographiques.

Les tests Elisa correspondent à des tests classiques utilisant comme antigènes cibles la protéine N du Sars-Cov-2 ou le domaine extracellulaire de la protéine de surface S. La spécificité s'avère supérieure à 98% et la sensibilité supérieure à 90%. Concernant les anticorps, les IgM apparaissent 5 jours après le début de l'apparition des symptômes avec un taux de séroconversion de 90% à 100% de J15 à J21. Pour les IgG, leur durée dépend de l'intensité et de la sévérité de la maladie, la détection s'effectue de J5 et J14. Les tests sérologiques se révèlent utiles chez les patients n'ayant pas bénéficié d'un test PCR, comme diagnostic de rattrapage lors de l'aggravation de l'état de ces patients, ou si la PCR se révèle négative. Ils possèdent surtout une place dans la surveillance épidémiologique et dans l'identification des personnes en contact antérieurement avec le virus, notamment les personnes consultant 14 jours à partir du début des symptômes.

Les tests immunochromatographiques sont peu développés en France, mais permettent de connaître son statut sérologique avec une simple goutte de sang, à la manière des tests de glycémie capillaire. Ils possèdent une sensibilité et spécificité comparable aux tests ELISA. [17].

e. 5. Le scanner thoracique

La tomodensitométrie (TDM) thoracique est une technique combinant des images prises par rayons X, fusionnées pour obtenir par ordinateur une conceptualisation en trois dimensions des structures. La spécificité du Scanner thoracique est un sujet à débat avec des valeurs allant de 18% à 90% suivant les études. Dans une étude de cohorte rétrospective multicentrique française de 10 735, la sensibilité et la spécificité de la TDM étaient de 80,2 % et 79,7 % respectivement [18].

e. 6. Autres : la radiographie de thorax et l'échographie pulmonaire

Peu d'études ont évalué la radiographie thoracique et l'échographie pulmonaire ; et très peu d'études ont comparé directement un type d'examen d'imagerie à un autre [19].

Tableau 2 : Récapitulatif des principaux moyens de dépistage et diagnostic de la COVID-19

	Sensibilité	Spécificité	Informations complémentaires
RT-PCR sur prélèvement rhinopharyngé	80% à 90%	100%	
Test antigénique sur prélèvement rhinopharyngé	78% chez les symptomatiques 58% chez les asymptomatiques	99,5% chez les symptomatiques 98,9% chez les asymptomatiques	A utiliser entre J1 et J4 des symptômes
RT-LAMP sur prélèvement salivaire	84% chez les symptomatiques	99% chez les symptomatiques	
Test sérologique sur prélèvement sanguin	90%	98%	A utiliser entre J5 et J21 des symptômes
Scanner thoracique	80,2%	79,7%	

f. Mécanisme cellulaire de l'infection par le Sars-CoV-2

f. 1. Attachement au récepteur ACE2

La protéine S se lie avec son RBD (receptor binding domain) au récepteur cellulaire de l'ACE2, trouvé à la surface des pneumocytes, des cellules endothéliales, des cellules de l'endocarde, du foie et dans l'intestin [20] .

f. 2. Pénétration facilitée par TMPRSS2

La pénétration cellulaire se fait par franchissement de la membrane cellulaire. Puis, le virus se fixe à son corécepteur, le TMPRSS2 qui a une double action : la facilitation de l'ancrage au récepteur ACE2 par la protéine S, et la protéolyse secondaire de la protéine S. L'entrée du virus se fait ensuite par franchissement de la membrane cellulaire via endocytose [20] .

f. 3. Décapsidation

Dans l'endosome, la sous-unité Spike 1 est clivée exposant un peptide de fusion sur la sous-unité S2. Ce peptide s'insère dans la membrane de l'endosome, ce qui entraîne la fusion des membranes. Par ce mécanisme, l'ARN génomique viral est libéré dans le cytoplasme [20] .

f. 4. Réplication/transcription

L'ARN est ensuite traduit en polypeptides par le ribosome ce qui permet de générer les protéines non-structurales, qui forment le complexe de réplication/transcription (réplicase). L'ARN génomique à polarité positive est alors transcrit en ARN viral complémentaire à polarité négative qui sert de matrice à la synthèse d'ARN génomique et sous-génomique, qui seront traduits en protéines structurales [20] .

f. 5. Assemblage et maturation

L'ARN génomique ainsi que les protéines structurales vont ensuite être assemblées dans le réticulum endoplasmique [20] .

f. 6. Libération du virus

Les virus néoformés sont alors transportés via des vésicules de transport vers l'appareil de Golgi puis vers la surface cellulaire, où ils sont libérés [20] (schéma 3) .

g. Immunopathologie de l'infection par le Sars-CoV-2

L'infection par le Sars-CoV-2 conduit à une activation des cellules immunitaires innées. Le virus est perçu par l'organisme comme un danger et déclenche ainsi plusieurs signaux via l'activation des Pattern Recognition Receptor cellulaires (PRR). Les premières lignes de défense correspondent à l'induction des interférons (IFN) qui entraînent la production de facteurs chimiotactiques à l'origine du recrutement local de cellules inflammatoires et de la libération de cytokines pro-inflammatoires. La multiplication du virus entraîne une inflammation localisée au niveau du tractus respiratoire, puis une inflammation systémique. Chez certains patients, il existe une réduction marquée du nombre de lymphocytes T CD3⁺, T CD4⁺, T CD8⁺, T CD45RO⁺, TNK et B. Cette lymphopénie ajoutée à un dysfonctionnement des lymphocytes entraînent une libération très importante des cytokines inflammatoires. Cette phase hyper- inflammatoire se dénomme «l'orage cytokinique». Cet emballement peut causer une détresse respiratoire aiguë, un choc, une vasoplégie et surtout des accidents thromboemboliques [14] [21] [22] (schéma 4) .

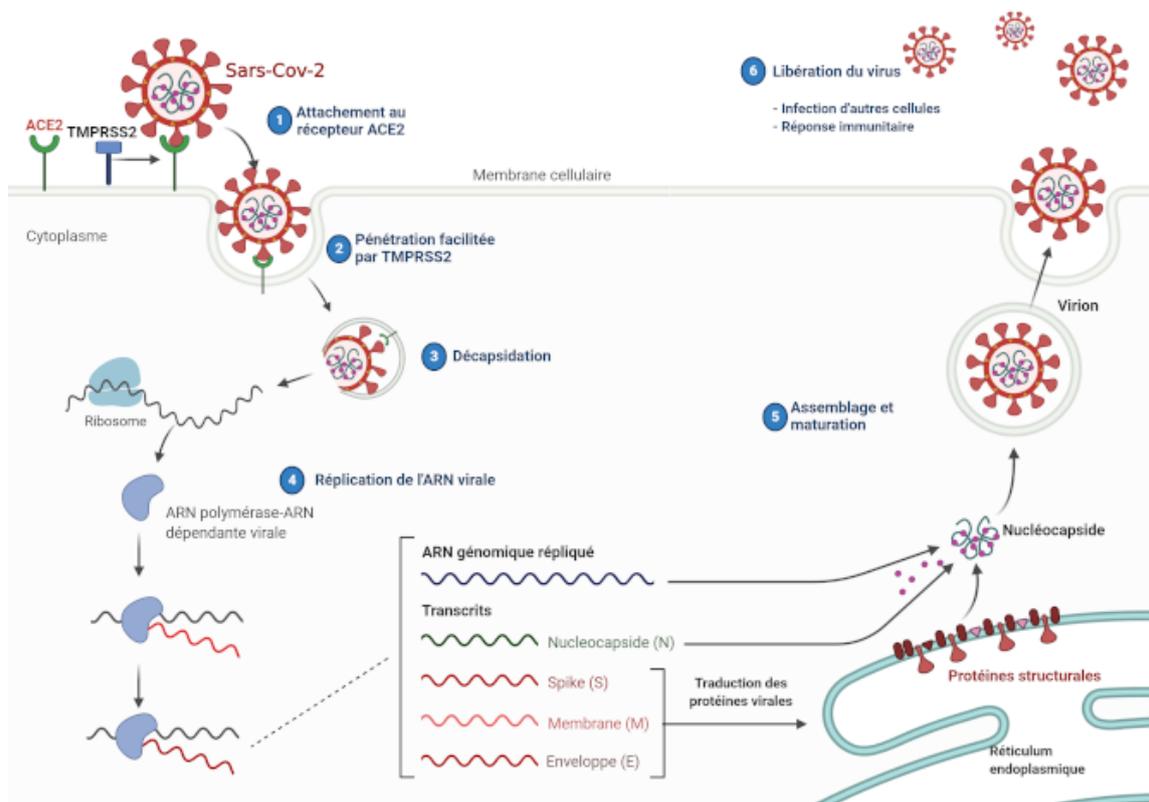


Schéma 3 : Cycle cellulaire du Sars-CoV-2 [20] .

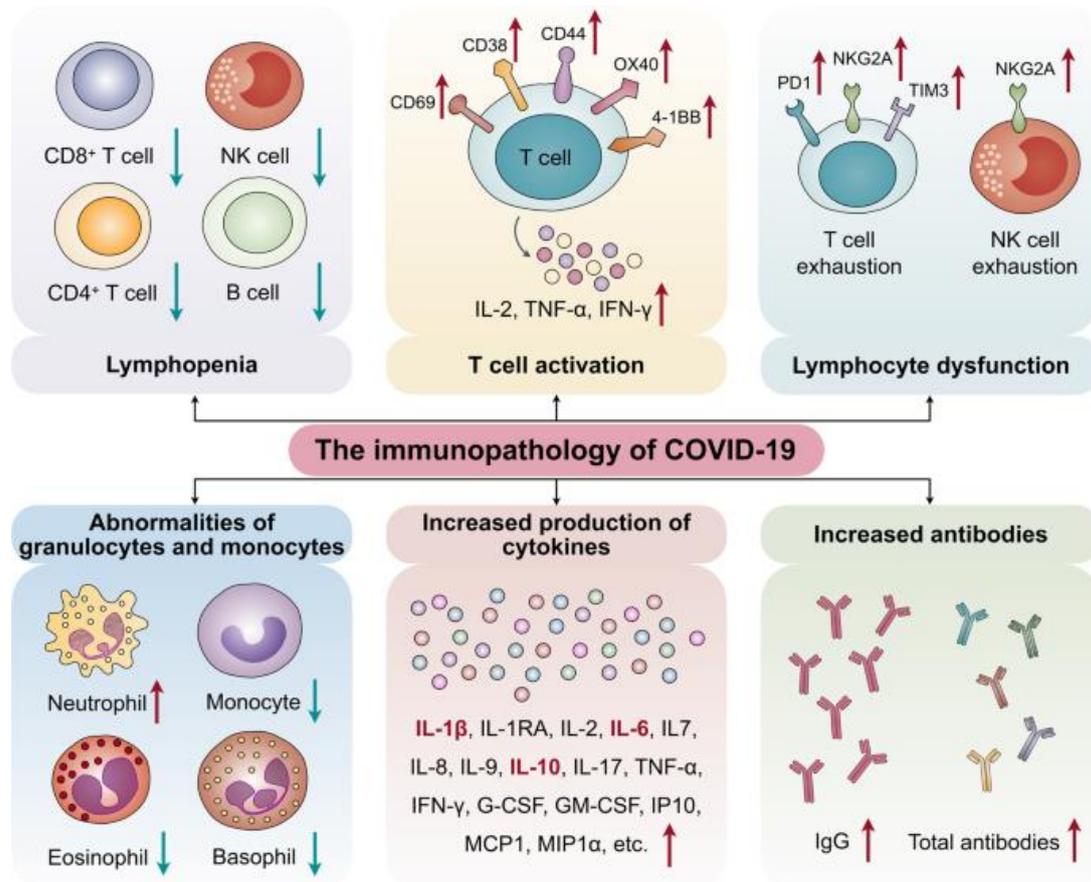


Schéma 4 : Mécanismes immunopathologiques de l'infection par le Sars-CoV-2 [21]

h. Aspect clinique de la COVID-19

Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre, une toux sèche et une asthénie. Ces symptômes peuvent également s'accompagner de myalgies, d'odynophagie, de diarrhées, d'une conjonctivite, de céphalées, d'une anosmie et aguesie, d'éruption cutanée, d'une dyspnée et de douleur thoracique (tableau 3, tableau 4, schéma 5) [23] .

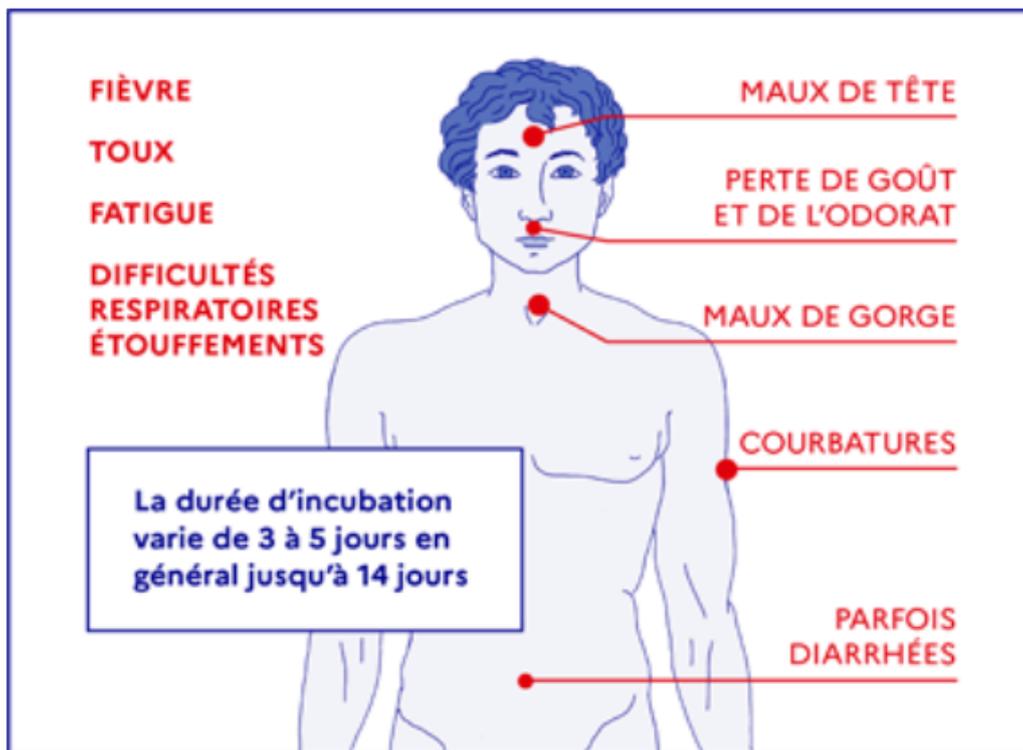


Schéma 5 : Principaux signes cliniques de la COVID-19

2. Prévention primaire contre le Sars-CoV-2

a. Les barrières physiques à l'échelle individuelle

Le Sars-CoV-2 est transmis principalement par les voies respiratoires qui sont émises sous forme de gouttelettes lors de la toux, d'éternuement, ou par la parole. Des transmissions ont été documentées dans des lieux clos, peu ventilés, avec une densité humaine élevée, ce qui va dans le sens d'une transmission par des particules fines en suspension dans l'air. Le risque de transmission est très variable selon les comportements des personnes porteuses des virus et de ceux des personnes de leur entourage. Ce risque est plus grand quand la personne infectée éternue, tousse, crache, crie, chante, d'autant plus que la distance avec les personnes autour d'elle est rapprochée. Les mains d'une personne infectée sont souvent contaminées par ses propres sécrétions respiratoires, suite à des gestes vers le visage, parfois de manière

automatique sans s'en rendre compte. Les barrières physiques sont des conseils destinés au grand public pour diminuer la contagion du virus.

Les premiers limitent la contagion directe ; le port systématisé du masque filtrant : en France les masques de fabrication artisanale en tissu étaient autorisés, puis ont cédé la place aux masques à usage médical ou en tissu de catégorie 1, filtrant plus de 90 % des particules émises. Ils sont obligatoires en France depuis octobre 2020 dans la plupart des lieux en intérieur, et encore dans certains lieux extérieurs. Une distance d'au moins un mètre correspondant à la distance sociale de « sécurité minimale » a été prônée par les institutions françaises. De même, il est préférable de tousser ou éternuer dans son coude, cela limite la propagation des particules virales ainsi expulsées (schéma 6). L'aération régulière des espaces de vie, et la limitation du nombre de personnes dans un même endroit sont préconisées.

Les premiers limitent la contagion indirecte ; une bonne hygiène des mains, elle doit être scrupuleusement respectée soit par un lavage des mains à l'eau et au savon soit par une friction hydro-alcoolique. De même, l'utilisation d'un mouchoir à usage unique, et l'évitement du contact avec autrui avec ses mains sont préconisés [2] .

b. Les barrières physiques à l'échelle collective

Pour limiter les contacts au sein de la population, la France a mis en œuvre plusieurs mécanismes en marche. Certaines mesures ont été organisées au niveau local, régional, voire nationale. Il s'agit de l'obligation de porter le masque dans certains lieux, de l'incitation à mettre en place le télétravail ou encore les mesures de « confinement ». Une limitation des déplacements en France a ainsi eu lieu à trois reprises :

- Du 17 mars 2020 au 11 mai 2020
- Du 30 octobre 2020 au 15 décembre 2020
- Du 3 avril 2021 au 3 mai 2021

Durant ces trois périodes, toute personne sur la voie publique devait attester d'un motif sous peine d'amende. De même, les commerces dits « non-essentiels » ont été fermés temporairement, il s'agissait principalement des magasins non alimentaires, des centres culturels, religieux ou sportifs ainsi que les écoles, restaurants, bars et boîtes de nuit.

D'autres pays ont eu recours à cette limitation des déplacements, le premier a été la Chine, le 23 janvier 2020 qui a organisé une limitation drastique des déplacements dans la province de Wuhan.

Une recherche systématique des sujets contacts pour chaque patient positif au Sars-CoV-2 a été organisée, sur une Plate-forme Ameli, de trouver les patients positifs, les inciter à se confiner le temps de la contagion avant qu'ils ne puissent contaminer d'autres personnes.

Tableau 3 : Complications et conséquences des formes sévères [24]

Pulmonaires :	fibrose interstitielle, pneumopathie interstitielle diffuse, syndrome restrictif
Cardiovasculaires :	syndrome coronaire aigu, insuffisance cardiaque, myocardite, péricardite, arythmie, thromboembolies veineuses
Neurologiques :	accidents vasculaires, encéphalopathie, épilepsie, myélite, neuropathie, myopathie de réanimation, syndrome de Guillain-barré
Psychiatriques :	stress post-traumatique, troubles anxieux, dépression
Dermatologiques :	Nécrose des extrémités, éruptions cutanées, escarres
ORL :	Troubles de la déglutition, dysphonie, dysgueusie
Autres :	insuffisance rénale chronique ou aiguë, dysfonction hépatique, dénutrition liée aux vomissements, diarrhée, anorexie, déconditionnement à l'effort, troubles fonctionnels, troubles dysautonomiques

Tableau 4 : Diagnostics, syndromes et symptômes décrits lors des symptômes prolongés [24]

Pulmonaires :	syndrome d'hyperventilation, hyperréactivité bronchique
Cardiovasculaires :	péricardite, myocardite, arythmie, thromboembolies veineuses
Neurologiques :	troubles cognitifs, douleurs neuropathiques, troubles cérébelleux
Psychiatriques :	troubles anxieux, dépression, stress post-traumatiques
Digestifs :	Gastrite, oesophagite, gastroparésie, colopathie
Vasculaires :	Pseudo-engelures, Eruption cutanées, troubles vasomoteurs
ORL :	Hyposmie, anosmie, dysgueusie, phantosmie, parosmie, acouphènes, hypoacousie, perte d'audition, vertiges, troubles de l'équilibre
Autres :	Troubles dysautonomiques, anorexie, dénutrition ou malnutrition, déconditionnement à l'effort, troubles fonctionnels

PROTÉGEONS-NOUS LES UNS LES AUTRES



Schéma 6 : Barrières physiques à l'échelle individuelle

c. La vaccination

En France, une campagne nationale de vaccination s'est déployée depuis le 27 décembre 2020. Cette campagne repose sur différents vaccins : des vaccins à Acide ribonucléique messager (ARNm), celui du laboratoire Pfizer et celui du laboratoire Moderna ; ainsi que des vaccins à vecteur viral non répliatif, celui du laboratoire Astrazeneca et celui du laboratoire Janssen.

Une stratégie de priorisation des populations avec différents critères a donc été mise en place (âge, facteurs de risque de formes graves [IMC>30, BPCO, insuffisance respiratoire, HTA compliquée, insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale chronique, maladies hématologiques malignes et cancers solides actifs ou en rémission depuis moins de 3 ans, transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques, et trisomie 21], vie en collectivité, professions à risque d'exposition ou de transmission) [25] .

Le 22 octobre 2021, 86,2% des personnes majeures ont été complètement vaccinées en France. [26] A l'échelle internationale, en octobre 2021, 21 vaccins contre la COVID-19 sont homologués par au moins un état. En France, la vaccination complète permet la délivrance d'un laissez-passer, le « pass sanitaire ». Ce pass sanitaire permet d'accéder aux activités de restauration, commerciales, aux foires et salons professionnels, aux services et établissements de santé, sociaux et médicosociaux, pour les déplacements de longue distance par transport publique, et pour les grands magasins et centres commerciaux suivant les décisions préfectorales. Outre la vaccination, le pass sanitaire peut être obtenu avec une RT-PCR négative au Sars-CoV-2, ou la preuve d'un rétablissement d'une COVID de plus de 11 jours et de moins de 6 mois [26] .

3. Prise en charge hospitalière de la COVID-19

a. Facteurs de risques de formes graves

En juillet 2020, une grande étude de cohorte anglaise est publiée, sur la base de données OpenSAFELY qui regroupe 40% des assurés anglais, avec 17 278 392 patients inclus dans l'étude, dont 10 926 décédés à cause de la COVID-19 sur les 3 mois de la cohorte. Cette étude liste les différents *hazard ratio* entre les sous-groupes de populations, de décéder de la COVID-19. Le facteur montré comme le plus déterminant est l'âge. Ainsi, les patients de 80 ans et plus ont un *hazard ratio* de 20.60 [IC 95% ; 18.70-22.68] par rapport aux 50-59 ans. Il est de 6.07 (5.51–6.69) pour les 70-79 ans, et 2.40 (2.16–2.66) pour les 60-69 ans (figure 3) [27] .

Deux études similaires ont été réalisées en France, par le groupe de travail EPI-PHARE (tableau 5, tableau 6) pour retrouver les facteurs de risques d'hospitalisation et de décès en hospitalisation de la COVID-19 pendant la première et la deuxième vague avec comme base de données l'ensemble des assurés sociaux français. La deuxième étude publiée le 21 juillet 2021 montre que dans une population de 66 617 922 personnes sans antécédent d'hospitalisation pour la COVID-19, 88 942 (134 pour 100 000) ont été hospitalisées entre le 1er octobre 2020 et le 15 décembre 2020. Parmi les personnes hospitalisées, 16 894 (25 pour 100 000) sont décédées à l'hôpital, soit environ une personne sur cinq. Encore une fois, l'âge élevé est le facteur de risque de décès le plus important [28] .

Les principales pathologies facteurs de risques sont la trisomie 21, le retard mental, l'insuffisance rénale (avec dialyse ou transplantation), la transplantation pulmonaire et le cancer actif du poumon. Enfin l'exogénose, le sexe masculin et un faible niveau social sont également des facteurs de risques d'hospitalisation et de décès (tableau 5, tableau 6) .

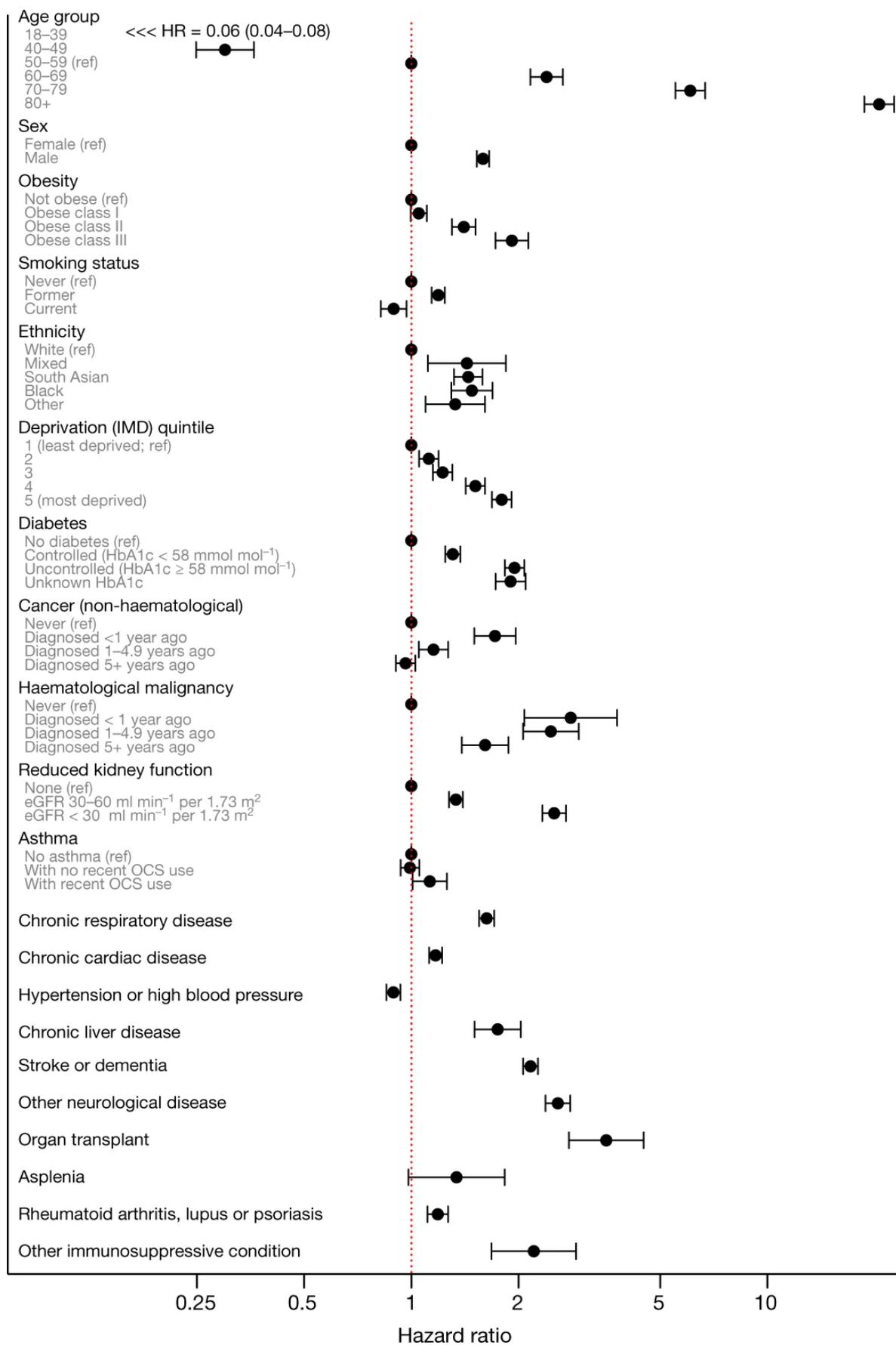


Figure 3 : Hazard Ratio estimé pour chaque caractéristique de patient, de décès dû à la COVID-19 [27]

Tableau 5 : Décès en milieu hospitalier par classe d'âge en France durant la 1^{ère} et 2^{ème} vague [28]

Age	Nombre d'évènements durant la 2 ^{ème} Vague = 16 894	Nombre d'évènements durant la 1 ^{ère} Vague = 15 661	HR ajusté sur âge et sexe durant la 2 ^{ème} vague	HR ajusté sur âge et sexe durant la 2 ^{ème} vague
< 5	-	2	-	-
5-9	-	-	-	-
10-14	-	-	-	-
15-19	-	2	-	0,03 (0,01 - 0,13)
20-24	1	5	0,03 (0,00 - 0,25)	0,09 (0,04 - 0,23)
25-29	9	5	0,30 (0,14 - 0,64)	0,09 (0,03 - 0,21)
30-34	7	23	0,22 (0,10 - 0,49)	0,36 (0,22 - 0,58)
35-39	19	45	0,58 (0,33 - 1,02)	0,69 (0,47 - 1,01)
40-44	32	63	1	1
45-49	56	133	1,61 (1,04 - 2,48)	1,90 (1,41 - 2,57)
50-54	129	273	3,74 (2,54 - 5,51)	3,98 (3,03 - 5,24)
55-59	240	467	7,03 (4,86 - 10,17)	6,95 (5,35 - 9,05)
60-64	562	753	17,53 (12,28 - 25,03)	12,09 (9,35 - 15,63)
65-69	960	1 205	31,57 (22,20 - 44,89)	20,47 (15,89 - 26,37)
70-74	1 748	1 675	59,58 (42,01 - 84,51)	31,49 (24,49 - 40,49)
75-79	2 084	1 927	111,64 (78,75 - 158,27)	58,04 (45,16 - 74,60)
80-84	3 121	2 810	204,49 (144,36 - 289,66)	103,51 (80,64 - 132,86)
85-89	3 878	3 278	338,34 (238,93 - 479,12)	173,48 (135,19 - 222,60)
90-110	4 048	2 995	516,70 (364,86 - 731,74)	261,54 (203,76 - 335,69)

Plusieurs scores pronostiques ont été rapidement utilisés pour aider au tri des patients en soins premiers, ainsi qu'aux urgences. Parmi eux il est intéressant de citer le *National early warning score (NEWS)*, développé en 2012 pour prédire les dégradations cliniques pré- et per-hospitalières. Son évolution, le NEWS2 a été introduit dans la littérature plus récemment, et tend à montrer une meilleure sensibilité et spécificité pour prédire les dégradations cliniques à 72h en pré- et per-hospitalier [29] [30] .

Tableau 6 : Décès et hospitalisation pour les principales maladies facteur de risque en France durant la 1^{ère} et 2^{ème} vague [31]

	Risque d'hospitalisation pour COVID-19 durant la 2 ^{ème} vague	Risque d'hospitalisation pour COVID-19 durant la 1 ^{ère} vague	Risque de décès en milieu hospitalier pour COVID-19 durant la 2 ^{ème} vague	Risque de décès en milieu hospitalier pour COVID-19 durant la 1 ^{ère} vague
Trisomie 21	10,32 (9,12 - 11,68)	7,03 (6,13 - 8,07)	27,64 (19,95 - 38,29)	68 22,98 (17,13 - 30,83)
Transplantation du poumon	4,11 (2,68 - 6,31)	3,53 (2,35 - 5,29)	11,62 (4,82 - 28,01)	7,02 (3,14 - 15,70)
Transplantation rénale	4,67 (4,29 - 5,07)	4,55 (4,17 - 4,95)	5,93 (4,98 - 7,08)	7,07 (5,95 - 8,39)
Retard mental	4,20 (3,87 - 4,56)	3,83 (3,52 - 4,16)	5,76 (4,61 - 7,21)	7,33 (6,07 - 8,85)
Cancer actif du poumon	2,45 (2,27 - 2,65)	2,60 (2,40 - 2,81)	2,89 (2,54 - 3,28)	4,01 (3,50 - 4,58)
Insuffisance rénale chronique terminale traitée par dialyse	3,50 (3,30 - 3,72)	4,17 (3,92 - 4,43)	2,78 (2,48 - 3,11)	4,66 (4,18 - 5,20)
Mucoviscidose	2,47 (1,52 - 4,02)	3,73 (2,61 - 5,34)	NE	NE

Quant à la prise en charge *stricto sensu* en ambulatoire, la HAS a donné une réponse rapide en avril 2021 sur la surveillance via oxymètre de pouls, qui fut utilisé dans les limites des stocks par empirisme au début de la pandémie. Le choix d'hospitaliser un patient se faisait donc en fonction de ses facteurs de risque, son pronostic à 72h et surtout son oxygénorequérance (figure 4) [32].

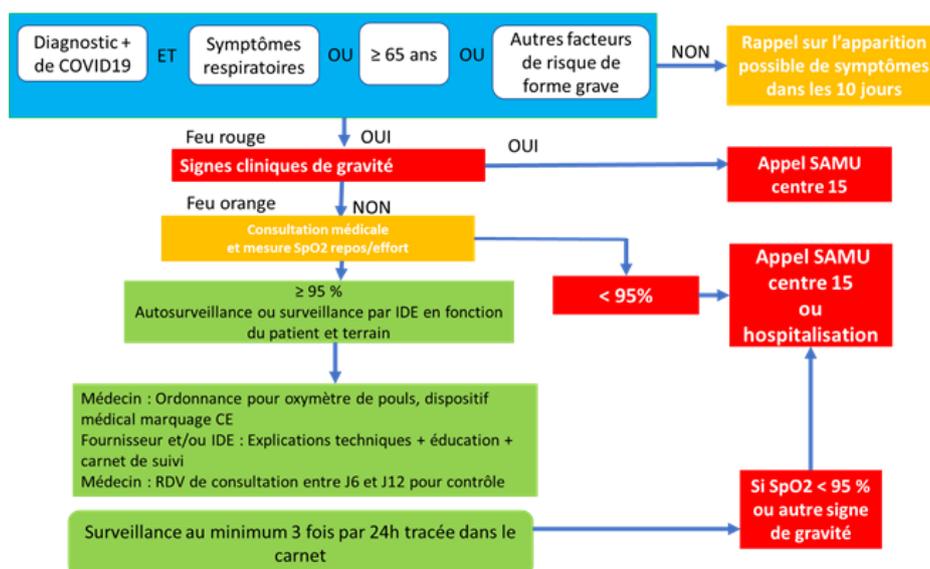


Figure 4 : Algorithme décisionnel d'hospitalisation d'un patient diagnostiqué COVID-19 en ambulatoire [32]

b. Les signes de gravité

En hospitalisation, les signes de gravité correspondent aux défaillances d'organe, ils peuvent être cardiovasculaires, pulmonaires, rénaux, ou neurologiques (tableau 7) [35].

Tableau 7 : Signes de gravité de la COVID-19 en hospitalisations, conduites pratiques [35]

AVIS RÉANIMATOIRE	<ul style="list-style-type: none">- Fréquence respiratoire > à 30 cycles/mn.- Oxygénorequérance > 6 L/mn pour maintenir SpO₂ > 94%.- PaO₂ < 60 mmHg- PA systolique < 90 mmHg malgré un remplissage vasculaire- Tout signe d'instabilité hémodynamique- Bradycardie ou trouble du rythme cardiaque- Troubles de conscience- Lactates artériels > 2 mmol/L.- Insuffisance rénale aigue organique.
SURVEILLANCE RAPPROCHÉE	<ul style="list-style-type: none">- SpO₂ < 90% en air ambiant.- Fréquence respiratoire > à 24 cycles/mn.- Oxygénorequérance > 3 L/mn pour avoir une SpO₂ > 94%.- Nécessité d'augmentation dans les dernières heures des besoins en oxygène pour maintenir une SpO₂ >94%.- PaO₂ < 70 mmHg sur gaz du sang artériel.- PA systolique < 100 mmHg.- Température > 40°C.- Anomalies bilatérales au scanner thoracique.- Myocardite / élévation troponine et/ou proBNP.- LDH >500 UI/L.- Lymphocytes 100 mg/L,- D dimères >1000 mg/L.- Protéinurie.- Altération de l'hémostase.

c. Les perturbations biologiques de la COVID-19

Les formes symptomatiques de la COVID-19 sont associées à des perturbations biologiques : la numération formule sanguine (NFS) montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie, une élévation de la CRP est fréquente (entre 60 et 80% des cas). Le bilan biochimique peut montrer une hypoalbuminémie, une hyperferritinémie, une élévation des transaminases dans 25 % des cas, et une augmentation de la bilirubine, des LDH et des réserves alcalines. Au bilan d'hémostase, le TP est diminué (94 % des cas) et les D-dimères peuvent être augmentés (entre 23,3 et 46,4 % des cas) ce qui peut orienter vers une coagulopathie. La troponine est élevée chez 23 % des insuffisants cardiaques aigus et 17 % des patients non cardiaques. La fonction rénale est souvent conservée (seulement 4,5 % des patients ont présenté une insuffisance rénale aigue). L'hyperurémie est associée à un pronostic péjoratif [33].

d. Imagerie : scanner thoracique

Les anomalies scanographiques les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages de verre dépoli (environ 80 % des cas), multifocales, bilatérales, et symétriques. L'atteinte prédomine classiquement dans les régions périphériques, postérieures et basales . Il n'y a généralement pas de syndrome micronodulaire, d'excavation, de ligne septale, ni d'adénomégalie médiastinale. D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, d'épaississement péribronchovasculaire, de dilatations vasculaires péri- ou intralésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse. Les plages en verre dépoli ont tendance à progresser au cours du temps, à la fois en étendue et en densité. Le suivi scanographique voit classiquement le verre dépoli évoluer vers un aspect dit de « crazy paving » (superposition de verre dépoli et de réticulations intra-lobulaires) ou de condensations parenchymateuses plus ou moins rétractiles. Le degré d'atteinte dépend de la proportion de parenchyme pulmonaire affecté : l'atteinte peut être absente, minime si inférieure à 10%, modérée (10-25%), étendue (25-50%), sévère (50-75%), critique si supérieure à 75%. L'atteinte scanographique est maximale autour de J10 puis on observe le plus souvent une diminution progressive en taille et en densité des opacités parenchymateuses. Certains patients infectés mais asymptomatiques peuvent présenter des anomalies à l'imagerie, cependant l'atteinte scanographique est généralement moins sévère [18] [34] .

e. Prévention secondaire en hospitalisation

e. 1. Prévention des troubles ventilatoires

Il convient de proposer de la kinésithérapie respiratoire par exercices de mobilisation diaphragmatique pour lutter contre le collapsus alvéolaire. De même, le décubitus ventral est à proposer: soit nocturne, soit diurne avec des séances d'une heure si sa mise en place est difficile pendant les périodes de sommeil. L'Oxygénothérapie est indiquée si la SpO₂ ≤ 94% (ou ≤ 90% en cas de BPCO ou IRCO)

- Lunettes nasales jusqu'à 4-6L/mn
- Masque simple jusqu'à 9 L/mn
- Masque haute concentration (avec réservoir) au-delà (> 9L/mn)

La SpO₂ cible est comprise entre 92 et 96% (88-92% si BPCO ou IRCO). La Pression positive continue, la ventilation non invasive et l'oxygénothérapie à haut débit sont à administrer après avis du réanimateur, en l'absence d'indication urgente d'intubation ou en solution d'attente. Dans tous les cas : il convient de réaliser une surveillance clinique, de l'oxymétrie et des GDS [35] .

e. 2. Prévention du risque thrombo-embolique

Il est recommandé de réaliser une anticoagulation prophylactique par HBPM à dose préventive. Devant un patient avec un IMC >40, un cancer actif, un antécédent personnel d'EP ou de TVP, une thrombophilie ou de l'oxygène à haut débit, il est recommandé de majorer les doses. Dans tous les cas, la durée d'anticoagulation préventive est de 7 à 10 jours. Une prolongation de la thrombo-prophylaxie est possible au-delà du 10^{ème} jour chez des patients à haut risque thrombotique et à faible risque hémorragique [35] .

e. 3. Traitement immunomodulateur

La dexaméthasone est le gold standard en présence d'une oxygénorequérance. La posologie est de 6 mg/jour per os ou intraveineux pendant 5 à 10 jours. L'arrêt peut se faire sans décroissance, et est possible à 24h du sevrage de l'oxygène. À défaut, la méthylprednisolone à la posologie de 32 mg/jour, ou encore la prednisone à 40 mg/jour ou l'hydrocortisone en dernière intention à 160 mg/jour sont à utiliser pendant 10 jours puis à décroître progressivement pendant 3 ou 4 jours. Le Tocilizumab (anti IL6-R) est possible au cas par cas chez les patients sous dexaméthasone depuis plus de 48h avec un état hyper-inflammatoire persistant et la nécessité d'oxygénothérapie à haut débit. Deux bithérapies sont actuellement

disponibles en ATU de cohorte : le bamlanivimab/*etesevimab* et le casivirimab/*imdevimab*. Pour être éligible : le patient doit avoir plus de 80 ans, ou plus de 70 ans avec des facteurs de risques de formes graves ; ou bien tout âge avec un déficit de l'immunité lié à une pathologie ou à des traitements, ou à risque de complications. Enfin, pour les patients répondant aux mêmes critères le casivirimab/*imdevimab* est disponible, dans le cadre d'une autorisation d'accès précoce en pré-exposition et post-exposition en prophylaxie [35] .

e. 4. Traitement anti-infectieux

L'antibiothérapie n'est pas systématique. Avant confirmation virologique, l'antibiothérapie probabiliste est possible en présence de signes de gravité ou de l'apparition d'expectorations purulentes. En cas de pneumonie non grave, il est recommandé de prescrire de l'amoxicilline/acide clavulanique (durée totale maximum de 5 jours). En cas d'allergie la pristinamycine est indiquée. En cas de pneumonie grave ou avec facteur de risque de gravité il est recommandé de prescrire de la Ceftriaxone ; ou de la céfépime IV en cas d'antibiothérapie récente par β -lactamines, et associée à de la spiramycine ; enfin de la lévofloxacine en présence d'une allergie grave aux β -lactamines ou si forte suspicion de *Legionella pneumophila*. Dans tous les cas, il n'est pas recommandé de prolonger le traitement antibiotique au-delà de 5 jours [35] .

Tableau 8 : Récapitulatif des traitements hospitaliers de la COVID-19 [35]

PRÉVENTION DES TROUBLES VENTILATOIRES	Kinésithérapie, décubitus ventral, oxygénothérapie			
PRÉVENTION DU RISQUE THROMBO-EMBOLIQUE	Anticoagulation préventive pendant			
TRAITEMENT IMMUNOMODULATEUR	Déxaméthasone	Méthylprednisolone	Hydrocortisone	Tocilizumab
TRAITEMENT ANTI-INFECTIEUX	Amoxicilline acide clavulanique ou pristinamycine		Ceftriaxone, céfépime ou lévofloxacine	

PARTIE 2 : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS POSITIFS AU SARS-COV2 EN SOINS PREMIERS DANS LE DEPARTEMENT DE L'OISE

1. Hypothèse de la recherche et retombées attendues

Face à la pandémie et au nombre de patients hospitalisés saturant le système de santé, la recherche scientifique et les médias se sont concentrés sur les patients avec symptômes nécessitant une hospitalisation. Cependant, 80% des patients testés positifs au Sars-CoV-2 n'ont pas eu besoin de passer dans la filière hospitalière. Pour ces patients, c'est donc le système ambulatoire qui a été en première ligne, mais en mars 2020, nous n'avions encore que peu de données sur ces patients. Nous avons donc voulu observer la prise en charge de ces patients asymptomatiques ou pauci-symptomatique au sein des maisons de santé pluridisciplinaires (MSP) de l'Oise.

2. Matériel et méthodes

a. Autorisations

Nous avons reçu l'avis favorable de la CNIL le 12/04/2020 sous le numéro 2217567 et sous couvert du respect de conformité à la Méthodologie de Référence 004 (MR004).

b. Objectif principal

Décrire la clinique des patients atteints de la COVID-19 en soins premiers dans l'Oise.

c. Objectifs secondaires

1. Décrire le profil d'imagerie des patients atteint de la COVID-19 en ambulatoire
2. Décrire le profil biologique des patients atteints de la COVID-19 en ambulatoire
3. Décrire la prise en charge à l'issu de la consultation des patients atteints de la COVID-19 en ambulatoire

d. Critères d'inclusion et de non inclusion

Tous les patients ayant eu une consultation dans une des MSP de l'étude ont été inclus s'ils avaient eu une preuve d'atteinte du Sars-CoV-2, soit par PCR positive, sérologie positive ou par un scanner thoracique avec atteinte compatible.

Les patients ayant eu un passage hospitalier pour des symptômes en lien avec le Sars-CoV-2 (y compris un passage aux urgences sans hospitalisation) n'ont pas été inclus dans l'étude. Les patients ayant eu un passage aux urgences ou ayant été hospitalisés ont été déclarés par les médecins traitants.

e. Critère d'exclusion

Les patients ayant eu un passage hospitalier pour des symptômes en lien avec le Sars-CoV-2 (y compris un passage aux urgences sans hospitalisation) jusqu'à 3 mois après l'inclusion ont été exclus de l'étude. Les patients ayant eu un passage aux urgences ou ayant été hospitalisés ont été déclarés par les médecins traitants.

f. Critères d'évaluation

f. 1. Évaluation principale

Les dossiers médicaux des MSP de Montataire, de Creil et de Bury ont permis de recueillir les données des patients sur les symptômes lors des consultations. Les symptômes jugés compatibles avec la COVID-19 étaient ceux décrits dans la littérature et ceux dont la temporalité étaient compatible avec l'infection.

f. 2. Évaluations secondaires

1. Les résultats d'imageries (scanners thoraciques et radiographies de thorax) présents dans les dossiers médicaux des MSP ont été recueillis.
2. Tous les résultats biologiques présents dans les dossiers médicaux des MSP ont été recueillis, comprenant les NFS, les ionogrammes sanguins, les marqueurs de la fonction rénale (urée et créatinine), les marqueurs inflammatoires (CRP, D-dimères), les bilans hépatiques (ASAT, ALAT, Bilirubine), les marqueurs cardiaques (NT-proBNP).
3. Les éléments de prise en charge ont été recueillis, comprenant les prescriptions de bilans biologiques ou d'imageries, de médicaments, d'arrêt de travail ou de soins par des paramédicaux.

g. Déroulement de la recherche

Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective et prospective multicentrique, sur 3 MSP de l'Oise. Les inclusions se sont faites entre le 01/03/2020 et le 31/10/2020, par les médecins généralistes de chacune des MSP concernées pendant la période d'inclusion. Chaque dossier médical a ensuite été analysé pour recueillir les données médicales

rétrospectivement à la consultation, puis ont de nouveau été analysés pour recueillir les résultats des examens paracliniques prescrits et des nouvelles consultations jusqu'à 3 mois après l'inclusion.

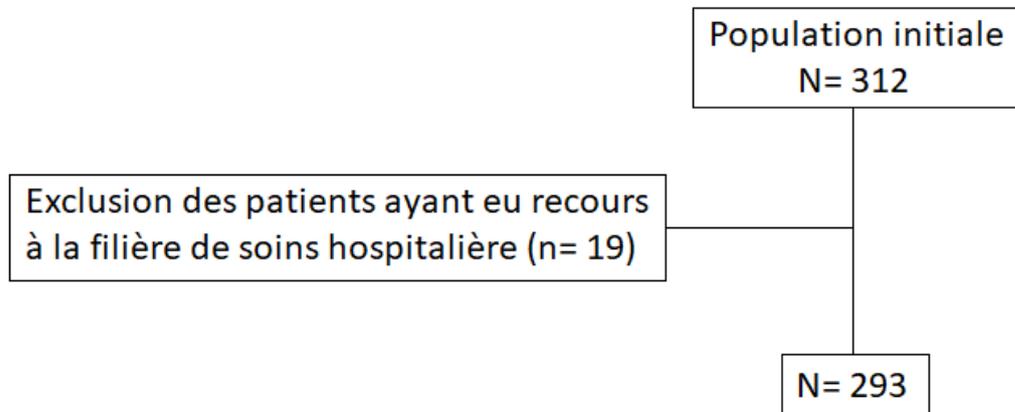


Figure 5 : flow chart

3. Statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R[®], version Ri 386.4.0.2. Un test du χ^2 a été réalisé pour les comparaisons de variables qualitatives (résultats donnés en pourcentages) et un test T de Student a été réalisé pour les comparaisons avec variables quantitatives, soit par un standard Two Sample T-test soit par un Welch Two Sample T-Test selon les variances des groupes. En cas de conditions de validités non respectées, les tests non paramétriques ont été réalisés à savoir, un test exact de Fischer à la place du test du χ^2 et le test de Wilcoxon à la place du test T de Student. Chaque résultat sur des variables quantitatives a été donné avec son écart-type en cas de variable suivant une loi normale ou avec ses intervalles interquartiles si la variable ne suivait pas une loi normale. La normalité des variables a été définie visuellement puis éventuellement complétée par une analyse graphique *qqplot* et par un test de Shapiro en cas de doute. Un résultat a été considéré comme significatif si $p < 0.050$.

4. Résultats

a. Caractéristiques générales de la population

Nous avons inclus 35 patients au sein de la MSP de Montataire (soit 11,9%), 21 patients au sein de la MSP de Bury (soit 7,2%) et 237 patients au sein de la MSP de Creil (soit 80,9%) (figure 5, figure 6) soit un total de 293 patients.

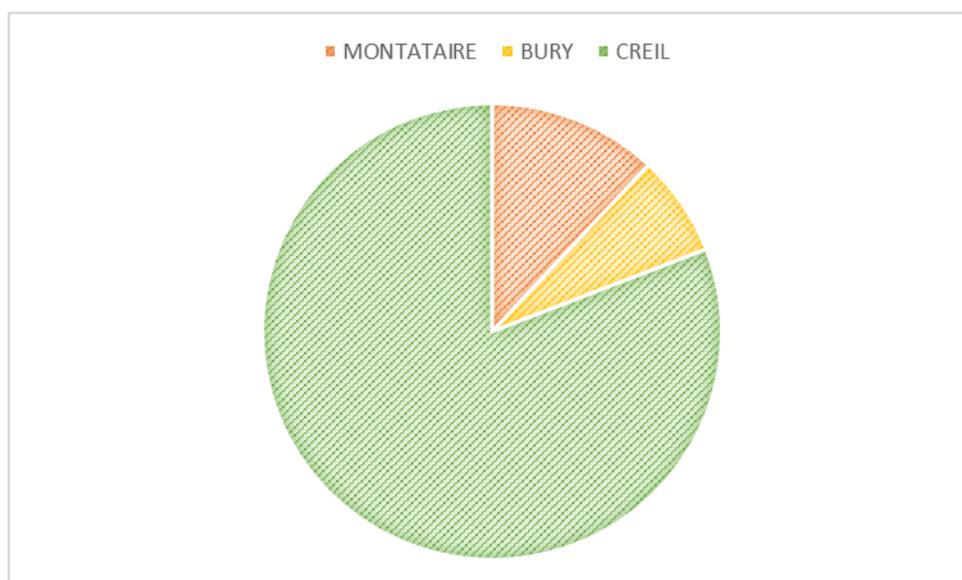


Figure 6 : Proportion des inclusions des différentes MSP

L'âge médian était de 40 ans [28 ; 56] (0-91). Sur l'ensemble de la population, 126 étaient de sexe féminin (43%) et 167 de sexe masculin (57%). Nous avons pu récupérer les antécédents de 61,4% des patients dont 102 n'avaient pas d'antécédent connu, et 78 en avaient au moins un. Les antécédents respiratoires concernaient 12 patients (6,7%), 26 (14%) avaient au moins un antécédent cardiovasculaire, 18 (10%) patients souffraient d'un diabète et 4 femmes étaient enceintes au moment d'une consultation (tableau 9).

Il y avait 11 (3,75%) patients qui étaient personnel soignant et 55 (18,8%) patients ont été notés comme cas contact avéré (tableau 9).

Tableau 9 : Caractéristiques générales des patients

Age	40 [28 ; 56] (0-91)
Sexe Féminin	126 (43%)
Sexe Masculin	167 (57%)
IMC	26,9 [23,7 ; 31,2] (15-52)
Pathologie respiratoire chronique	12 (6,7%)
Antécédent cardiovasculaire	26 (14%)
Diabète	18 (10%)
Insuffisance hépatocellulaire	2 (1,1%)
IRC	2 (1,1%)
Cas contact	55 (18,8%)
Personnel soignant	11 (3,75%)

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle. IRC, insuffisance rénale chronique

b. Critère de jugement principal

Données disponibles à chaque consultation :

Lors de la première consultation, réalisée en cabinet pour tous les patients, 151 (51,1%) patients présentaient des symptômes. Nous avons 47 données manquantes (16,0%).

Sur les 293 patients initiaux, 74 (25,3%) ont consulté à une deuxième reprise dans les 3 mois, dont 31 (10,6%) étaient encore symptomatiques. Les consultations ont été faites soit en cabinet pour 51 patients (68,9%) soit en téléconsultation pour 23 patients (31,1%). Nous avons 19 données manquantes (25,7%) dont 15 suite aux téléconsultations.

Nous avons eu 19 patients (6,5%) qui ont consulté à une 3^{ème} reprise (dans les 3 mois après la date de la première consultation), dont 11 (3,8%) étaient encore symptomatiques. Les consultations ont été faites en téléconsultation pour 6 patients et au cabinet pour 13 patients. Nous n'avons qu'une seule donnée manquante.

Description clinique :

Sur les 293 patients, 154 (52,6%) avaient au moins 1 symptôme, dont les principaux étaient la toux pour 75 patients (25,6%), la fièvre pour 70 patients (23,9%), des courbatures pour 69 patients (23,5%), des céphalées pour 61 patients (20,8%), une asthénie pour 58 patients (19,8%), une anosmie/agueusie pour 54 patients (18,4%), une odynophagie pour 43 patients (14,7%) et une dyspnée pour 34 patients (11,6%) (tableau 10, figure 6).

	Résumé des 3 consultations N= 293	1 ^{ère} consultation N= 293	2 ^{ème} consultation N= 74	3 ^{ème} consultation N= 19
Symptômes	154 (52,6%)	151 (51,5%)	31 (41,9%)	11 (57,9%)
• <i>Toux</i>	75 (25,6%)	71 (24,2%)	14 (18,9%)	4 (21,1%)
• <i>Fièvre</i>	70 (23,9%)	68 (23,2%)	6 (8,11%)	1 (5,26%)
• <i>Courbatures</i>	69 (23,5%)	65 (22,2%)	11 (14,9%)	3 (15,8%)
• <i>Céphalées</i>	61 (20,8%)	58 (19,8%)	4 (5,41%)	5 (26,3%)
• <i>Asthénie</i>	58 (19,8%)	52 (17,7%)	8 (10,8%)	5 (26,3%)
• <i>Anosmie/agueusie</i>	54 (18,4%)	49 (16,7%)	12 (16,2%)	2 (10,5%)
• <i>Dyspnée</i>	34 (11,6%)	30 (10,2%)	7 (9,46%)	5 (26,3%)
• <i>Odynophagie</i>	32 (10,9%)	32 (10,9%)	1 (1,35%)	0 (0%)
• <i>Rhinorrhée</i>	24 (8,19%)	24 (8,19%)	0 (0%)	1 (5,27%)
• <i>Douleur thoracique</i>	23 (7,85%)	21 (7,17%)	5 (6,76%)	2 (10,5%)
• <i>Diarrhées</i>	18 (6,14%)	17 (5,80%)	1 (1,35%)	0 (0%)
• <i>Nausées/vomissements</i>	8 (2,73%)	7 (2,39%)	1 (1,35%)	0 (0%)
• <i>Douleurs abdominales</i>	8 (2,73%)	8 (2,73%)	0 (0%)	0 (0%)
• <i>Anorexie</i>	7 (2,39%)	7 (2,39%)	0 (0%)	0 (0%)
• <i>Anomalie auscultatoire</i>	3 (1,02%)	2 (0,68%)	1 (1,35%)	1 (5,27%)
• <i>Prurit pharyngé</i>	3 (1,02%)	2 (0,68%)	1 (1,35%)	1 (5,27%)
• <i>Lombalgie</i>	3 (1,02%)	2 (0,69%)	1 (1,35%)	0 (0%)
• <i>Otalgie</i>	2 (0,68%)	1 (0,34%)	1 (1,35%)	0 (0%)

Tableau 10 : Effectifs et fréquences des différents symptômes de la COVID-19 présents au cours des différentes consultations.

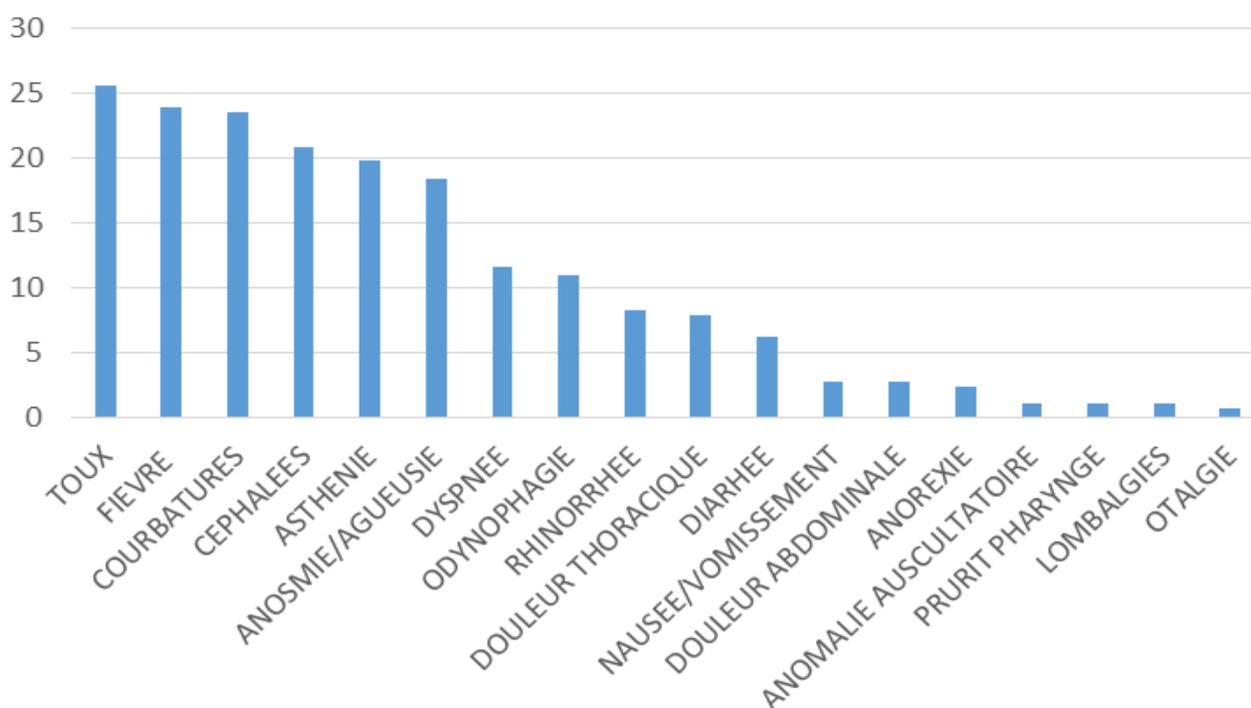


Figure 6 : Fréquence des différents symptômes chez les patients atteints de la COVID-19 en soins premiers, sur 293 patients.

On constate que les patients ont plus facilement réalisé 2 voire 3 consultations au début de la période d'inclusion qu'à la fin, en effet la médiane des premières consultations était le 28/09/2020, celle des deuxièmes consultations était le 23/09/2020, celle des troisièmes consultations le 22/09/2020. La médiane de différence entre les dates des premières et deuxièmes consultations est de 7 jours, tandis que celle entre la deuxième et troisième consultation est de 5 jours (tableau 11, figure 7).

	médiane [Q25-75]	min	max	n
DATE CS1	28/09/2020 [12/05/2020; 26/10/2020]	24/03/2020	05/11/2020	278
DATE CS2	23/09/2020 [19/05/2020; 21/10/2020]	01/04/2020	07/11/2020	72
DATE CS3	22/09/2020 [26/04/2020; 05/11/2020]	11/04/2020	13/11/2020	19

Tableau 11 : Répartition chronologique des différentes consultations

Abréviations : CS1 : 1^{ère} consultation, CS2 : 2^{ème} consultation, CS3 : 3^{ème} consultation

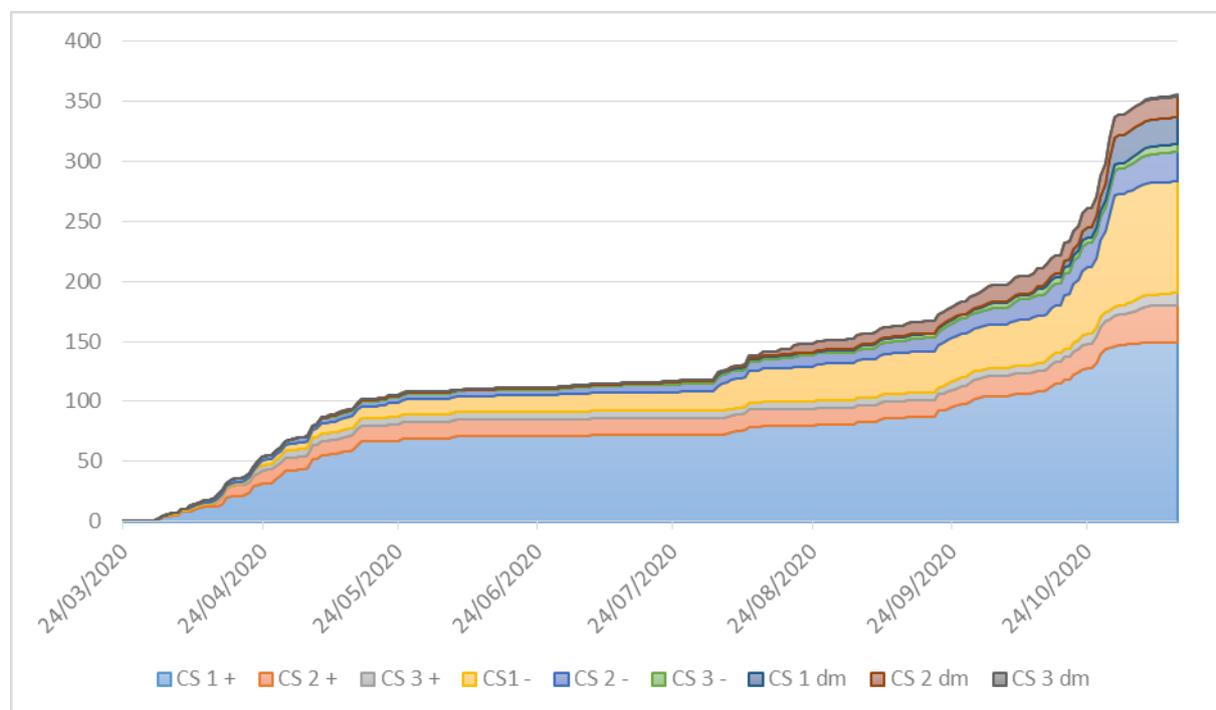


Figure 7 : Chronologie des différentes consultations, en effectif.

Abréviations : CS 1+ : 1^{ère} consultation, patient symptomatique. CS 2+ : 2^{ème} consultation, patient symptomatique. CS 3+ : 3^{ème} consultation, patient symptomatique. CS 1- : 1^{ère} consultation, patient non symptomatique. CS 2- : 2^{ème} consultation, patient non symptomatique. CS 3- : 3^{ème} consultation, patient non symptomatique. CS 1 dm : 1^{ère} consultation, données manquantes. CS 2 dm : 2^{ème} consultation, données manquantes. CS 3 dm : 3^{ème} consultation, données manquantes.

c. Analyses univariées du critère de jugement principale

Les patients présentant une anorexie, une asthénie, une dyspnée, ou une toux étaient statistiquement plus âgés (respectivement $p = 0,044$, $p = 0,031$, $p = 0,016$, $p = 0,012$) et les patients présentant une rhinorrhée étaient plus jeunes ($p = 0,021$).

Les patients présentant un antécédent cardiovasculaire présentaient plus souvent une dyspnée ou une toux (respectivement $p = 0,029$ et $p = 0,010$). Les patients diabétiques présentaient plus souvent une douleur thoracique, une dyspnée et un prurit pharyngé (respectivement $p=0,037$, $p=0,019$, $p=0,026$). Les patients présentant des nausées ou vomissement étaient plus souvent de sexe féminin ($p=0,022$).

Les patients cas contact présentaient moins souvent une fièvre, et moins souvent une rhinorrhée (respectivement $p=0,043$ et $p=0,022$).

Les patients notifiés comme personnel soignant présentaient plus souvent des courbatures, de la fièvre, une odynophagie et une toux (respectivement $p=0,016$, $p<0,010$, $p=0,046$ et $p=0,04$).

d. Critères de jugements secondaires

La médiane de réalisation des bilans sanguins était le 29/04/2020 ; celle des RT-PCR Sars-CoV-2 le 19/10/2020, celles des sérologies Sars-CoV-2 le 05/05/2020, et celle des scanners thoraciques le 24/04/2020 (tableau 12, figure 8) .

	médiane [Q25-75]	min	max	n
DATE DES BILANS BIOLOGIQUES	29/04/2020 [23/04/2020; 05/05/2020]	14/04/2020	13/10/2020	39
DATE PCR	19/10/2020 [12/08/2020; 27/10/2020]	16/03/2020	12/11/2020	240
DATE SEROLOGIE	05/05/2020 [29/04/2020; 22/05/2020]	05/04/2020	08/10/2020	91
DATE SCANNER	24/04/2020 [16/04/2020; 26/05/2020]	03/04/2020	30/10/2020	23

Tableau 12 : Chronologie des examens paracliniques

Abréviations : BIO : bilan biologique sanguin standard, PCR : RT-PCR Sars-CoV-2, sérologie : sérologie Sars-CoV-2, scanner : scanner thoracique

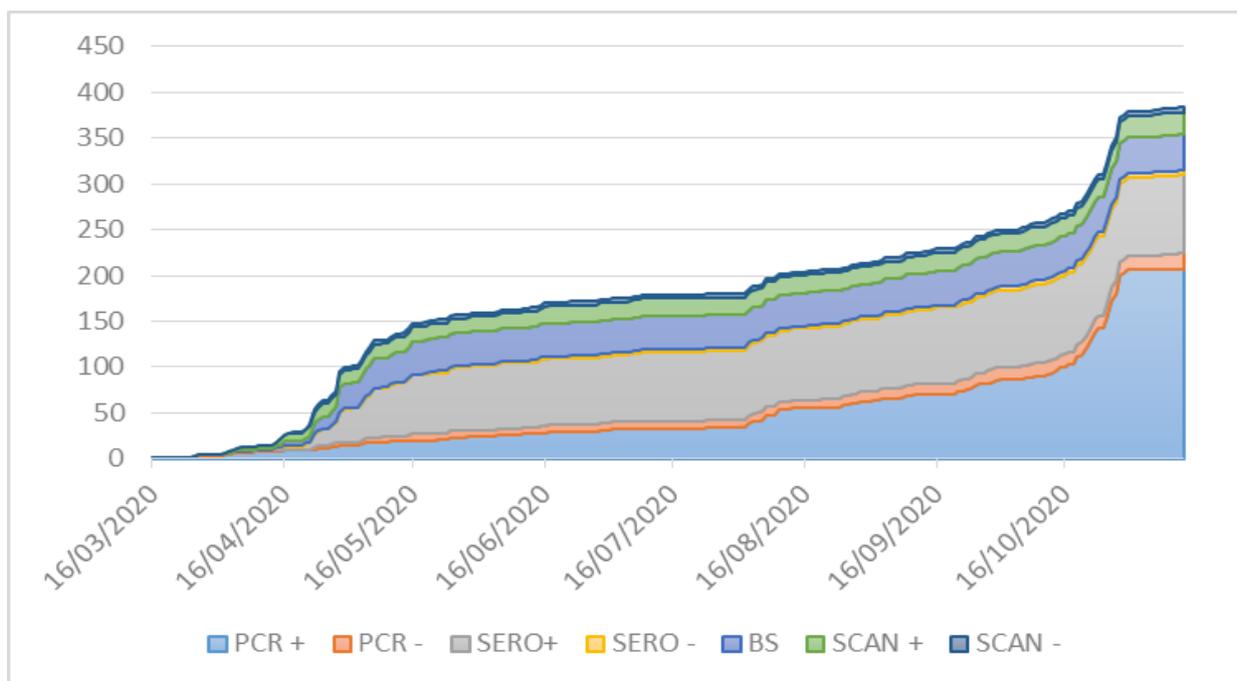


Figure 8: Chronologie des examens paracliniques

Abbréviations : PCR +: RT-PCR Sars-CoV-2 positif, PCR -: RT-PCR Sars-CoV-2 négatif, SERO+ : sérologie Sars-CoV-2 positif, SERO- : sérologie Sars-CoV-2 négatif, BS : bilan biologique standard, SCAN+ : scanner thoracique positif à la COVID-19, SCAN- : scanner thoracique négatif à la COVID-19

Prescriptions médicamenteuses

Lors de la première consultation, sur 293 patients, nous avons retrouvé une ordonnance de prescription médicamenteuse pour 56 patients (19,1%). Pour 84 patients (28,7%) il n'y a pas eu de prescription médicamenteuse. Enfin pour 153 patients, les données sont manquantes (52,2%).

Lors de la deuxième consultation, sur 74 patients, nous avons retrouvé une ordonnance de prescription médicamenteuse pour 16 patients (21,6%). Pour 17 patients (23,0%) il n'y a pas eu de prescription médicamenteuse. Enfin pour 41 patients, les données sont manquantes (54,4%).

Lors de la troisième consultation, sur 19 patients, nous avons retrouvé une ordonnance de prescription médicamenteuse pour 4 patients (21,1%). Pour 2 patients (10,5%) il n'y a pas eu de prescription médicamenteuse. Enfin pour 13 patients, les données sont manquantes (68,4%).

Toutes consultations confondues, les principales prescriptions étaient le paracétamol (n=51), azithromycine (n=21), corticothérapie (n=18) supplémentation en vitamines C et D (n=17) (tableau 13) .

Arrêts de travail

Sur les 293 premières consultations, 14 (4,8%) ont abouti à la prescription d'un arrêt de travail. Sur les 74 deuxièmes consultations, 9 (12,2%) ont abouti à la prescription d'un arrêt de travail. Enfin sur la troisième consultation, aucune n'a abouti à la prescription d'un arrêt de travail. Au total sur les 3 consultations, 20 patients (6, 93%) ont été placés en arrêt de travail.

	Résumé des 3 consultations N= 293	1^{ère} consultation N= 293	2^{ème} consultation N= 74	3^{ème} consultation N= 19
<i>Paracetamol</i>	51 (17,4%)	41 (14,0%)	9 (3,1%)	1 (0,3%)
<i>Azithromycine</i>	21 (7,2%)	17 (5,8%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)
<i>Prednisone</i>	18 (6,1%)	15 (5,1%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)
<i>Vitamine C + D</i>	17 (5,8%)	13 (4,4%)	4 (1,4%)	0 (0%)
<i>Eau de mer (spray nasal)</i>	9 (3,1%)	9 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Amoxicilline+clavulanate</i>	7 (2,4%)	4 (1,4%)	3 (1,0%)	0 (0%)
<i>Salbutamol</i>	5 (1,7%)	4 (1,4%)	1 (0,3%)	0 (0%)
<i>Amoxicilline</i>	4 (1,4%)	4 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Acetylcystéine</i>	4 (1,4%)	4 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Desloratadine</i>	4 (1,4%)	3 (1,0%)	1 (0,3%)	0 (0%)
<i>Esomeprazole</i>	3 (1,0%)	2 (0,7%)	0 (0%)	1 (0,3%)
<i>Arginine</i>	3 (1,0%)	2 (0,7%)	1 (0,3%)	0 (0%)
<i>Lovenox 4000 UI</i>	3 (1,0%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)
<i>Ketoprofene</i>	2 (0,7%)	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Racecadotril</i>	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)
<i>Magnesium</i>	2 (0,7%)	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Solution de réhydratation orale</i>	2 (0,7%)	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)
<i>Tramadol</i>	2 (0,7%)	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Metopimazine</i>	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)
<i>Phloroglucinol</i>	2 (0,7%)	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)
<i>Paracetamol+opium+caféine</i>	1 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,3%)	0 (0%)
<i>Trimebutine</i>	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>Zinc</i>	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)
<i>thiocolchicoside</i>	1 (0,3%)	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)

Tableau 13 : Effectifs et fréquence des prescriptions médicamenteuses lors de la prise en charge de la COVID-19

Bilans biologiques

Sur les 293 patients, nous avons recueilli 39 bilans biologiques sanguins, autres que les sérologiques COVID-19. Nous n'avons cependant pas recueilli la liste des prescriptions, nous ne connaissons donc pas la quantité de données manquante. Nous avons eu 38 hémogrammes et aucun ne présentait d'anomalie. Sur les 38 créatininémies prélevées, 20 montraient une insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à <90 ml/mn, pour deux patients le DFG était entre 30 et 60 ml/mn. Sur les 36 prélèvements de protéine réactive C (CRP) 3 étaient supérieures à la normale.

Sur les 37 prélèvements de bilirubine, toutes étaient dans la norme.

Sur les 38 prélèvements d'alanine aminotransférase (ALAT) 5 dépassaient la norme, mais aucun au-dessus de 3 fois la normale.

Sur les 38 prélèvements d'Aspartate aminotransférase (ASAT) 2 dépassaient la norme, dont 1 au-dessus de trois fois la normale.

Bilans scanographiques

Sur les 293 patients inclus, 32 ont eu une prescription de scanner thoracique sans injection et nous avons eu connaissance de 30 résultats, 6 examens n'indiquaient pas de lésion de la COVID-19 (20%), et 24 scanners désignaient des lésions de la COVID-19 typiques, en faveur, ou probable (80%). Sur ces 24 examens considérés comme positifs, 19 décrivent une atteinte minime, soit <10% (79,2%) et 5 décrivent une atteinte modérée, soit [10 ; 25%] (20,8%). La réalisation d'un scanner thoracique n'était pas associée à la présence d'une dyspnée ou d'une toux.

Analyse des bilans scanographiques

En réalisant une analyse univariée du critère positif à la COVID-19 ou non des examens, nous n'avons pas trouvé de différence de répartition significative suivant ce critère, en fonction des différents antécédents, symptômes, âges, IMC, et sexes. En réalisant une analyse univariée du critère de l'étendue des lésions COVID-19 aux examens, en fonction des différents antécédents, symptômes, âges, IMC, et sexes, nous avons retrouvé que les patients présentant une odynophagie ont statistiquement plus souvent une étendue modérée des lésions versus minime ($p=0,048$).

PARTIE 3 : DISCUSSION

Principaux résultats :

Dans notre étude en ambulatoire, notre population ne correspondait pas aux données habituelles puisque nous avons une majorité d'homme, qui représentaient presque 60% des patients inclus, or une étude montre que les médecins généralistes consultent préférentiellement une patientèle féminine [36]. Nous pouvons expliquer cette différence par la prépondérance des symptômes de la COVID-19 chez les hommes [28], les invitant donc à davantage consulter pendant cette période et ce d'autant plus que la majorité de nos données provenaient de la MSP de Creil, l'un des premiers centres à proposer un dépistage de la COVID-19 dans l'Oise. Les tests RT-PCR et sérologiques ont été proposés dès avril 2020 et les prises de sang étaient réalisées sur place ce qui était facilitant pour beaucoup de patients. Nous avons eu des formes légères à modérées probablement du fait de notre population jeune d'un âge moyen de 40 ans, avec des faibles comorbidités. En effet les patients plus âgés et aux lourdes comorbidités ont consulté plus facilement aux urgences devant des formes plus graves [28]. Les patients ont probablement plus facilement reconsulté au début qu'à la fin de la période d'inclusion comme nous le voyons avec un rajeunissement de la médiane des consultations. Empiriquement, ces données pourraient s'expliquer par la pédagogie relayée par les médias et autres supports concernant cette maladie et les conduites à tenir, concernant l'isolement et la médication, tandis qu'au début de l'épidémie les patients consultaient plus facilement aussi bien pour obtenir des informations médicales que pour connaître leur « statut COVID » ou simplement pour être réassuré.

Dans notre population étudiée, nous avons plus de 50% de patients symptomatiques. Un quart de la population a présenté un syndrome pseudo-grippal, presque 20% des patients ont présenté une anosmie ou une agueusie, et plus de 10% une dyspnée et une odynophagie. La proportion des symptômes observés correspondait aux données de la littérature [23] [37]. Les patients présentant une anorexie, une asthénie, une dyspnée, ou une toux étaient plus âgés, et ceux présentant une rhinorrhée étaient plus jeunes. Ces données vont dans le sens des études montrant que les patients âgés sont plus symptomatiques que les patients jeunes [27] [31]. Les patients avec un antécédent cardiovasculaire présentaient plus souvent une dyspnée ou une toux, de même les patients diabétiques présentaient plus souvent une douleur thoracique et une dyspnée. Probablement ces patients, plus à risque, notamment les diabétiques qui ont plus de probabilité de faire des complications cardiovasculaires silencieuses, peut-être ces

patients devraient plus facilement bénéficier d'examens complémentaires, et être revus en consultation plus précocement, dans cette indication, la téléconsultation aurait toute sa place. Les patients cas contact étaient moins symptomatiques. Ces données appuient l'utilité du *tracing* des cas-contact, qui permet de dépister les patients asymptomatiques ou pauci symptomatiques, à l'inverse, les personnels soignant étaient plus symptomatiques. Il est probable que cela soit un biais, puisque ces derniers ont eu davantage accès aux connaissances sur la prise en charge initiale des symptômes, et qu'ils ne consultaient qu'en cas de symptômes persistants ou en cas de nécessité de prescription médicale. Nous n'avons eu aucun cas contact déclaré parmi les professionnels de santé, probablement car ils ne se dépistaient pas en cas d'absence de symptôme, malgré leur exposition plus fréquente au virus.

Les bilans biologiques et d'imagerie ont été réalisés respectivement chez 15% et 10% de la population dans notre étude alors même que nous n'avions que des formes pauci- ou asymptomatiques et que les recommandations en vigueur ne préconisaient pas la prescription d'examen complémentaire systématique [38] . La réalisation d'un scanner thoracique n'était pas associée à la présence d'une dyspnée ou d'une toux. Pourtant 80% des scanners thoraciques indiquaient des anomalies parenchymateuses. Certes décrites dans la littérature [34] , leur proportion était cependant très importante dans notre étude. A l'avenir il serait intéressant de connaître l'utilité éventuelle d'une imagerie de contrôle à distance pour ces patients pauci- ou asymptomatiques, pour vérifier la régression de l'atteinte, ou encore d'envisager une consultation avec un pneumologue en cas d'anomalies persistantes. Nous avons observé que les sérologies ont principalement été réalisées au début de l'inclusion au mois de mai puis progressivement remplacées par les RT-PCR au mois d'octobre. Nous pouvons expliquer ce changement d'utilisation de tests au cours de l'étude par une démocratisation des RT-PCR en ambulatoire qui n'étaient plus quasi réservés à l'usage hospitalier comme au début de l'épidémie. Nous avons eu une corticothérapie prescrite à 6% des patients. Ce traitement est devenu le gold standard des patients oxygénorequérant notamment lors de « l'orage cytokinique » [35] mais son efficacité pour les formes paucisymptomatiques est contestée. La faible proportion d'arrêts de travail s'explique par la période du confinement, la plupart des patients étaient en chômage partiel.

Forces et Limitations de l'étude :

Notre étude était à notre connaissance la première à s'intéresser à ce qui s'est passé dans l'Oise en médecine générale ambulatoire concernant la prise en charge des patients atteints de la COVID-19. Elle permet la mise en évidence de symptômes courants, usuels et la prise en charge en soins premiers dans un zone géographique qui a fait partie des premiers clusters, et premier zones où les restrictions de déplacement ont été mises en place. La plupart des inclusions (80%) ont été faites sur une seul MSP, celle de Creil, ce qui crée un manque de représentativité de la population. De même la période particulière avec les restrictions de circulation dans les territoires, et le climat anxigène ont fait que les données étaient difficiles à recueillir dans les MSP. Outre ce problème, le mode de recueil ne suivant pas un questionnaire prédéfini, certaines valeurs, n'ont pu être récoltées, ce qui a grandement limité la bonne analyse de ces données. De même tous les résultats sont limités par le nombre de patients de l'étude et des données manquantes, et par son caractère rétrospectif.

CONCLUSION

Cette étude observationnelle multicentrique nous a permis de décrire en vraie vie les symptômes cliniques ainsi que la prise en charge dans une population positive au Sars-CoV-2 strictement ambulatoire entre mars et octobre 2020 dans le département de l'Oise. Nous avons inclus 293 patients, représentant 386 consultations, 39 actes de biologies standards, 240 RT-PCR et 91 sérologies Sars-CoV-2, et 30 scanners thoraciques dont 80% en faveur d'une atteinte de la COVID-19. Nous avons eu 51% des patients symptomatiques dont 26% des patients ont présenté une toux, 24% de la fièvre, 24% des courbatures, 21% des céphalées, 20% une asthénie, 19% une anosmie ou agueusie, 12% une dyspnée, et 11% une odynophagie. Les 3 prescriptions les plus courantes ont été le paracétamol (pour 17% des patients), l'azithromycine (pour 7% des patients) et la prednisone (pour 6% des patients). La COVID-19 en ambulatoire des patients asymptomatiques et pauci symptomatiques a été source de réalisation de nombreux examens, prescriptions et consultations.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Institut Pasteur , Tout savoir sur SARS-COV2/COVID-19 à l'institut Pasteur. Paris (FRA) consulté en septembre 2020, disponible : <https://www.pasteur.fr/fr/sars-cov-2-covid-19-institut-pasteur>.
2. Santé Publique France, Point épidémique hebdomadaire du 5 novembre 2020, [En ligne] Paris (FRA) Consulté en Juillet 2020. Disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-5-novembre-2020>.
3. Organisation mondiale de la santé. Conférence de presse de l'organisation mondiale de la santé du 7 juillet 2021 Consulté en août 2021. Disponible : <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-7-july-2021>.
4. OMS, chronologie de l'action de l'OMS, site de l'OMS, Consulté en Août 2021, Disponible : <https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covid-timeline>.
5. Fabien Faucon, Etude qualitative auprès des médecins généralistes du Havre : ressentis durant la crise sanitaire de la COVID-19, 2021.
6. Inserm, SARS-CoV 2/Covid-19 – Point sur les connaissances . Paris (FRA) consulté en septembre 2020, disponible : <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>.
7. Ben Hu, Lei-Ping Zeng, Xing-Lou Yang and All, Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus, Plos Pathogens 2017, <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006698> Trisha Greehalgh, Julian Treadwell, Rebekah Burrow and all, News (or News2) score when assessing possible COVID-19 patients in primary care, 2020.

8. Définition d'un cas COVID ambulatoire par le biais d'une étude narrative et d'une étude typologique d'une cohorte de 1 500 patients ambulatoires, 2021, Hedie-Bag Derya.
9. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task - Authors' reply. *Lancet*. 2020;395(10238):e100. doi:10.1016/S0140-6736(20)31185-5.
10. Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV-2 coronavirus]. *Actual Pharm*. 2020;59(599):18-23. doi:10.1016/j.actpha.2020.08.005.
11. Wacharapluesadee, S., Tan, C.W., Maneeorn, P. et al. Evidence for SARS-CoV-2 related coronaviruses circulating in bats and pangolins in Southeast Asia. *Nat Commun* 12, 972 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21240-1>.
12. Marquès, Montse, and José L Domingo. "Contamination of inert surfaces by SARS-CoV-2: Persistence, stability and infectivity. A review." *Environmental research* vol. 193 (2021): 110559. doi:10.1016/j.envres.2020.110559.
13. COREB, Alerte épidémique COVID-19 : Etat des connaissances, 2020 Paris (FRA)
Consulté en Septembre 2021. Disponible :
<https://www.coreb.infectiologie.com/fr/connaitre-la-maladie.html>.
14. Bertholom C. Sars-CoV-2 : émergence, aspects virologiques et diagnostiques. *Option/Bio*. 2020;31(623):21-23. doi:10.1016/S0992-5945(20)30235-X.
15. Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, and all. Antibody tests for identification of current and past infection with SARS-CoV-2. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 6. Art. No.: CD013652. DOI: 10.1002/14651858.CD013652. Accessed 29 October 2021.
16. HAS, COVID-19 : Les tests salivaires RT-LAMP intégrés présentent des performances trop hétérogènes, 28 juillet 2020, Paris (FRA) Consulté en Septembre 2021, Disponible :
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280186/fr/evaluation-de-l-interet-diagnostique-des-

tests-rt-lamp-realises-sur-systeme-integre-et-prelevement-salivaire-pour-detecter-les-sujets-infectes-par-le-sars-cov-2.

17. Émile C. Sérologie anti-Sars-CoV-2 : retour d'expérience de la cellule test de la Direction générale de la santé. *Option/Bio*. 2021;32(627):20-22. doi:10.1016/S0992-5945(21)00020-9.
18. Revel, Marie-Pierre et al. "Study of Thoracic CT in COVID-19: The STOIC Project." *Radiology* vol. 301,1 (2021): E361-E370. doi:10.1148/radiol.2021210384.
19. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh J-P, and All. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 3. Art. No.: CD013639. DOI: 10.1002/14651858.CD013639.pub4. Accessed 29 October 2021.
20. Institut Gustave Roussy, Pourquoi étudier les étapes cellulaires et immunitaires. Paris (FRA) consulté en septembre 2020, disponible : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/soutenez-les-projets-de-recherche-covid-19-de-gustave-roussy>.
21. Yang, L., Liu, S., Liu, J. et al. COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Sig Transduct Target Ther* 5, 128 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00243-2>.
22. Demaria, O., Carvelli, J., Batista, L. et al. Identification of druggable inhibitory immune checkpoints on Natural Killer cells in COVID-19. *Cell Mol Immunol* 17, 995–997 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0493-9>.
23. OMS, Symptômes de la COVID-19, Consulté en Septembre 2021, Disponible : <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>.
24. HAS, Réponse rapide dans le cadre de la COVID-19, Fiche HAS du 10 février 2021. Paris (FRA) Consulté en avril 2021. Disponible : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/202106/reponses_rapides_dans_le_cadre_de_la_covid-19_-_demarche_medicale_pour_la_vaccination_contre_la_covid-19.pdf.

25. Santé Publique France, Vaccination contre la COVID-19, Paris (FRA) Consulté en octobre 2020, disponible : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/vaccination-contre-la-covid-19>.
26. République française, Les données relatives au COVID-19, Paris (FRA) Disponible: <https://www.data.gouv.fr/fr/pages/donnees-coronavirus/>.
27. Williamson, E.J., Walker, A.J., Bhaskaran, K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436 (2020).
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
28. Epi-Phare, Facteurs de risques d'hospitalisations et de décès à l'hôpital, 2020.
Disponible <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-facteurs-risques/>.
29. Zhang K, Zhang X, Ding W, et al. The Prognostic Accuracy of National Early Warning Score 2 on Predicting Clinical Deterioration for Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:699880. Published 2021 Jul 9.
doi:10.3389/fmed.2021.699880.
30. Trisha Greehalgh, Julian Treadwell, Rebekah Burrow and all, News (or News2) score when assessing possible COVID-19 patients in primary care, 2020.
31. Epi-Phare, Facteurs de risques d'hospitalisations et de décès à l'hôpital, 2020. Disponible <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-facteurs-risques/>.
32. HAS, Place de l'oxymètre de pouls dans la surveillance de la COVID-19 en ambulatoire , 2021.
33. Jamaï Amir I, Lebar Z, yahyaoui G, Mahmoud M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio*. 2020;31(619):15-20. doi:10.1016/S0992-5945(20)30178-1.

34. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19 [Imaging of COVID-19 pneumonia]. Journal D'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle. 2020;3(4):249-258. doi:10.1016/j.jidi.2020.04.011.
35. COREB. COVID-19, prise en charge et suivi du patient hospitalisé, 14 septembre 2021. Paris (FRA) Consulté en Septembre 2020. Disponible : <https://www.coreb.infectiologie.com/fr/covid-19-prise-en-charge-et-suivi-du-patient-hospitalise.html>.
36. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques, 2004, N°315 un essai de typologie, les consultations et visites des médecins généralistes, disponible : <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/sites/default/files/er315.pdf>.
37. Iness, COVID-19: signes et symptômes, Montréal(CA) Consulté en juin 2021, Disponible: https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_INESSS_Signes-Symptomes.pdf.
38. Haut conseil de la santé publique, rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Lovid-19, 2020, Paris(FRA) consulté en Avril 2021, disponible: [hcsp.fr](https://www.hcsp.fr).

**Titre : PRISE EN CHARGE DES PATIENTS POSITIFS AU SARS-COV2 EN SOINS PREMIERS
DANS LE DÉPARTEMENT DE L'OISE**

Introduction : La COVID-19, est une maladie infectieuse au virus Sars-Cov-2 initialement apparue en Chine en 2019, touchant la France en février 2020. En France depuis le début de l'épidémie, plus de 80% des patients atteints de la COVID-19 pris en charge ne sont pas passés par la filière hospitalière. L'objectif de cette étude était de s'intéresser à cette population en décrivant la clinique des patients atteints de la Covid-19 en soins premiers dans l'Oise.

Matériel et méthode : Cette étude était observationnelle et multicentrique. L'inclusion était du 01/03/2020 au 31/10/2020, chez des patients positifs au Sars-Cov-2 soit après RT-PCR, sérologie, ou par une imagerie typique.

Résultats : Nous avons inclus 293 patients, représentant 386 consultations, 39 actes de biologies standards, 240 RT-PCR, 91 sérologies Sars-CoV-2, et 30 scanners thoraciques. Les patients étaient symptomatiques pour 51% d'entre eux, 26% des patients ont présenté une toux, 24% de la fièvre, 24% des courbatures, 21% des céphalées, 20% une asthénie, 19% une anosmie ou agueusie, 12% une dyspnée, et 11% une odynophagie. Nous avons eu 30 scanners de recueillis parmi lesquels 80% étaient en faveur d'une atteinte de la COVID-19. Les 3 prescriptions les plus courantes ont été le paracétamol (pour 17% des patients) l'azithromycine (pour 7% des patients) et la prednisone (pour 6% des patients).

Conclusion : La COVID-19 en ambulatoire des patients asymptomatiques et pauci symptomatiques a été sources de réalisation de nombreux examens, prescriptions et consultations.

Mots-clés : Sars-CoV-2 – COVID-19 - Soins premiers – Ambulatoire – Oise - 2020

Title: MANAGEMENT OF PATIENTS POSITIVE TO SARS-COV2 IN PRIMARY CARE IN THE DEPARTMENT OF OISE

Introduction: COVID-19 is an infectious disease with the Sars-Cov-2 virus that initially appeared in China in 2019, affecting France in February 2020. In France since the start of the epidemic, more than 80% of patients with the COVID-19 treated did not go through the hospital sector. The objective of this study was to focus on this population by describing the clinic for patients with COVID-19 in primary care in the department of Oise (France).

Methods: This study was observational and multicenter. The inclusion was from 03/01/2020 to 10/31/2020, in Sars-Cov-2 positive patients either after RT-PCR, serology, or by typical imaging.

Results: We included 293 patients, representing 386 consultations, 39 standard biologic exams, 240 RT-PCR, 91 Sars-CoV-2 serologies, and 30 scans. The patients were symptomatic for 51% of them, 26% of the patients presented a cough, 24% fever, 24% aches, 21% headaches, 20% asthenia, 19% anosmia or ageusia, 12 % dyspnea, and 11% odynophagia. We had 30 report scanners among 80% were in favor of a COVID-19 attack. The 3 most common prescriptions were paracetamol (for 17% of patients) azithromycin (for 7% of patients) and prednisone (for 6% of patients).

Conclusion: COVID-19 in an outpatient setting in asymptomatic and low symptomatic patients has been the source of many examinations, prescriptions and consultations.

Keywords: Sars-CoV-2 - COVID-19 - Primary care - Outpatient - Oise - 2020