



HAL
open science

Comparaison de la mortalité à 3 mois entre les deux premières vagues de COVID-19 chez des patients de plus de 75 ans

Caroline Leroux

► To cite this version:

Caroline Leroux. Comparaison de la mortalité à 3 mois entre les deux premières vagues de COVID-19 chez des patients de plus de 75 ans. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03784583

HAL Id: dumas-03784583

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03784583>

Submitted on 23 Sep 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.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES DE GERIATRIE

par

Caroline LEROUX

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2022

Comparaison de la mortalité à 3 mois entre les deux premières vagues de COVID-19 chez des patients de plus de 75 ans

Président : Madame le Professeur Laure De DECKER

Directeur de thèse : Docteur Anne-Sophie BOUREAU

Membres du jury : Monsieur le Professeur David BOUTOILLE, Docteur
Guillaume CHAPELET

Remerciements

À Madame le Professeur Laure De Decker, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci de m'avoir fait confiance au début de mon internat.

À Monsieur le Professeur David Boutoille, merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Au Docteur Anne-Sophie Boureau, un grand merci de m'avoir accompagnée dans cette rédaction de thèse. Merci pour tes conseils, pour le temps que tu y as consacré.

Au Docteur Guillaume Chapelet, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci de m'avoir accompagné dans mes premiers pas d'interne avec bienveillance.

A toutes les équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler et qui m'ont formée depuis le début de cet internat. Je remercie plus particulièrement tous les médecins qui ont su me transmettre leur intérêt pour la gériatrie pendant ces études, notamment Marie Mathieu, Céline Brouessard, Pascal Chevalet, Typhaine Riaudel.

Je tiens également à remercier :

Simon et Claire pour votre aide dans ce recueil. Simon, merci pour tes conseils avisés et ton soutien cette année.

Ma promo de gériatrie, Corentin, Robin, Victor, Coralie et Simon, merci pour tous ces moments précieux passés ensemble depuis le début de l'internat.

Mes cointernes, piliers de mon internat : Angélique, Mathilde, Yoann, Laurene, Laurane, Marine, Gabrielle, Nora, Capucine, Laura, Eleonore. Joëlle et Céline, merci pour votre patience face à mes innombrables questions!

Mes amis de la fac, Lucie et Natacha, toujours présentes depuis le début, ma fantastique binôme de l'externat Clémence, ma coloc Claire-Aline, Tiphaine, Marie, Audrey, Claire, et tous les autres sans qui je ne serais probablement pas arrivée jusque-là. Merci également à Hélo, Claire, Fanny, pour ces fous rires qui ont rendu la première année plus douce.

Louise, Jérôme, Raph, Marion, Constant, Alex, Coline, Isaline, Helene, déjà 5 ans (ou presque), un immense merci pour tous ces moments mémorables passés ensemble, j'ai énormément de chance de vous avoir eu à mes côtés.

Mes parents, pour leur présence indéfectible depuis toutes ces années. Merci pour votre amour et pour votre soutien en toute circonstance.

Mes sœurs, Aude, Typhaine, Sixtine, qui ont toujours été là pour moi, dans les bons moments comme dans les moins bons, et qui m'ont toujours encouragée.

Enfin, comment oublier ma grand-mère Odile Pousset, qui a eu un rôle certain dans mon choix de devenir gériatre.

Liste des abréviations

ACE	Enzyme de conversion de l'angiotensine
ADL	Activities of daily living
AIT	Accident ischémique transitoire
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide ribonucléique
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPCO	Broncho-pneumopathie obstructive
CFS	Clinical Frailty Scale
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPK	Créatinine phosphokinase
CRP	Protéine C réactive
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EI	Effet indésirable
EP	Embolie pulmonaire
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HCSP	Haut Conseil de Santé Publique
HR	Hazard Ratio
HTA	Hypertension artérielle
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
IC	Intervalle de confiance
IL-1, IL-6, IL-8	Interleukine 1, 6, 8
IMC	Indice de Masse Corporelle

INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IRC	Insuffisance rénale chronique
LDH	Lactate déshydrogénase
MAG	Médecine Aiguë Gériatrique
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrom- CoronaVirus
MMSe	Mini Mental State examination
NT pro BNP	Brain Natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OAP	Œdème aigu pulmonaire
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odd Ratio
OSCI score	Ordinale Scale for Clinical Improvement
PNN	Polynucléaire neutrophile
RBD	Receptor Binding Domain
RR	Risque Relatif
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrom- CoronaVirus-2
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
SOFA score	Sepsis-related Organ Failure Assessment
SSR	Soins de Suite et Réadaptation
TAS	Tension artérielle systolique
TDM	Tomodensitométrie
TNF α	Tumor Necrosis Factor
TVP	Thrombose veineuse profonde

Table des matières

I.	Introduction.....	7
1	Le SARS-CoV-2.....	7
A.	Emergence.....	7
B.	Pathogène et physiopathologie.....	7
C.	Infection au SARS-CoV-2.....	8
1.	Clinique.....	8
2.	Radiologie.....	9
3.	Biologie.....	10
4.	Diagnostic.....	10
D.	Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.....	11
E.	Pronostic et mortalité.....	12
2.	Personnes âgées et Covid.....	14
A.	Particularité du sujet âgé.....	14
B.	Personne âgée et infection COVID-19.....	16
3.	Evolution de la COVID-19 au cours du temps.....	18
A.	Evolution et mutation du virus au cours du temps.....	18
B.	Evolution de la prise en charge.....	18
C.	Evolution entre les deux premières vagues.....	20
II.	Matériel et méthode.....	21
1.	Type d'étude et population étudiée.....	21
2.	Objectifs de l'étude.....	21
3.	Paramètres d'évaluation :.....	21
4.	Tests statistiques.....	24
5.	Ethique.....	25
VI.	Résultats.....	26
1.	Population d'étude.....	26
2.	Comparaison des deux groupes.....	26
3.	Analyse univariée et multivariée.....	31
4.	Discussion.....	34
5.	Bibliographie.....	44
6.	Annexes.....	50

I. Introduction

1 Le SARS-CoV-2

A. Emergence

À la fin de l'année 2019, un nouveau coronavirus désigné sous le nom de Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV-2) est apparu dans la ville de Wuhan, en Chine, provoquant une épidémie de pneumonie virale inhabituelle, également connue sous le nom de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Hautement transmissible, ce nouveau coronavirus s'est rapidement propagé dans le monde entier (1). Le 11/03/2020 l'OMS déclare le statut de pandémie concernant le coronavirus SARS-CoV2 (2).

B. Pathogène et physiopathologie

Le SARS-CoV 2 a été identifié dans le liquide de lavage broncho alvéolaire de patients de Wuhan par séquençage du génome entier, PCR directe, et culture (3). La séquence génomique complète a été publiée le 10 janvier 2020 (4).

Le SARS-CoV-2 appartient au genre Betacoronavirus de la famille des Coronaviridae, qui comprend également le pathogène SARS-COV-1 et le pathogène Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) (5), dont il partage respectivement 79 % et 50 % de son génome (1). L'origine de ce virus est encore aujourd'hui incertaine.

Il s'agit d'un virus à ARN, dont le génome code notamment pour des protéines structurales dont la protéine S (SPIKE), qui assure l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes. (6). Une mutation dans les gènes de la protéine S, la mutation D614G expliquerait en partie une efficacité accrue de la transmission interhumaine de ce SARS-CoV-2 (7).

La protéine SPIKE possède un domaine de liaison au récepteur (RBD) qui assure un contact direct avec un récepteur cellulaire, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). (6). Une forte expression de l'ACE2 a été identifiée plus majoritairement dans les cellules épithéliales des voies respiratoires, les entérocytes, dans la sphère orobuccale, mais également dans les cellules myocardiques, les cellules des tubules proximaux des reins et les cellules urothéliales de la vessie (8–11), expliquant la symptomatologie riche de la COVID-19.

La voie de transmission dominante du SARS-CoV-2 est principalement respiratoire, avec des virus en suspension soit sur des gouttelettes, soit, plus rarement, sur des aérosols. La transmission se fait en contact rapproché en face à face, mais est aussi possible par contact indirect via les surfaces. Le virus peut être transmis par des personnes symptomatiques, asymptomatiques, ou présymptomatiques (12). La période d'incubation du COVID-19 est de 4 à 6 jours, mais peut aller jusqu'à 14 jours (13).

C. Infection au SARS-CoV-2

1. Clinique

Les principaux symptômes cliniques prévalents chez la plupart des patients sont la fièvre et la toux. Les autres symptômes cliniques courants sont la présence d'une dyspnée, une oppression thoracique, une asthénie, des expectorations, et des myalgies. Les étourdissements, les céphalées, les diarrhées, les nausées et les vomissements sont également des signes d'infection, bien que moins fréquents (14). De nombreux cas d'anosmie et d'agueusie ont également été décrits (15).

Il est également noté une symptomatologie neurologique, avec notamment la mise en évidence d'accidents vasculaires cérébraux et de polyradiculonévrites (16). Des atteintes cardiaques, telles que des myocardites, ont été décrites. (17).

Des cas graves peuvent survenir tôt dans l'évolution de la maladie, mais les observations cliniques décrivent généralement une évolution de la maladie en deux temps, commençant par une présentation légère à modérée suivie d'une aggravation respiratoire secondaire 9 à 12 jours après l'apparition des premiers symptômes.

En effet, le virus envahit initialement les cellules épithéliales alvéolaires de type 2 et commence à se répliquer. Les pneumocytes chargés de virus libèrent alors de nombreuses cytokines et marqueurs inflammatoires différents, tels que les interleukines (IL-1, IL-6, IL-8), ou le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α). Cet « orage cytokinique » agit comme un agent chimio-attractant pour les polynucléaires neutrophiles, les cellules T CD 4 et CD8, qui vont être séquestrées dans le tissu pulmonaire.

Ces cellules sont chargées de combattre le virus mais, ce faisant, elles sont elles-même responsables des lésions pulmonaires qui s'ensuivent. La cellule hôte subit une apoptose avec la libération de nouvelles particules virales, qui infectent ensuite de la même manière les cellules épithéliales alvéolaires de type 2 adjacentes. Ces lésions persistantes causées par les cellules inflammatoires séquestrées, et la réplication virale entraînant la perte des pneumocytes, sont responsable d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë, voire d'une défaillance multiviscérale, pouvant provoquer le décès (13,18).

2. Radiologie

La radiographie du thorax et le scanner thoracique montrent généralement des opacités multifocales et périphériques bilatérales en verre dépoli qui peuvent évoluer en condensations pulmonaires en cas de progression de la maladie. Les anomalies radiologiques atteignent généralement leur maximum deux semaines après l'apparition des symptômes et peuvent être remplacées dans certains cas par une fibrose pulmonaire lors de la guérison (4,19).

3. Biologie

Différentes anomalies sont retrouvées sur le plan biologique : on peut citer des taux élevés de protéine C-réactive et de D-dimères, une lymphopénie, une thrombopénie, une augmentation du temps de prothrombine (6,14).

4. Diagnostic

Plusieurs méthodes de détection du virus sont utilisées.

Actuellement, le gold standard est la Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (RT PCR), qui détecte l'ARN du SARS-CoV-2. Ce test permet un diagnostic à la phase aiguë, avec une sensibilité de 92% (20). Il est réalisé sur des prélèvements nasopharyngés ou salivaires.

Les tests antigéniques détectent non pas le génome, mais des composants du virus. Ils permettent également un diagnostic à la phase aiguë de la maladie, à partir de prélèvements nasopharyngés.

Les tests sérologiques, réalisés sur échantillons sanguins, permettent de détecter les anticorps produits par le système immunitaire en réponse à l'infection virale par le SARS-CoV-2 (Immunoglobuline M en cas d'infection active, Immunoglobuline G à distance de l'infection). Ils ne sont pas recommandés en cas de suspicion d'infection active, mais peuvent être utiles pour un diagnostic rétrospectif (21).

Le scanner thoracique peut être un élément aidant au diagnostic en cas de doute persistant (22).

D. Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses

La plupart des patients avec des symptômes légers ne nécessitent qu'un isolement à domicile et un traitement symptomatique. Ceux qui présentent une dyspnée avec désaturation nécessitent une hospitalisation pour une évaluation complète, une assistance respiratoire si nécessaire et une anticoagulation ciblée par de l'héparine de faible poids moléculaire (HBPM) pour prévenir les événements thromboemboliques.(4)

Dans les formes les plus sévères, en date de décembre 2020, deux traitements avaient prouvé leur efficacité :

- la dexaméthasone à la dose de 6 mg pendant un maximum de 10 jours diminue la mortalité à 28 jours chez les patients dont l'état nécessite une ventilation mécanique invasive (diminution de mortalité de 36 %), ou une oxygénothérapie sans ventilation mécanique invasive (diminution de mortalité de 18 %). La corticothérapie n'est cependant pas efficace chez les patients non oxygénorequérants (23).

-le tocilizumab : cet anticorps monoclonal anti IL-6 est un traitement efficace pour les patients hospitalisés à la suite d'une infection au SARS-CoV-2 qui présentent une hypoxie et des signes d'inflammation systémique ($CRP \geq 5$ mg/L). Le traitement par tocilizumab améliore la survie et les chances de sortir de l'hôpital à 28 jours (54 % de survie dans le groupe tocilizumab vs. 47 % sans; IC 95 % [1,12-1,34], $p < 0,0001$), et réduit les risques d'évolution vers une ventilation mécanique invasive (24).

Par la suite, de nombreux autres traitements ont été testés depuis le début de la pandémie. Parmi les différentes études, on peut notamment citer l'essai Solidarity de l'OMS, un essai multinational portant sur 11 330 patients adultes, qui a finalement montré que le remdesivir, l'association lopinavir/ritonavir, l'interféron β -1a, et l'hydroxychloroquine n'avaient que peu ou pas de bénéfice clinique lorsqu'ils étaient administrés en monothérapie (25). Le remdesivir a néanmoins été utilisé pendant la première vague de COVID-19 dans les formes sévères (26). Avec l'évolution de la COVID-19 et les avancées scientifiques, de nombreux traitements sont toujours en cours d'évaluation ; ils ne seront pas détaillés ici, notre étude ne concernant que les première et deuxième vagues.

En parallèle des traitements, plusieurs mesures de prévention ont été mises en place dans un objectif de diminution de la transmission du virus: mesures de distanciation sociale, détection précoce et isolement des cas, recherche rapide des cas contacts, ainsi que des mesures de protection individuelle par un port de masque et une hygiène des mains (4,27).

E. Pronostic et mortalité

Le 10 mars 2022, soit 2 ans après le début de la pandémie, plus de 450 000 000 de cas positifs ont été confirmés dans le monde, avec un total de 6 millions de décès imputables à la maladie (soit 1.3 % de décès). En France, à cette date, on dénombre 23 234 062 cas positifs confirmés, avec 139 773 décès (soit 6 % de décès) (28).

Le pronostic des patients atteints de la COVID-19 peut être très sombre. Dans une analyse de 72314 patients atteints de la COVID-19 en Chine au tout début de l'épidémie, 81 % des patients présentaient une maladie légère à modérée (sans symptômes ni signes d'infection grave et critique), 14 % présentaient une maladie sévère (avec dyspnée, polypnée, infiltrat pulmonaire >50% du parenchyme...) et 5 % un état critique nécessitant une prise en charge en soins intensifs (en cas de défaillance d'organe, de choc, de détresse respiratoire) (29).

De nombreuses études se sont intéressées aux facteurs de risque de mauvais pronostic d'une telle infection en population générale (30–39). Parmi ces études, une méta-analyse regroupant 77 études avec un total de 38000 patients a mis en évidence plusieurs facteurs associés à une infection sévère : un âge > 60 ans (RR= 1,57; p <0,01), un sexe masculin (RR= 1,26 ; p <0,01), un antécédent de pathologie cardiaque (RR=1,54, ; p <0,01), un diabète (RR= 1,48 ; p <0,01), une hypertension (RR=1,46 ; p <0,01), une BPCO (RR=1,71; p <0,01), un tabagisme (RR= 1,29 ; p <0,01), une insuffisance rénale chronique (RR= 1,56 ; p <0,01) (39).

Une seconde méta analyse de Figliozzi étudiant plus de 600 000 patients a également mis en évidence ces différents facteurs de risque significativement associés à un mauvais pronostic : une insuffisance rénale aiguë (OR= 5,13), une altération aiguë de la fonction hépatique (OR= 3,25 ; p<0,01), un antécédent de pathologie cérébrovasculaire (OR=2,8). Dans cette dernière étude, plusieurs facteurs biologiques sont également significativement associés à une augmentation de la sévérité de la pathologie : une augmentation de la CRP (OR=3,96 ; p<0,01), un taux de procalcitonine élevé (OR=5.26 ; p=0,002), une lymphopénie (OR=3,62 ; p<0,001), une thrombopénie (OR= 6,23 ; p<0,001), des D-Dimères augmentés (OR=3,85, p=0,03). (34).

Les patients avec de nombreuses comorbidités sont donc plus à risques d'atteindre des critères de sévérité (35).

Dans l'étude de Figliozzi, l'âge est le facteur prédictif le plus fortement associé au décès chez les patients atteints de COVID-19. Un patient âgé de plus de soixante ans aurait 23 fois plus de risque de décéder qu'un patient plus jeune (OR=23,46).

D'autres facteurs sont significativement associés à la mortalité : le sexe masculin (OR=1,71), un antécédent de pathologie cardiaque (OR=1,95), un antécédent de pathologie cérébro-vasculaire (OR=2,93), une HTA (OR=2,98), une BPCO (OR=2,98), une insuffisance rénale aigue (OR= 12,1, $p<0.01$), une altération aigue de la fonction hépatique (OR= 5,32), une élévation des D-Dimère (OR=3,85). Le taux élevé de CRP et de procalcitonine n'étaient pas significativement associés à une augmentation de la mortalité (34). Ces facteurs de risque de mortalité ont également été mis en évidence dans plusieurs autres études (33,35,40).

Il est à noter qu'en plus d'un risque de sévérité à court terme, une infection au SARS-CoV-2 a également des effets à long termes. On estime que 80 % des patients infectés par le SARS-CoV-2 ont développé un ou plusieurs symptômes à long terme, comme une asthénie marquée (58 %), des céphalées (44 %), des troubles de l'attention (27 %), une dyspnée (24 %) (41).

Comme le montrent ces différentes études, les personnes âgées sont particulièrement touchées par la COVID-19, avec un risque de mortalité accru par rapport aux patients plus jeunes : 82 % des décès à la suite d'une infection au SARS-CoV-2 surviennent chez des patients de plus de 70 ans selon l'Insee (42). Nous allons ici nous intéresser aux spécificités pronostiques d'une infection au SARS-CoV-2 chez les patients âgés.

2. Personnes âgées et Covid

A. Particularité du sujet âgé

Si les tendances démographiques récentes se poursuivaient en France, la population âgée de 75 ans ou plus serait deux fois plus nombreuse en 2070 qu'en 2013 (soit une augmentation de plus

de 7,8 millions). Le nombre de personnes de 85 ans ou plus pourrait presque quadrupler, passant de 1,8 million à 6,3 millions (43).

Différents concepts inhérents au vieillissement reflètent la vulnérabilité des personnes âgées face à une infection, notamment l'immunosénesence, d'un point de vue biologique et le concept de fragilité d'un point de vue clinique.

L'immunosénescence est une caractéristique reconnue du vieillissement. Avec l'avancée en âge, des perturbations du système immunitaire apparaissent.

Tout d'abord, on observe plusieurs modifications du système immunitaire inné. Les fonctionnalités des polynucléaires neutrophiles, macrophages, et cellules dendritiques sont altérées avec une diminution de la capacité de phagocytose, de chimiotactisme, de production de résidus oxydatifs. Le nombre de monocytes pro inflammatoires augmente également.

Alors que le nombre de cellules T circulantes du système immunitaire cellulaire adaptatif reste relativement constant avec l'âge, il y a un changement dans les sous-populations de cellules T. Les cellules T naïves diminuent à la suite de l'involution thymique, et les cellules T mémoires augmentent ce qui limite la réponse contre les nouveaux agents infectieux.

On observe également une diminution de production des lymphocytes B naïfs, avec une augmentation de longévité des lymphocytes B mémoires. (44–46).

De plus, les personnes âgées produisent des médiateurs inflammatoires et des cytokines pro-inflammatoires, tel que l'interleukine 1, le TNF- α , la CRP, ce que l'on appelle l'inflammaging. Le niveau de cet état pro-inflammatoire est associé à une aggravation du pronostic chez le patient âgé : il en résulte une augmentation de la morbi-mortalité, de la sarcopénie et de la fragilité. La plupart du temps, ces réponses immunitaires sont aberrantes, ce qui crée un environnement favorable aux infections (47–49)

D'un point de vue clinique, la fragilité est le syndrome associé à une possible aggravation du pronostic lors des infections. Il s'agit d'un état de vulnérabilité élevé aux facteurs de stress, conséquence du déclin cumulatif de plusieurs systèmes physiologiques tout au long de la vie. Ce déclin cumulatif érode la réserve homéostatique jusqu'à ce que des événements stressants relativement mineurs déclenchent des changements disproportionnés de l'état de santé, typiquement une chute ou une confusion (50,51).

Enfin, on peut ajouter que la comorbidité, caractérisée comme la présence simultanée de deux ou plusieurs maladies chroniques médicalement diagnostiquées, est fréquente chez les patients âgés (52,53). Le Charlson comorbidity index est l'un des scores utilisés pour l'évaluation des comorbidités (cf annexe). Ce score permet une cotation de 19 comorbidités, pondérées de 1 à 6 en fonction du risque de mortalité et de la gravité de la maladie, puis additionnées pour former le score total. Les scores de l'indice de comorbidité de Charlson ≥ 5 ont été associés à une mortalité à un an de 85 %, montrant bien l'impact de l'accumulation de maladies chroniques chez la personne âgée (53–55).

Ces différents paramètres peuvent donc impacter le pronostic à la suite d'une infection chez la personne âgée.

B. Personne âgée et infection COVID-19

A l'échelle de la population, les personnes âgées sont particulièrement vulnérables face au risque de transmission du virus. L'application des mesures d'hygiène et de quarantaine, en particulier chez les patients souffrant de troubles cognitifs, peut être en effet être difficile, majorant le risque de contamination (44). De même, l'identification précoce d'une infection au SARS-CoV-2 peut être compliquée chez les personnes âgées en raison de la présentation

atypique de la maladie : les patients plus âgés présentent moins de fièvre, plus de chute, de confusion, de diarrhées, de douleurs abdominales (47). Cela peut retarder un isolement et donc augmenter le risque de transmission, notamment dans les maisons de retraites.

Indépendamment du risque de transmission accru, on observe dans de nombreuses études que la mortalité associée au COVID-19 est plus élevée chez les personnes âgées (40,56,57). Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette mortalité accrue.

L'immunosénescence explique en partie que l'âge en lui-même soit un des facteurs de risque principal de mortalité. En effet, comme décrit précédemment, le système immunitaire inné et adaptatif d'une personne âgée est affaibli, tandis qu'il existe une tendance pro-inflammatoire. Les effets du SARS-CoV-2 sur le système immunitaire, sur la production de cytokines et sur les lymphocytes T, semblent encore aggraver cette tendance pro-inflammatoire, augmentant ainsi le risque de forme sévère de la maladie. (44).

Par ailleurs, avec l'avancée en âge, les personnes âgées accumulent des comorbidités. Certaines pathologies chroniques étant elles-mêmes un facteur de risque indépendant de mortalité, leur accumulation majore le risque de décès (35).

Enfin, la fragilité, abordée précédemment, à un rôle majeur dans la mortalité des personnes âgées atteintes d'une infection au SARS-CoV-2. L'étude COPE (58), conçue pour évaluer l'effet de la fragilité sur l'évolution de la maladie chez les personnes de tous âges atteintes de COVID-19, a montré que la fragilité augmente le risque de mortalité, même après la prise en compte de l'âge et des autres comorbidités connues. La fragilité était analysée en utilisant le score Clinical Frailty scale (CFS) (cf annexes). En comparaison à un patient non fragile, le risque de décès pour un patient fragile avec un CFS entre 7 et 9 était avec un hazard ratio de 2,39 (IC 95% [1,50–3,81] p <0.0002).

3. Evolution de la COVID-19 au cours du temps

A. Evolution et mutation du virus au cours du temps

Au fur et à mesure que la COVID-19 se répand dans le monde, le virus mute naturellement pour former de nouveaux variants. Actuellement, plusieurs variants préoccupants, appelés « variants of concern » ont été répertoriés : il s'agit des variants alpha et beta (apparus en décembre 2020), gamma (janvier 2021), delta (mai 2021), et omicron (novembre 2021). Certaines des mutations les plus importantes peuvent influencer les caractéristiques du virus et modifier la transmission, la gravité de la maladie ou les interactions avec le système immunitaire de l'hôte (59–61).

Pour essayer de réduire la transmission et la gravité de l'infection au SARS-CoV-2, plusieurs vaccins ont été développés. Depuis décembre 2020, quatre vaccins ont obtenu une autorisation de mise sur marché (AMM) dans cette indication : les vaccins des laboratoires Pfizer (Comirnaty®) et Moderna (Spikevax®), qui sont des vaccins à ARN messenger, et ceux des laboratoires AstraZeneca (Vaxzevria®) et Janssen, vaccins à adénovirus non répliquatifs (62,63). Ces différents vaccins ont démontré une efficacité sur le risque de survenue d'infection sévère et sur le nombre d'hospitalisation : un schéma de vaccination complet, quel que soit le vaccin utilisé, est efficace à plus de 90 % pour réduire les formes graves de COVID-19 (hospitalisation et décès au cours d'une hospitalisation pour COVID-19). (64).

B. Evolution de la prise en charge

Depuis le début de la pandémie, la COVID-19 évolue par vagues de contaminations. Entre ces différentes vagues, la prise en charge des patients infectés s'est modifiée.

L'organisation des soins s'est améliorée pendant la deuxième vague de l'épidémie, ainsi que les connaissances sur le diagnostic et le traitement de la COVID-19, ce qui a progressivement conduit à un diagnostic plus précis et une prise en charge plus spécifiques des patients.

Par exemple, les patients peu ou pas symptomatiques lors de la deuxième vague n'ont pas été hospitalisés, contrairement à la première vague.

En France, la prise en charge médicamenteuse d'une infection au SARS-CoV-2 s'est également modifiée entre les deux vagues. Le Haut Conseil De Santé Publique (HCSP) a régulièrement mis à jour les recommandations de pratiques, en parallèle de l'évolution des connaissances.

En mars 2020, au début de la première vague, aucun traitement n'avait prouvé son efficacité contre l'infection. Les antiviraux tels que l'association Lopinavir/Ritonavir et le Remdesevir, Tocilizumab étaient autorisés dans le cadre d'essais cliniques, mais aussi en dernier recours dans les cas d'infections sévères avec oxygénorequérance > 6L, ou défaillance d'organe (65).

Rapidement, l'utilisation de ces différents traitements a été limitée aux essais cliniques seuls, leur efficacité n'ayant pas été prouvée. L'indication d'une corticothérapie était alors évaluée au cas par cas (66).

L'étude RECOVERY a permis de valider la place de la corticothérapie à la dose de 6 mg/jour pendant 10 jours dans la prise en charge des patients oxygénorequérants, à partir de juillet 2020. L'introduction d'une corticothérapie chez les patients sans assistance ventilatoire mais avec oxygénothérapie permet une diminution de mortalité à 28 jours de 18 % (RR 0,82 ; IC 95 % [0,72-0,92]). Ce traitement permet également une diminution de la durée d'hospitalisation (médiane de durée d'hospitalisation de 12 jours avec corticothérapie contre 13 jours sans corticothérapie), mais aussi une diminution du risque de progression vers une nécessité de ventilation invasive (RR=0,77 ; IC 95 % [0,62-0,95]) (23,67).

Par la suite, différentes études ont mise en évidence un intérêt de l'anticoagulation à dose préventive, renforcée, ou curative sur la mortalité (68–70).

C. Evolution entre les deux premières vagues

Lors de la deuxième vague, seuls les corticoïdes et les modifications de dose de l'anticoagulation préventive avaient montré un certain bénéfice. Aucun autre traitement n'avait prouvé son efficacité. L'utilisation des antiviraux était cependant toujours autorisée dans le cadre d'essais cliniques.

On peut légitimement supposer que l'expérience acquise lors de la première vague a pu contribuer à une meilleure prise en charge et à un meilleur résultat thérapeutique parmi les patients COVID-19 gravement malades admis lors de la deuxième vague. Plusieurs études ont de ce fait comparé la mortalité entre les deux vagues, à la suite de l'évolution des pratiques, avec des résultats divers. Une étude espagnole a mis en évidence l'absence de diminution de mortalité chez les patients admis en soins intensifs entre la 1ère et 2ème vague (71), résultat également retrouvé par une équipe française étudiant la mortalité en soins intensifs (72). A contrario, d'autres études ont montrées une diminution significative de la mortalités entre les deux vagues, à la suite de l'évolution des pratiques et notamment l'utilisation de la corticothérapie (73–75).

Bien que la population âgée soit la population la plus touchée par l'épidémie de COVID-19, peu d'études thérapeutiques randomisées ont inclus cette population. A ce jour, il n'y a que peu de données sur l'évolution de la mortalité entre les deux vagues chez les patients âgés très fragiles.

L'objectif de notre étude est donc de comparer la mortalité à 3 mois de patients âgés de plus de 75 ans hospitalisés pour une infection COVID-19 avec atteinte respiratoire, entre les deux premières vagues de COVID-19.

II. Matériel et méthode

1. Type d'étude et population étudiée

Nous avons réalisé une étude observationnelle sur une cohorte rétrospective, monocentrique, avec les patients d'âge > 75 ans, hospitalisés dans l'unité de médecine aigue gériatrique de l'hôpital Laennec à Nantes, de mars 2020 à décembre 2020.

Les critères d'inclusions étaient les suivants : un âge supérieur à 75 ans, une infection au SARS-CoV-2 confirmée par PCR ou par un scanner thoracique, une oxygénorequérance avec besoins en oxygène > 2L, correspondant au seuil d'indication d'une corticothérapie lors de la deuxième vague.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est de comparer la mortalité des patients positifs au SARS-CoV-2 entre la première vague de COVID-19 (du 11 mars au 31 août 2020) et la deuxième vague (du 1^{er} septembre au 31 décembre 2020) hospitalisés dans le service de médecine aigue gériatrique, à trois mois du début de l'infection.

L'objectif secondaire est d'analyser les facteurs de risque de mortalité pendant ces deux vagues.

3. Paramètres d'évaluation

Le critère de jugement est la survenue d'un décès à 3 mois du début de l'hospitalisation pour COVID-19. La date de décès des patients, le cas échéant, a été recueillie sur millenium, ou sur le site internet <https://deces.matchid.io/search> se basant sur les données de l'INSEE.

➤ **Paramètres gériatriques du patient :**

Les variables étudiées ont été recueillies pour chaque patient via le logiciel Millenium, à l'aide de courriers d'hospitalisation en Gériatrie, des constantes renseignées, des résultats de laboratoire, et des courriers de spécialistes scannés.

Les variables étudiées sont les suivantes :

-l'âge

-le sexe

- le poids d'entrée, et l'indice de masse corporelle

- la présence de comorbidités selon l'index de Charlson (54), sans la pondération de l'âge

- la polymédication, avec le nombre de traitement pris préalablement à l'hospitalisation

- la présence de comorbidités telles que l'insuffisance rénale chronique sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire < 30ml/min), un diabète, une insuffisance cardiaque, le score d'insuffisance cardiaque de la New York Heart Association (score NYHA) une insuffisance respiratoire chronique, une coronaropathie, un antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

- la présence de troubles cognitifs quelle qu'en soit l'étiologie avec recueil du score du test Mini Mental State examination (MMSe) si connu (76).

- l'évaluation de la fragilité selon le Clinical Frailty scale (CFS) avec une cotation de 1 à 9: 1 à 4 : pas de fragilité, 5-6 fragilité modérée, 7-9 fragilité sévère (77).

-l'évaluation de la dépendance : via l'échelle des activités de la vie quotidienne en 6 items ADL (Activities of daily living de Katz) et l'échelle IADL modifiée (Instrumental activities of daily living of Lawton) en 4 items (cf annexes) (78)

- le lieu de vie du patient (domicile ou institution)

- la présence de chutes dans l'année.

> Facteurs de sévérité clinique et biologique

- paramètres vitaux : tension artérielle systolique, saturation en oxygène et débit d'oxygénothérapie nécessaire, température, fréquence respiratoire.

- symptomatologie initiale : confusion, trouble de la conscience, trouble digestif, chute, déshydratation, atteinte pulmonaire, score de sévérité OSCI.

- biologie : créatinine, débit de filtration glomérulaire, formule sanguine, CRP, gaz du sang, troponine, LDH, CPK, ASAT, ALAT, ferritine, albumine, vitamine D, D-Dimères, NT-proBNP.

- Survenue d'une complication pendant l'hospitalisation : insuffisance rénale aigüe, rétention aigüe d'urine, thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, œdème aigüe pulmonaire, passage en fibrillation atriale, bactériémie, syndrome de détresse respiratoire aigüe.

-données des scanners thoraciques en faveur d'une infection au SARS-CoV-2

> Thérapeutiques engagées :

-mise en place d'une corticothérapie

-l'anticoagulation, et le type d'anticoagulation (curative, préventive, préventive renforcée)

-l'administration d'antibiothérapie, le type d'antibiotique et sa durée

-la survenue d'effets indésirables secondaires aux traitements (diabète, hypertension)

4. Tests statistiques

Une analyse descriptive a été réalisée pour l'ensemble des patients, puis en fonction des 2 groupes : les patients hospitalisés entre le 15 mars 2020 et le 31 août 2020 (*i.e.* 1^{ère} vague) vs. les patients hospitalisés entre le 1^{er} septembre et le 31 décembre 2020 (*i.e.* 2^{ème} vague). Les variables binaires ont été exprimées en effectifs (N) et pourcentages (%) et analysées avec les tests de chi 2. Les variables quantitatives ont été présentées avec pour chaque valeur: le minimum, le maximum, la moyenne, l'écart-type et la médiane selon la normalité de la variable testée par le test de Shapiro. La comparaison entre les deux groupes a été effectuée avec le test de Student ou Mann-Whitney en fonction du test de normalité.

L'analyse univariée par modèle de Cox a été utilisée pour sélectionner les variables les plus associées à la mortalité à 3 mois. En plus de la période d'hospitalisation (*i.e.* 1^{ère} ou 2^{ème} vague), les variables statistiquement significatives en analyse univariée, ayant un $p < 0,10$, ou déjà connues comme variable d'intérêt ont été introduites dans le modèle de Cox multivarié après vérification des corrélations.

Un choix a été fait entre les variables fortement corrélées ($R > 0,7$) pour n'en inclure qu'une des deux dans l'analyse statistique.

Pour les tests statistiques, une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R, version 3.6.2. (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5. Ethique

Un avis auprès du Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) est rendu favorable le 22 janvier 2021. Compte tenu du caractère mono-UIC sur données existantes de l’étude, au sein d’un centre hospitalo-universitaire, le recueil du consentement écrit des patients n’a pas été réalisé. Les patients avaient été informés de l’étude en cours lors de leur hospitalisation et de leur suivi. De plus, par son caractère descriptif, cette étude n’a pas eu d’influence sur la prise en charge des patients. Les données saisies dans la base Excel étaient anonymisées et codées.

VI. Résultats

1. Population d'étude

Entre mars 2020 et décembre 2020, 319 patients ont été hospitalisés dans le service de médecine aigue gériatrique. Parmi ces patients, 214 patients ont pu être inclus dans l'étude, avec un total de 73 patients pour la première vague de mars à aout 2020, et 141 patients pour la seconde vague de septembre à décembre 2020.

Quarante-huit patients étaient de sexe masculin. La moyenne d'âge était de 87 ans. Les résidents d'Ehpad étaient au nombre de 100 soit 47% de la population d'étude.

2. Comparaison des deux groupes

- Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients des deux vagues à l'entrée sont résumées dans le tableau 1. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de sexe, d'âge, d'autonomie (ADL, IADL), ni de fragilité (CFS). Il y avait 74 % de patients hypertendus.

Les patients de la seconde vague avaient un score de Charlson plus élevé ; ils présentaient plus d'insuffisance rénale chronique sévère (21% lors de la deuxième vague contre 1.4 %, lors de la première vague, $p < 0.001$), un score de NYHA plus élevé (NYHA > 2 chez 21% des patients contre 4.4 %, $p = 0.002$) et moins de troubles neurocognitifs (38 % contre 78 %, $p < 0.001$). Nous retrouvons une différence significative entre les deux groupes avec plus d'antécédent de chute à la première vague, avec cependant un nombre de données manquantes important.

Il n'y avait pas de différence significative du nombre et type de traitement pris antérieurement à l'hospitalisation.

	Population totale N=214	Première vague N=73	Deuxième vague N= 141	Données manquantes	P-value
Caractéristiques liées au patient					
sexe masculin(%)	102 (48%)	35 (48%)	67(48%)	-	>0.9
Age moyen	87 ±6	86 ±6	88 ±6	-	0.14
Poids moyen	66.8	66.9	66.7	18	0.90
IMC moyen	25.1 ±5.5	25.1 ±5.4	25.1 ±5.5	74	0.93
Autonomie					
Seul à domicile (%)	53(43%)	20(44%)	33(42%)	91	0.8
Aidant à domicile (%)	34 (29%)	1 (2.2%)	33 (45%)	95	<0.001
Vit en EHPAD (%)	100 (47%)	28 (38%)	72(51%)	-	0.077
Aide à la marche (%)	126 (65%)	41 (71%)	85 (63%)	21	0.3
ADL	4.2 ±1.9	4.2 ±1.6	4.27 ±1.7	14	0.98
IADL	1.3 ±1.4	1.3 ±1.5	1.3 ± 1.48	22	0.77
CFS	5.0 ±1.8	4.8 ±1.9	5.1 ±1.6	1	0.19
Comorbidités					
Score de Charlson (%)	2.9 ± 2.0	2.47 ±1.6	3.1 ±2.2	-	0.019
Cancer (%)	66 (31%)	20 (27%)	46 (33%)	-	0.43
Diabète (%)	38 (18%)	11 (15%)	27 (19%)	-	0.5
Diabète compliqué (%)	18 (8.4%)	4 (5.5%)	14 (9.9%)	-	0.3
NYHA > 2 (%)	33 (16%)	3 (4.4%)	30 (21%)	5	0.002
AVC (%)	47 (22%)	21 (29%)	26 (18%)	-	0.084
Insuffisance rénale sévère (%)	34 (14%)	1 (1.4%)	30 (21%)	-	<0.001
Insuffisance respiratoire (%)	19 (8.9%)	3 (4.1%)	16 (11%)	-	0.078
Coronaropathie (%)	61 (29 %)	25 (34%)	36 (26%)	-	0.2
HTA (%)	159 (74%)	57 (78%)	102 (72%)	-	0.4
Immunodépression (%)	13 (6.1 %)	5 (6.8%)	8 (5.7%)	-	0.8
Dépression (%)	36 (17%)	17 (23%)	19 (13%)	-	0.069
Trouble neurocognitif (%)	93 (48%)	42 (74%)	51 (38%)	21	<0.001
MMS antérieur	19.1 ± 5.9	19.4 ±7.0	19.0 ± 5.4	132	0.57
Antécédent de chute (%)	90 (57%)	36 (69%)	54 (50%)	55	0.025
Traitements à l'entrée					
Nombre de traitements moyen	8.2 ±3.7	8.6 ± 3.6	8.0 ±3.8)	1	0.26
IEC (%)	58 (27%)	18 (25%)	40 (29%)	1	0.5
Anticoagulation (%)	67 (31%)	18 (25%)	49 (35%)	-	0.13
Insuline (%)	15 (7%)	4 (5.5%)	11 (7.8%)	-	0.5

Tableau 1 : Caractéristiques de la population à l'entrée en hospitalisation (facteurs démographiques, facteurs gériatriques, comorbidités). IMC : Indice de masse corporelle, ADL Activities of daily living, IADL instrumental activities of daily living, NYHA new york heart association classification, AVC accident vasculaire cérébral, MMS mini mental state, IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion

- Caractéristiques cliniques et biologiques

Les caractéristiques cliniques et biologiques des patients des deux vagues sont résumées dans le tableau 2.

Les patients étaient en moyenne hospitalisés entre le 4ème et 5ème jour après une PCR positive.

Les patients de la deuxième vague présentaient plus de fièvre (65 % contre 42 %, p=0,002), moins de diarrhées (16 % contre 32%, p=0,010). Il n'y avait pas de différence significative entre les variables biologiques des deux groupes.

Sur le plan des signes de gravité à l'entrée, le score SOFA était en moyenne de 1.9 sans différence significative entre les deux groupes. Le taux d'oxygène nécessaire à l'entrée pour maintenir une saturation à 92 % était de 3.1 L/min en moyenne.

	Population totale N=214	Première vague N=73	Deuxième vague N= 141	Données manquantes	P-value
Caractéristiques cliniques à l'entrée					
Jour des symptômes	4.7 ±3.8	4.9 ±3.6	4.5 ±3.9	-	0.20
Jour de la PCR	4.7 ±4.0	NA	4.7 ±4.0	-	-
Atteinte pulmonaire	208 (97%)	72 (99%)	136 (96%)	-	0.67
Fièvre	122 (57%)	31 (42%)	91 (65%)	1	0.002
Confusion	70 (33%)	18 (25%)	52 (37%)	-	0.071
Déshydratation	87 (41%)	27 (37%)	60 (43%)	1	0.41
Diarrhée	46 (21%)	23 (32%)	23 (16%)	-	0.010
Chute JO	24 (17%)	3 (4%)	21 (15%)	70	0.001
SOFA	1.9 ±1.7	1.7 ±1.6	1.9 ± 1.8	1	0.25
TAS	132 ±21	129 ±20	133 ±22	1	0.21
FR	25 ±7	24 ±8	25 ±7	62	0.14
Saturation minimale	92.5 ±5.6	92.8 ±4.8	92.3 ±6.0	-	0.77
O2 pour saturation minimale	3.1 ± 3.9	2.5 ±3.4	3.5 ±4.1	-	0.090
Caractéristiques biologiques à l'entrée					
Créatinine	109 ±77	100 ± 47	113 ± 88	-	0.64
DFG	55 ± 23	58 ± 20	54 ± 24	-	0.17
ASAT	67 ± 227	55 ±53	73 ±278	27	0.81
ALAT	41 ±150	29 ±24	46 (184)	25	0.22
LDH	351 ±166	329 ±158	370 ±172	100	0.21
CPK	330 ± 1066	438 ± 1383	181 ±(228)	112	0.59
Albumine	31.4 ± 4.8	31.4 ± 4.5	31.4 ±4.9	32	0.90
CRP	98 ±80	90 ±71	102 ±85	16	0.47
BNP	4272 ±6999	NA	4272 ±6999	136	
Troponine	52 ±55	46 ±46	56 ±60	83	0.38
Ferritine	867 ±741	794 ±594	938 ±861	101	0.88
Leucocytes	8.0 ±4.3	8.0 ±4.3	8.1 ±4.3	12	0.84
Lymphocytes	1.08 ±1.70	1.17 ±2.51	1.05 ±1.19	12	0.91
PNN	6.3 ± 4.0	6.3 ± 3.7	6.3 ±4.1	12	0.86
Hémoglobine	12.6 ±1.9	12.4 ±2.0	12.8 ±1.82	1	0.17
Plaquettes	226 ± 98	218 ± 84	229 ± 104	1	0.60
D-Dimères	3803 ±14177	1412 ±1239	4263 ±15445	121	0.22
IL-6	38 ±39	12 (NA)	40 ±40	200	0.57

Tableau 2 : caractéristiques cliniques et biologiques des patients.

SOFA : score Sepsis-related Organ Failure Assessment, TAS tension artérielle systolique, FR fréquence respiratoire, DFG débit de filtration glomérulaire, LDH Lactate déshydrogénase, CPK créatine phosphokinase, CRP protéine C-réactive BNP brain natriuretic peptide, PNN polynucléaire neutrophile, IL-6 interleukine-6. NA Not available (non disponible)

- Prise en charge thérapeutique, évolution

Les caractéristiques de la prise en charge et de l'évolution des patients est résumée dans le tableau 3.

Il n'y avait pas de différence significative du nombre de décès à 3 mois entre la première et la deuxième vague ($p=0,05$, 47 % vs. 51 % respectivement). En revanche, le nombre de décès à J30 était significativement plus important lors de la première vague : 61 % de décès, contre 43 % lors de la deuxième vague ($p=0.038$).

Les patients de la deuxième vague ayant bénéficié d'une prise en charge par corticothérapie étaient au nombre de 135 (95 %), contre 19 (26 %) des patients de la première vague ($p < 0,001$). Le délai d'introduction de la corticothérapie était de 5.6 jours chez les patients de la deuxième vague contre 2.1 jours à la première vague ($p < 0,001$). La durée de corticothérapie était de 10,7 jours en moyenne lors de la deuxième vague contre 1,3 jours lors de la première vague ($p < 0,001$). Des effets indésirables à la suite de la corticothérapie ont été observés chez 19% des patients pendant la deuxième vague.

Le nombre de patient traités par anticoagulation curative était significativement plus important pendant la deuxième vague (52 % contre 32 %, $p=0,03$) ainsi que le nombre de patients traités par anticoagulation préventive renforcée (44 % vs. 0 % ($p < 0,01$)).

Des effets indésirables à la suite de l'anticoagulation ont été retrouvés chez 13 % des patients de la deuxième vague, contre aucun des patients de la première vague ($p=0,002$).

Il n'y avait pas de différence significative entre les complications après une infection au SARS-CoV-2 entre les 2 vagues. On note une moyenne de surinfection pulmonaire des patients de 63 %.

Au total, 90 % des patients ont bénéficié d'une antibiothérapie, sans différence significative entre les deux vagues.

Le pourcentage de sevrage en oxygène était de 79 % lors de la deuxième vague, contre 60 % des patients lors de la première (p=0,006).

	Population totale	Première Vague	Deuxième vague	Données manquantes	P-value
	N=214	N=73	N= 141		
Données d'hospitalisation					
TDM Thoracique	56 (51%)	41 (58%)	15 (39%)	105	0.069
Dont TDM COVID	97 (61%)	39 (98%)	58 (49%)	55	<0.001
Complications en hospitalisation					
EP/TVP	17 (8.5%)	4 (6.3%)	123 (9.6%)	15	0.45
OAP	30 (14%)	10 (14%)	20 (15%)	5	0.84
Surinfection	127 (63%)	41 (63%)	86 (63%)	13	0.98
Prise en charge thérapeutique					
Corticothérapie	154 (72%)	19 (26%)	135 (96%)	-	<0.001
Délai corticothérapie	4.4 (4.7)	2.1 (4.2)	5.6 (4.6)		<0.001
Anticoagulation curative	97 (45%)	23 (32%)	74 (52%)	-	0.003
Anticoagulation préventive renforcée	62 (29%)	0 (0%)	62 (44%)	-	<0.01
Anticoagulation préventive non renforcée	55 (26%)	50 (68%)	5 (3.5%)	-	<0.001
Antibiothérapie	192 (90%)	69 (95%)	123 (87%)	-	0.10
Evolution					
Durée corticothérapie	7.5 (13.9)	1.3 (2.4)	10.7 (16.2)	2	<0.001
Sevrage O2	122 (71%)	42 (60%)	80 (79%)	43	0.006
Durée O2	9 (8)	8 (6)	10 (9)	-	0.38
EI corticothérapie	26 (15%)	0 (0%)	26 (19%)	40	0.003
EI traitement	29 (14%)	4 (5.6%)	25 (19%)	8	0.012
EI anticoagulant	17 (8.2%)	0 (0%)	17 (13%)	6	0.002
CRP à J10	70 (62)	100 (51)	63 (62)	90	0.001
Durée Oxygène	9 (8)	8 (6)	10 (9)	-	0.38
Débit max O2	8.6 (6.4)	8.1 (5.3)	8.9 (5.5)	1	0.42
Sortie lieu de vie	67 (37%)	11 (21%)	56 (43%)	33	0.005
Sortie SSR	44 (29%)	24 (33%)	20 (26%)	64	0.4
Décès J30	89 (48%)	28 (61%)	61 (43%)	27	0.038
Décès 3 mois	106 (50%)	34 (47%)	72 (51%)	-	0.05
Délai admission-décès (J)	60 (43)	62 ±44	58 ±43	-	0.86

Tableau 3 : Données d'hospitalisation, prise en charge thérapeutique et évolution des patients entre les deux vagues.

TDM : tomодensitométrie ; EP : embolie pulmonaire, TVP thrombose veineuse profonde, OAP œdème aigu pulmonaire, EI : effet indésirable, SSR : soins de suite et réadaptation

3. Analyse univariée et multivariée

L'analyse de régression logistique univariée retrouve les facteurs associés à un risque de mortalité à 3 mois (Tableau 4) :

-variable démographique : le sexe masculin (p=0,003)

-comorbidités : un diabète compliqué (p=0,011), un stade NYHA \geq à 2 (p= 0,021)

-paramètres gériatriques : le Clinical Frailty Scale (p <0,01), l'index de Charlson (p=0,021)

-traitement à l'entrée : anticoagulation (p=0,042)

-élément clinique : la confusion (p=0,042)

-élément biologique : augmentation de la créatinine (p=0,015), augmentation de la CRP (p=0,007), augmentation de la troponine (p<0,01), augmentation des leucocytes (p<0,001), augmentation des PNN (p<0,001), augmentation des D-dimères (p=0,02), augmentation d'IL-6 (p=0,009)

-données d'évolution : CRP J10 (p=0,001), délai d'introduction de la corticothérapie (p=0,033), débit d'O₂ max

Plusieurs facteurs protecteurs sont retrouvés :

-paramètres gériatriques : MMS antérieur plus élevé (p= 0,032)

-paramètres biologiques : albumine plus élevée (p=0,033)

-évolution : durée moyenne d'hospitalisation (p=0,001), Sortie en SSR (p=0,001)

		<i>HR [95% IC]</i>	<i>P value</i>	
<i>Variables démographiques</i>	Homme	1.80 [1.22-2.65]	0.003	
	Age	1.03 [0.99-1.06]	0.099	
	Ehpad	1.02 [0.70-1.50]	0.913	
<i>Comorbidités</i>	Cancer	1.15 [0.77-1.72]	0.503	
	Diabète compliqué	2.12 [1.18-3.80]	0.011	
	NYHA2	1.75 [1.09-2.81]	0.021	
	AVC	1.31 [0.85-2.03]	0.225	
	IRC sévère	1.31 [0.79-2.18]	0.298	
	Coronaropathie	0.92 [0.60-1.41]	0.708	
	HTA	1.28 [0.81-2.02]	0.291	
	Immunodépression	1.16 [0.54-2.50]	0.701	
	<i>Variables gériatriques</i>	Dépression	0.62 [0.35-1.11]	0.110
		Trouble neurocognitif	0.92 [0.61-1.39]	0.69
Antécédent de chute		1.12 [0.69-1.84]	0.639	
ADL		0.93 [0.83-1.05]	0.276	
IADL		0.90 [0.78-1.06]	0.218	
CFS		1.28 [1.13-1.45]	<0.001	
Charlson		1.14 [1.01-1.20]	0.021	
MMSE antérieur		0.94 [0.89-0.99]	0.032	
<i>Traitements à l'entrée</i>		IEC	1.26 [0.82-1.92]	0.292
		Anticoagulant	1.48 [1.00-2.20]	0.0495
	Insuline	1.31 [0.63-2.69]	0.466	
<i>Clinique à l'entrée</i>	Fièvre	0.79 [0.54-1.16]	0.231	
	Confusion	1.50 [1.01-2.23]	0.042	
	Diarrhée	0.63 [0.37-1.08]	0.097	
	SOFA à l'entrée	1.28 [1.16-1.41]	<0.001	
<i>Biologie</i>	Créatinine	1.00 [1-1.00]	0.015	
	DFG	0.99 [0.98-0.99]	0.009	
	CRP	1.003 [1.00-1.01]	0.007	
	Leucocytes	1.07 [1.03-1.11]	<0.001	
	Lymphocytes	0.94 [0.81-1.10]	0.462	
	PNN	1.13 [1.08-1.19]	<0.001	
	Hémoglobine	0.89 [0.81-0.99]	0.032	
	Plaquettes	1.00 [0.99-1.00]	0.3089	
	<i>Traitement</i>	Anticoagulation curative	1.33 [0.91-1.95]	0.143
		Anticoagulation préventive	0.84 [0.53-1.33]	0.46
Anticoagulation préventive renforcée		0.82 [0.52-1.27]	0.37	
Antibiothérapie		2.02 [0.94-4.35]	0.072	
Corticothérapie		1.05 [0.68-1.61]	0.82	

<i>Evolution</i>	Durée d'hospitalisation	0.95 [0.93-0.98]	0.001
	Durée O2	0.99 [0.96-1.02]	0.43
	Débit O2 max	1.19 (1.14-1.24)	<0.001
	Délai corticothérapie	0.95 (0.91-0.99)	0.033
	Sortie en SSR	0.28 (0.16-0.61)	0.001
<i>Complications</i>	EP/TVP	1.12 [0.562-2.22]	0.75
	OAP	0.74 [0.40-1.35]	0.33
	Surinfection	0.85 [0.56-1.28]	0.43
	EI anticoagulation	1.26 [0.65-2.41]	0.49
	EI corticothérapie	0.73 [0.40-1.35]	0.31

Tableau 4 : analyse univariée.

SOFA : score Sepsis-related Organ Failure Assessment, *DFG* débit de filtration glomérulaire, *CRP* protéine C-réactive *BNP* brain natriuretic peptide, *PNN* polynucléaire neutrophile, *ADL* Activities of daily living, *IADL* instrumental activities of daily living, *NYHA* new york heart association classification, *AVC* accident vasculaire cérébral, *MMS* mini mental state, *IEC* inhibiteur de l'enzyme de conversion, *EP* embolie pulmonaire, *TVP* thrombose veineuse profonde, *OAP* oedème aigu pulmonaire, *EI* effet indésirable

L'analyse multivariée retrouve un risque de décès à 3 mois significativement associé à l'âge, au sexe masculin, à l'anticoagulation curative, au score de fragilité CFS, à la présence d'une confusion en hospitalisation, au débit O2 max. (Tableau 5)

	<i>Hazard ratio</i>	<i>Intervalle de confiance</i>	<i>P value</i>
<i>Première vague</i>	0.36	[0.11-1.16]	0.88
<i>Age</i>	1.08	[1.02-1.13]	0.004
<i>Sexe masculin</i>	1.92	[1.10-3.35]	0.022
<i>Diabète compliqué</i>	0.64	[0.24-1.70]	0.369
<i>Anticoagulation curative</i>	1.94	[1.07-3.50]	0.028
<i>NYHA2</i>	1.46	[0.80-2.65]	0.216
<i>CFS</i>	1.28	[1.05-1.55]	0.014
<i>Charlson</i>	1.02	[0.90-1.16]	0.479
<i>SOFA entrée</i>	1.00	[0.83-1.21]	0.972
<i>TNC</i>	0.84	[0.46-1.51]	0.553
<i>Nombre traitements</i>	1.04	[0.95-1.13]	0.372
<i>Corticothérapie</i>	0.34	[0.11-1.07]	0.066
<i>Antibiothérapie</i>	0.77	[0.31-1.91]	0.578
<i>Complications</i>	3.06	[0.65-14.3]	0.156
<i>Confusion hospitalisation</i>	2.04	[1.20-3.48]	0.009
<i>DFG</i>	1.00	[0.99-1.02]	0.528
<i>Débit O2 max</i>	1.21	[1.14-1.29]	<0.001
<i>Durée moyenne de séjour</i>	0.91	[0.87- 0.95]	<0.001

Tableau 5 : analyse multivariée.

NYHA new york heart association classification, *CFS* clinical frailty scale, *SOFA* score Sepsis-related Organ Failure Assessment, *DFG* débit filtration glomérulaire

4. Discussion

Notre étude a montré une absence de différence significative de mortalité à 3 mois entre la première et le deuxième vague de COVID-19 dans le service de médecine aigue gériatrique de l'hôpital Laennec à Nantes, et ce malgré l'amélioration des connaissances et la mise en place de traitements recommandés. Les deux populations étaient similaires en termes d'âge, de sexe, de fragilité.

Les facteurs associés à la mortalité à 3 mois après analyse multivariée étaient l'âge, le sexe masculin, l'anticoagulation curative, la fragilité, la présence d'une confusion en hospitalisation, le débit O2 maximum, mais pas la présence ou non d'un traitement par corticothérapie.

1) Comparaison de mortalité

Le taux de mortalité global était très élevé dans notre population d'étude (50 % de mortalité à 3 mois), sans différence significative entre les périodes d'analyse. Ce taux est similaire à la mortalité retrouvée dans une étude analysant une population très âgée, mettant en évidence une mortalité de 46 % chez les personnes âgées >80 ans hospitalisées pour COVID-19 (79).

L'absence de différence significative de la mortalité entre la première et deuxième vague d'infection COVID-19 a été retrouvée dans différentes études (71,72,80). D'autres, en revanche, ont montré une diminution franche de la mortalité lors de la deuxième vague : diminution respectivement de 47 % dans une étude néerlandaise, de 36 % dans une étude italienne, de 11% dans une étude américaine (73–75). Cependant, aucune de ces études n'a analysée une population très âgée comme la nôtre. Il est à noter également que les différentes vagues d'infection au SARS-CoV-2 ne sont pas survenues en même temps dans les différents pays, pouvant rendre la comparaison difficile.

La prise en charge des patients infectés par le SARS-CoV-2 ayant changée entre les deux vagues, on peut s'interroger sur l'absence de différence de mortalité constatée.

Tout d'abord, la population des deux vagues était homogène en termes d'âge, de sexe, d'autonomie, de fragilité. L'index de Charlson était cependant significativement plus haut pendant la deuxième vague, indiquant une prise en charge de patients présentant plus de maladies chroniques. Les comorbidités étant un facteur de risque de décès, cela peut en partie expliquer une mortalité restant importante lors de la deuxième vague malgré l'évolution de la prise en charge. Les signes cliniques prépondérants dans les deux groupes étaient les suivants : une atteinte pulmonaire, une déshydratation, une fièvre.

La différence majeure de prise en charge entre les deux vagues était la modification des thérapeutiques médicamenteuses avec l'utilisation de corticothérapie et d'une anticoagulation renforcée.

D'après l'étude Recovery, la corticothérapie introduite en cas d'oxygénorequérance permettrait une diminution de mortalité à 28 jours de 18%. (23). Une telle diminution de mortalité n'était pas mise en évidence à trois mois dans notre étude. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces résultats.

Premièrement, on peut s'interroger sur l'efficacité de la corticothérapie chez des patients très âgés. L'intérêt pronostic d'un traitement par corticoïdes dans un contexte d'infection à SARS-CoV-2 est démontré sur la population générale, et a été vérifié par la suite dans de nombreuses études. On peut par exemple citer une méta-analyse ayant étudié plus de 20 000 patients atteints de la COVID-19, chez qui l'utilisation de la corticothérapie a montré une diminution de mortalité significative à 30 jours (OR 0,72 ; 95% IC [0,57–0,87], p=0,002). (81)

Cependant, les études ayant analysé l'efficacité d'un tel traitement dans une population âgée et présentant des comorbidités sont peu nombreuses.

Une étude française a mis en évidence une diminution significative de la mortalité à 14 jours à la suite de l'introduction d'une corticothérapie (HR= 0,67 ; IC 95 % [0,46-0,99]) dans une population de 267 patients d'âge moyen de 86 ans atteints de la COVID-19 (82). Une seconde étude espagnole a également mis en évidence qu'un traitement avec des corticostéroïdes était un facteur de survie indépendant chez des patients hospitalisés atteints de COVID-19 d'âge moyen de 86 ans, (HR=0,61 ; IC 95 %, [0,41-0,93], p=0.006) (83).

A contrario, une seconde étude française très récente a, elle, montré une association significative entre mortalité et l'utilisation de corticothérapie, en défaveur de la corticothérapie chez des patients âgés atteints de la COVID-19 (OR 2,61 ; IC 95 % [1,63-4,20]) ; l'étude a analysé une population de 1579 patients, dont 535 traités par corticothérapie, avec un âge moyen de 86 ans (84). Ces résultats étaient expliqués par un grand nombre d'effets secondaires de ces derniers dans cette population fragile. Ces différentes études présentent donc des résultats contradictoires, ne permettant pas d'affirmer de manière certaine un bénéfice de la corticothérapie dans un contexte de COVID-19 dans cette population âgée.

Une des hypothèses avancées pour expliquer cette absence de bénéfice, voire d'effet délétère, est donc celle des effets indésirables chez ces patients fragiles. En effet, chez les patients âgés, les bénéfices peuvent en effet être contrebalancés par des effets secondaires. Le risque de survenue de ces derniers est majoré par la présence des comorbidités préexistantes : notamment l'hypertension, les hyperglycémies cortico-induites, les décompensations psychiatriques, les risques d'hémorragie digestive, les risques infectieux, qui ont déjà été décrits dans la population âgée (85). Notre analyse a mis en évidence dans 19% des cas un ou des effets indésirables liés à la corticothérapie. Les trois études précédemment citées sur l'utilisation de la corticothérapie en population âgée ont également mis en évidence ces effets indésirables

significatifs (82–84). Un effet indésirable lié à ce traitement était par exemple retrouvé chez 68,3% des patients traités, avec notamment une confusion dans 32,9% des cas, une infection secondaire dans 32,7% des cas, et un diabète décompensé dans 14,4% des cas dans l'étude française de Lidou-Renault et al.(84).

Le risque d'hémorragie sous corticothérapie est d'autant plus présent avec l'anticoagulation préventive renforcée qui a été utilisée lors de la deuxième vague. Dans notre étude, des effets indésirables liés à l'anticoagulation étaient montrés dans 13% des cas lors de la deuxième vague, sans évènement notable lors de la première vague.

Plusieurs études se sont intéressées au risque hémorragique lié à une anticoagulation au cours d'une infection au SARS-CoV-2. Une méta analyse portant sur 42 études a analysé les effets d'une anticoagulation à dose préventive, préventive renforcée, et curative chez 28 055 patients atteints de COVID-19. La moyenne d'incidence de saignements était de 2,27 % sous anticoagulation préventive, et de 5.5 % sous anticoagulation préventive renforcée ou curative chez les patients hospitalisés hors soins intensifs. Cette analyse a montré que les anticoagulations préventive renforcée et thérapeutique n'étaient pas associées à une moindre mortalité hospitalière (RR=1,12 ; IC 95 % [0,99-1,25], p=0,06) ni à une moindre incidence d'événements thrombotiques (RR=1,30 ; IC 95 % [0,79-2,15, p=0,30], mais qu'elles ont augmenté le risque d'événements hémorragiques de manière significative par rapport à l'anticoagulation préventive simple (RR=2,16 ; IC 95 % [1,79-2,60], p<0,01) (86).

Dans notre analyse, le nombre de patient sous anticoagulation curative était plus important lors de la deuxième vague (52 % VS 32 %, p=0,03), tout comme le nombre de patient sous anticoagulation préventive renforcée (44 % vs 0 %, p<0,01). Dans ce contexte, une

anticoagulation, que ce soit en préventif renforcé ou curatif, associée à la corticothérapie, pourrait expliquer l'absence de diminution de mortalité lors de la deuxième vague.

Enfin, on peut s'interroger sur les comorbidités plus nombreuses chez les patients de la deuxième vague, pouvant également contrebalancer les bénéfices de l'adaptation de la prise en charge médicamenteuse.

Il est intéressant de noter l'absence de différence de prévalence des complications thrombotiques (TVP et embolie pulmonaire) entre la première et deuxième vague. Vue l'introduction de l'anticoagulation préventive renforcée de manière quasi-systématique, on se serait attendue à une diminution des thromboses. Cela peut cependant s'expliquer par un accès difficile au scanner thoracique, pouvant rendre le diagnostic de telles complications plus complexe.

2) Facteurs de risque de mortalité

Dans notre étude, les facteurs de risque de mortalité à 3 mois étaient l'âge, le sexe masculin, l'anticoagulation curative, la fragilité, la présence d'une confusion en hospitalisation, le débit O2 maximum.

De nombreuses études ont rapportés les facteurs de risque de sévérité et de mortalité d'une infection au SARS-CoV-2 (30–40). Dans ces études, l'âge et le sexe masculin sont des facteurs fortement associés à la mortalité. Parmi le peu d'études analysant des populations très âgées, une étude espagnole de grande ampleur, multicentrique, sur 2772 patients d'âge supérieur à 80 ans, a démontré que l'âge était un facteur de risque indépendant de mortalité, tout comme le sexe masculin (79). Nos résultats vont également dans ce sens.

Il paraît également cohérent de retrouver un lien entre mortalité et débit maximal d'oxygène, témoin d'une gravité clinique accrue.

La confusion et la fragilité étaient également des facteurs associés à la mortalité. Ces deux facteurs n'ont pas été recherchés dans l'étude multicentrique espagnole sur la population d'âge > 80 ans,(79) ni dans l'étude de Covino et al (87), également centrée sur les facteurs de risques de mortalités de patients âgés. Cependant ces facteurs ont été retrouvés dans de larges études de patients plus jeunes atteints de COVID-19.

La confusion est un symptôme gériatrique fréquemment retrouvé chez des patients âgés lors d'un épisode aigu. La prévalence d'une confusion à l'entrée était élevée, de l'ordre de 33% des patients dans notre analyse.

Plusieurs études se sont intéressées à la confusion chez les personnes âgées pendant une infection au SARS-CoV-2. Dans ces études, la confusion était un facteur de risque indépendant de mortalité : par exemple l'étude de Mendes et al. (HR 2,1 ; IC 95% [1,2-3,7], p=0,0113), l'étude de Rebora et al. (HR 1,88 ; IC 95 % [1,25-2,83], p=0,003), et de Pranata et al. (OR 2,39; IC95 % 1,64-3,49, p<0,01) (88–90). La confusion était majoritairement présente chez les patients atteints de troubles neurocognitifs antérieurs, et chez les patients polymédiqués. Nous avons retrouvé des résultats similaires dans notre étude, avec un Hazard ratio HR= 2,08 (IC 95 % [1,2-3,48], p=0,009).

Dans notre étude, nous avons utilisé le score Clinical frailty scale (CSF) pour mesurer la fragilité. Ce choix a été fait car ce score a été utilisé dans de nombreuses études, ce qui nous permet donc une comparaison de données.

Le CSF moyen ici était de 5 sur 9, ce qui correspond au groupe fragile. Le CFS était dans notre analyse un facteur de risque de mortalité à 3 mois (HR 1,28 ; IC 95% [1,05-1,55], p=0,014).

Dans la littérature, la fragilité chez les personnes âgées, évaluée avec le CFS, était également un facteur de risque de mortalité.

Gilis et al. ont montré que le score CSF était associé à la mortalité à 30 jours en analyse multivariée, dans une population de 198 patients d'âge moyen de 85,3 ans (91). Hägg et al. ont également retrouvés qu'un CFS >5 était associé à une augmentation de la mortalité hospitalière à 28 jours dans une population de 250 patients positifs à la COVID-19 (HR 1,93 ; IC 95 % [1,02-3,65], p<0,05). (92).

De même, Mendes et al. dans une étude rétrospective monocentrique portant sur 235 patients d'un âge moyen de 86 ans, ont constaté que le CFS était associé au décès, surtout lorsque le score CFS était supérieur ou égal à 5 (93). Nos résultats sont donc en accord avec ces études ; le pourcentage de mortalité important (pour rappel, 50 % de mortalité à 3 mois) pourrait être en lien avec la fragilité de patients très âgés.

Enfin, l'anticoagulation curative était dans notre analyse un facteur de risque de mortalité à 3 mois (HR 1,94 ; IC 95 % [1,07-3,50], p=0,0029). A ma connaissance, aucune étude dans une population de personne âgée n'a montré un lien direct entre anticoagulation curative et mortalité dans un contexte de COVID-19. Cependant, cette association a été retrouvée dans une population plus jeune : dans une étude américaine sur 355 patients positifs à la COVID-19, en analyse multivariée, l'anticoagulation à dose curative était associée à la mortalité en hospitalisation (OR 6,16 ; IC [2,96-12,83], p<0,0001). (94).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette association : la mortalité peut être liée à la gravité et aux complications des pathologies nécessitant une anticoagulation curative (embolie pulmonaire, thrombose veineuse, fibrillation atriale par exemple), ou bien aux effets secondaires (anémie, saignements). Le lien entre anticoagulation curative et mortalité apporte un élément de réponse à la mortalité importante retrouvée lors de la deuxième vague.

Certains facteurs de risques de mortalité retrouvés dans la littérature n'ont pas été mis en évidence dans notre étude.

Il n'y avait pas de corrélation entre comorbidités et mortalité dans notre étude, contrairement aux différentes études citées précédemment (30,34,40). Malgré la prévalence importante des pathologies chroniques chez ces patients (HTA, pathologie cardiaques, troubles neurocognitifs..), la fragilité selon Rockwood semble avoir plus de poids que chaque comorbidité en elle-même.

De même, nous n'avons pas montré de corrélation significative entre les marqueurs biologique comme les D-Dimères, la CRP, les LDH et la mortalité. Cela peut s'expliquer par le nombre important de données manquantes. Il en est de même avec le score de sévérité SOFA, qui n'est pas corrélé ici à la mortalité, contrairement à certaines études (95).

3) Forces et limites

Notre étude a plusieurs limites. Tout d'abord, il s'agit d'une étude monocentrique, qui concerne une population de patients fragiles hospitalisés très comorbides, polymédiqués, Les

résultats ne sont donc pas généralisables à la population générale d'âge >75 ans, infectés par le SARS-CoV-2. Il est également difficile de comparer ces données avec celles d'autres pays : les vagues d'infection au SARS-CoV-2 n'ont pas eu lieu en même temps dans tous les pays, et les prises en charges médicamenteuses et protocoles étaient différents selon les différents centres hospitaliers. Par ailleurs, il s'agit d'une étude rétrospective, avec de nombreuses données manquantes, ce qui constitue un biais important, notamment concernant les variables biologiques et le suivi des complications lors de la première vague. Le nombre limité de patients peut également engendrer un manque de puissance.

Le principal point fort de notre étude est la population homogène avec une gravité similaire des patients au cours des deux vagues. De même, ces analyses se réfèrent à l'épidémie COVID-19 entre mars 2020 et décembre 2020, soit avant la vaccination et avant l'apparition de variants préoccupants, ce qui rend la comparaison de ces deux vagues pertinente.

4) Conclusion

En conclusion, malgré une modification de la prise en charge entre les deux premières vagues de COVID-19, nous n'avons pas montré de différence de mortalité entre les deux vagues dans notre population de patients très âgés. Avec l'apparition de variants multiples, l'adaptation de la prise en charge préventive avec la vaccination, et les avancées thérapeutiques, la prise en charge des patients atteints de COVID-19 ne cesse d'évoluer. La pandémie de COVID-19 a mis en exergue les difficultés de prise en charge de la population gériatrique, à l'origine d'un nombre de décès majeur. Il est aujourd'hui impératif de poursuivre les études sur cette population fragile, pour améliorer la prise en charge globale qui doit tenir compte des fragilités

et spécificités des personnes âgées. Il serait intéressant de réaliser de nouvelles études de mortalité à 3 mois chez des patients âgés ayant été vaccinés contre le COVID-19 pour évaluer l'impact de ces mesures.

5. Bibliographie

1. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2020;1-14.
2. Allocution liminaire du Directeur général de l’OMS lors du point presse sur la COVID-19 - 11 mars 2020 Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33.
4. To KKW, Sridhar S, Chiu KHY, Hung DLL, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 10(1):507-35.
5. Chan JFW, Lau SKP, To KKW, Cheng VCC, Woo PCY, Yuen KY. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(2):465-522.
6. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41(12):1100-15.
7. Yurkovetskiy L, Wang X, Pascal KE, et al. Structural and Functional Analysis of the D614G SARS-CoV-2 Spike Protein Variant. *Cell.* 2020;183(3):739-751.e8.
8. Hamming I, Timens W, Bulthuis M, Lely A, Navis G, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* 2004;203(2):631-7.
9. Jia HP, Look DC, Shi L, et al. ACE2 Receptor Expression and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Depend on Differentiation of Human Airway Epithelia. *J Virol.* 2005;79(23):14614-21.
10. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci.* 2020;12:8.
11. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X, Shan H. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020;158(6):1831-1833.e3.
12. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors. *Ann Intern Med.* 2020;M20-5008.
13. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312-20.
14. Zhong Z, Li H, Zhu J, Ji P, et al. Clinical characteristics of 2,459 severe or critically ill COVID-19 patients. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(5):e23781.
15. Gengler I, Wang JC, Speth MM, Sedaghat AR. Sinonasal pathophysiology of SARS-CoV-2 and COVID-19: A systematic review of the current evidence. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020;5(3):354-9.
16. Almqvist J, Granberg T, Tzortzakakis A, et al. Neurological manifestations of coronavirus infections – a systematic review. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7(10):2057-71.

17. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;e203557.
18. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;1-12.
19. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang Z, Song B. Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *Eur Radiol.* 2020;1-9.
20. Méta-analyse de l'intérêt diagnostique des tests RT-PCR salivaires de détection du SARS-CoV-2 Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237008/fr/meta-analyse-de-l-interet-diagnostique-des-tests-rt-pcr-salivaires-de-detection-du-sars-cov-2
21. fiche_pedago_tests_serologiques.pdf Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-05/fiche_pedago_tests_serologiques.pdf
22. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for Typical 2019-nCoV Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing. *Radiology.* 2020;200343.
23. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2021436.
24. Group RC, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial 2021p. 2021.02.11.21249258. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>
25. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7727327/>
26. Ferner RE, Aronson JK. Remdesivir in covid-19. *BMJ.* 2020;369:m1610.
27. Chu DK, Akl EA, Duda S, et al. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Lond Engl.* 2020;395(10242):1973-87.
28. COVID Live - Coronavirus Statistics - Worldometer. Disponible sur: <https://www.worldometers.info/coronavirus/>
29. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-42.
30. Fang X, Li S, Yu H, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging.* 2020;12(13):12493-503.
31. Zeng F, Huang Y, Guo Y, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;96:467-74.
32. Jutzeler CR, Bourguignon L, Weis CV, , et al. Comorbidities, clinical signs and symptoms, laboratory findings, imaging features, treatment strategies, and outcomes in adult and pediatric patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;37:101825.

33. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044640.
34. Figliozzi S, Masci PG, Ahmadi N, et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(10):e13362.
35. Guan W jie, Liang W hua, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547.
36. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, et al. Features of severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020;e13378.
37. Xu L, Mao Y, Chen G. Risk factors for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) patients progressing to critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Aging*. 2020;12(12):12410-21.
38. Rahman A, Sathi NJ. Risk factors of the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2021;75(7):e13916.
39. Prevalence and predictors of death and severe disease in patients hospitalized due to COVID-19: A comprehensive systematic review and meta-analysis of 77 studies and 38,000 patients
Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7721151/>
40. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985.
41. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:16144.
42. France Ined - Institut national d'études démographiques. disponible sur: <https://dc-covid.site.ined.fr/fr/donnees/France/>
43. Projections de population à l'horizon 2070 - Insee Première - 1619 Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2496228>
44. Smorenberg A, Peters EJ, van Daele PL, Nossent EJ, Muller M. How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity. *Eur J Intern Med*. 2021;83:1-5.
45. Vallet H, Fali T, Sauce D. Le vieillissement du système immunitaire : du fondamental à la clinique. *Rev Médecine Interne*. 2019;40(2):105-11.
46. Rea IM, Alexander HD. Triple jeopardy in ageing: COVID-19, co-morbidities and inflamm-ageing. *Ageing Res Rev*. 2022;73:101494.
47. Al-Zahrani J. SARS-CoV-2 associated COVID-19 in geriatric population: A brief narrative review. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28(1):738-43.
48. Perrotta F, Corbi G, Mazzeo G, , et al. COVID-19 and the elderly: insights into pathogenesis and clinical decision-making. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(8):1599-608.
49. Pinti M, Appay V, Campisi J, Sauce D, et al. Aging of the immune system – focus on inflammation and vaccination. *Eur J Immunol*. 2016;46(10):2286-301.

50. Pilotto A, Custodero C, Maggi S, Polidori MC, Veronese N, Ferrucci L. A multidimensional approach to frailty in older people. *Ageing Res Rev.* 2020;60:101047.
51. Frailty in Older People. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.
52. Ritt M, Ritt JI, Sieber CC, Gaßmann KG. Comparing the predictive accuracy of frailty, comorbidity, and disability for mortality: a 1-year follow-up in patients hospitalized in geriatric wards. *Clin Interv Aging.*;12:293-304.
53. Gagne JJ, Glynn RJ, Avorn J, Levin R, Schneeweiss S. A combined comorbidity score predicted mortality in elderly patients better than existing scores. *J Clin Epidemiol.* 2011;64(7):749-59.
54. 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.
55. Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Charlson Comorbidities Index. *J Physiother.* 2016;62(3):171.
56. Bellan M, Patti G, Hayden E, Azzolina D, Pirisi M, Acquaviva A, et al. Fatality rate and predictors of mortality in an Italian cohort of hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2020;10:20731.
57. Liu Y, Mao B, Liang S, Yang JW, et al. Association between age and clinical characteristics and outcomes of COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;55(5).
58. The effect of frailty on survival in patients with COVID-19 (COPE): a multicentre, European, observational cohort study | Elsevier Enhanced Reader Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2468266720301468?token=48D6B268D92050C302F268B1B065FC651AFF7E12EB3B93C96674F80ECD538194BFA74C86DE7EC8F953EC0633680D2D32&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220324161835>
59. Aleem A, Akbar Samad AB, Slenker AK. Emerging Variants of SARS-CoV-2 And Novel Therapeutics Against Coronavirus (COVID-19). In: *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570580/>*
60. Li CX, Noreen S, Zhang LX, , et al. A critical analysis of SARS-CoV-2 (COVID-19) complexities, emerging variants, and therapeutic interventions and vaccination strategies. *Biomed Pharmacother.* 2022;146:112550.
61. Ramesh S, Govindarajulu M, Parise RS, et al. Emerging SARS-CoV-2 Variants: A Review of Its Mutations, Its Implications and Vaccine Efficacy. *Vaccines.* 2021;9(10):1195.
62. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2035389.
63. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2034577.
64. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2022;114:252-60.
65. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=785>
66. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques (17/06/2020). Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=866>

67. Coronavirus SARS-CoV-2 : actualisation de la prise en charge. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=899>
68. Parisi R, Costanzo S, Castelnuovo AD, Gaetano G de, Donati MB, Iacoviello L. Different Anticoagulant Regimens, Mortality, and Bleeding in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and an Updated Meta-Analysis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):372-91.
69. Billett HH, Reyes-Gil M, Szymanski J, Ikemura K, Stahl LR, Lo Y, et al. Anticoagulation in COVID-19: Effect of Enoxaparin, Heparin, and Apixaban on Mortality. *Thromb Haemost.* 2020;120(12):1691-9.
70. Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques (25/11/2020) . Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=954>
71. Carbonell R, Urgelés S, Rodríguez A, Bodí M, Martín-Loeches I, et al. Mortality comparison between the first and second/third waves among 3,795 critical COVID-19 patients with pneumonia admitted to the ICU: A multicentre retrospective cohort study. *Lancet Reg Health - Eur.* 2021;11:100243.
72. Contou D, Fraissé M, Pajot O, Tirolien JA, Mentec H, Plantefève G. Comparison between first and second wave among critically ill COVID-19 patients admitted to a French ICU: no prognostic improvement during the second wave? *Crit Care.* 2021;25:3.
73. Dutch COVID & Thrombosis Coalition, Kaptein FHJ, Stals M a. M, Grootenboers M, Braken SJE, Burggraaf JLI, et al. Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. *Thromb Res.* 2021;199:143-8.
74. Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Tonelli R, et al. First and second waves among hospitalised patients with COVID-19 with severe pneumonia: a comparison of 28-day mortality over the 1-year pandemic in a tertiary university hospital in Italy. *BMJ Open.* 2022;12(1):e054069.
75. Oladunjoye O, Gallagher M, Wasser T, Oladunjoye A, Paladugu S, Donato A. Mortality due to COVID-19 infection: A comparison of first and second waves. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 11(6):747-52.
76. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1 nov 1975;12(3):189-98.
77. Rockwood K, Song X, MacKnight C, , et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ Can Med Assoc J.* 3t 2005;173(5):489-95.
78. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA.* 1963;185(12):914-9.
79. Ramos-Rincon JM, Buonaiuto V, Ricci M, Martín-Carmona J, Paredes-Ruíz D, Calderón-Moreno M, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality in Very Old Patients Hospitalized With COVID-19 in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2020;glaa243.
80. Sargin Altunok E, Satici C, Dinc V, Kamat S, Alkan M, Demirkol MA, et al. Comparison of demographic and clinical characteristics of hospitalized COVID-19 patients with severe/critical illness in the first wave versus the second wave. *J Med Virol.* 2022;94(1):291-7.
81. van Paassen J, Vos JS, Hoekstra EM, Neumann KMI, Boot PC, Arbous SM. Corticosteroid use in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Crit Care Lond Engl.* 2020;24(1):696.

82. Gallay L, Tran VT, Perrodeau E, et al. Fourteen-day survival among older adults with severe infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 treated with corticosteroid: a cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(8):1145-50.
83. Piniella-Ruiz E, Bellver-Álvarez MT, Mestre-Gómez B, Escolano-Fernández B, Vinat-Prado S, Cabezas-Olea R, et al. Impact of Systemic Corticosteroids on Mortality in Older Adults With Critical COVID-19 Pneumonia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;76(8):e127-32.
84. Lidou-Renault V, Baudouin E, Courtois-Amiot P, Bianco C, Esnault H, Rouet A, et al. Corticosteroid therapy in COVID-19 associated with in-hospital mortality in geriatric patients: a propensity matched cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2022;glac084.
85. Manifestations fonctionnelles associées à la prise de corticoïdes chez les sujets âgés | Elsevier Enhanced Reader Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0248866312004559?token=84B339FB1F68441B0AEB6F66CC706080419CE81A5B37AE43CF66126290EA6CF43FF80C024174B1859BA0051FC6811CEA&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220329203332>
86. Zhang S, Li Y, Liu G, Su B. Intermediate-to-therapeutic versus prophylactic anticoagulation for coagulopathy in hospitalized COVID-19 patients: a systemic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2021;19(1):91.
87. Covino M, De Matteis G, Santoro M, et al. Clinical characteristics and prognostic factors in COVID-19 patients aged ≥ 80 years. *Geriatr Gerontol Int.* 2020;10.1111/ggi.13960.
88. Mendes A, Herrmann FR, Périvier S, Gold G, Graf CE, Zekry D. Delirium in Older Patients With COVID-19: Prevalence, Risk Factors, and Clinical Relevance. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2021;glab039.
89. Reborá P, Rozzini R, Bianchetti A, et al. Delirium in Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Study. *J Am Geriatr Soc.* 2020;10.1111/jgs.16969.
90. Pranata R, Huang I, Lim MA, Yonas E, Vania R, Kuswardhani RAT. Delirium and Mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2021;95:104388.
91. Gilis M, Chagrot N, Koeberle S, Tannou T, Brunel AS, Chirouze C, et al. Older adults with SARS-CoV-2 infection: Utility of the clinical frailty scale to predict mortality. *J Med Virol.* 2021;93(4):2453-60.
92. Hägg S, Jylhävä J, Wang Y, et al. Age, Frailty, and Comorbidity as Prognostic Factors for Short-Term Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 in Geriatric Care. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(11):1555-1559.e2.
93. Mendes A, Serratrice C, Herrmann FR, et al. Predictors of In-Hospital Mortality in Older Patients With COVID-19: The COVIDAge Study. *J Am Med Dir Assoc.* 2020;21(11):1546-1554.e3.
94. Musoke N, Lo KB, Albano J, Peterson E, Bhargava R, Gul F, et al. Anticoagulation and bleeding risk in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;196:227-30.
95. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS ONE.* 2020;15(11):e0241955.

6. Annexes









1) Score de Charlson

Pondération	Maladie Présentée
1	Infarctus du myocarde
	Insuffisance cardiaque congestive
	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
	Accident vasculaire cérébral
	Démence
	Maladie pulmonaire chronique
	Connectivite
	Maladie ulcéreuse peptique gastroduodénale
	Diabète
2	Hémiplégie (vasculaire et autres)
	Insuffisance rénale modérée à terminale
	Diabète compliqué
	Tumeur solide
	Leucémie
3	Lymphome
	Cirrhose hépatique avec ou sans saignement
6	Tumeur solide métastatique
	Maladie à VIH (avec ou sans Sida)

Charlson et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation Journal of chronique disease, 1987

2) Score Clinical Frailty Scale

Score de Fragilité Clinique

 <p>1 Très en forme - Personnes qui sont robustes, actives, énergiques et motivées. Ces personnes font de l'exercice régulièrement. Ils sont parmi les plus en forme de leur âge.</p>	 <p>7 Sévèrement fragile - Totalement dépendantes pour les soins personnels, quelle que soit la cause (physique ou cognitive). Malgré tout, elles semblent stables et n'ont pas un risque élevé de décéder (dans les prochains 6 mois).</p>	
 <p>2 Bien - Personnes qui ne présentent aucun symptôme de maladie active mais sont moins en forme que la catégorie 1. Font souvent, des exercices ou sont très actives par période. (par exemple des variations saisonnières).</p>	 <p>8 Très sévèrement fragile - Totalement dépendantes, la fin de vie approche. Typiquement, elles ne pourraient pas récupérer même d'une maladie mineure/ maladie légère.</p>	
 <p>3 Assez bien - Personnes dont les problèmes médicaux sont bien contrôlés, mais ne sont pas régulièrement actives au-delà de la marche quotidienne.</p>	 <p>9 En phase terminale - Approchant la fin de vie. Cette catégorie concerne les personnes ayant une espérance de vie < 6 mois, qui sinon ne sont pas fragiles de façon évidente.</p>	
 <p>4 Vulnérable - Sans être dépendantes des autres pour l'aide quotidienne, souvent leurs symptômes limitent leurs activités. Une plainte fréquente est d'être ralentie et/ou d'être fatiguée pendant la journée.</p>	<p>Classification de la fragilité des personnes atteintes de démence.</p> <p>Le degré de fragilité correspond au degré de démence.</p> <p>Les symptômes courants de démence légère inclus : l'oubli des détails d'un événement récent mais le souvenir que l'événement a eu lieu, la répétition de la même question / histoire et le retrait social.</p> <p>Dans la démence modérée, la mémoire récente est très altérée, même si les personnes peuvent bien se rappeler des événements de leur vie passée. Ils peuvent faire des soins personnels avec incitation.</p> <p>Dans la démence grave, elles ne peuvent pas faire les soins personnels sans aide.</p>	
 <p>5 Légèrement fragile - Personnes qui ont souvent un ralentissement plus évident, et ont besoin d'aide dans les activités d'ordre élevé de la vie quotidienne (finances, transport, grosses tâches ménagères, médicaments). Généralement, la fragilité légère empêche progressivement de faire les courses, de marcher seul dehors, de préparer les repas et de faire le ménage.</p>	<p>6 Modérément fragile - Personnes qui ont besoin d'aide pour toutes les activités à l'extérieur et pour l'entretien de la maison. A l'intérieur, elles ont souvent des problèmes pour monter/descendre les escaliers, ont besoin d'aide pour prendre un bain et pourraient avoir besoin d'une aide minimale (être à côté) pour s'habiller.</p>	

Rockwood et al, A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people, CMAJ 2005

3) Score ADL de Katz

Tableau 110.1 Les 6 items des activités de la vie quotidienne (ADL).

1. Hygiène corporelle	
Indépendance	1
Aide partielle	0,5
Dépendance	0
2. Habillage	
Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	1
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5
Dépendant	0
3. Aller aux toilettes	
Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	0,5
Ne peut aller aux toilettes seul	0
4. Transfert	
Indépendance	1
A besoin d'aide	0,5
Grabataire	0
5. Continence	
Continent	1
Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	0,5
Incontinence urinaire ou fécale	0
6. Repas	
Mange seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	0,5
Dépendant	0
Total des points	
Meilleur score = 6. Score < 3 = dépendance majeure ; score = 0 : dépendance totale pour toutes ces activités. Source : Katz S, et al. <i>Progress in the development of the index of ADL.</i> <i>Gerontologist.</i> 1970; 10 : 20-30.	

Katz et al, Studies of Illness in the Aged.

The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function, Jama, 1963

4) Score IADL de Lawton

Tableau 110.2 Les 14 items des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL).

	Score
I. Activités courantes	
1. Aptitude à utiliser le téléphone	
Se sert normalement du téléphone	1
Compose quelques numéros très connus	1
Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1
N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0
Incapable d'utiliser le téléphone	0
2. Courses	
Fait des courses normalement	1
Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats : trois au moins)	0
Doit être accompagné pour faire des courses	0
Complètement incapable de faire des courses	0
3. Préparation des aliments	
Non applicable : n'a jamais préparé des repas	
Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1
Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0
Réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas mais de façon plus ou moins adéquate	0
Il est nécessaire de lui préparer des repas et de les lui servir	0
4. Entretien ménager	
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères	
Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1
Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que : laver la vaisselle, faire les lits	1
A besoin d'aide pour les travaux d'entretien ménagers	1
Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0
5. Blanchisserie	
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères	
Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1
Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas, etc.	1
Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0
6. Moyens de transport	
Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1
Organise ses déplacements en taxi, mais autrement n'utilise aucun transport public	1
Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné	1
Déplacement limité, en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0
7. Responsable à l'égard de son traitement	
Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1
Est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance	0
Est incapable de prendre seul ses médicaments même s'ils lui sont préparés à l'avance en doses séparées	0
8. Aptitude à manipuler l'argent	
Non applicable : n'a jamais manipulé l'argent	
Gère ses finances de façon autonome (rédaction de chèques, budget, loyer, factures, opérations à la banque), recueille et ordonne ses revenus	1
Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants	1
Incapable de manipuler l'argent	0
Total des points « Activités courantes »	.../8

(Suite)

Lawton et al, *Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living*. Gerontologist 1969

Titre de Thèse : Comparaison de la mortalité à 3 mois entre les deux premières vagues de COVID-19 chez des patients de plus de 75 ans

RESUME (10 lignes)

La population âgée a été très marquée par la pandémie de COVID-19, avec un taux de mortalité important. L'objectif de cet étude rétrospective est de réaliser une comparaison de la mortalité à 3 mois du début de l'infection, entre les deux premières vagues de COVID-19, dans le service de Médecine Aiguë Gériatrique de l'hôpital Laennec à Nantes. Nous n'avons pas montré de différence significative de mortalité à 3 mois entre les deux vagues malgré la modification de la prise en charge médicamenteuse, avec notamment la cortiothérapie et l'anticoagulation préventive renforcée ainsi que l'amélioration des pratiques et de la connaissance de la pathologie. Les facteurs de risques de mortalités mis en évidence étaient l'âge, le sexe masculin, l'anticoagulation curative, la fragilité, la présence d'une confusion en hospitalisation, le débit O2 max. La prise en charge globale des personnes âgées doit prendre en compte les spécificités de cette population fragile. De futures études pourraient analyser l'impact de la vaccination sur la mortalité à 3 mois.

MOTS-CLES

COVID-19, personnes âgées, mortalité, première et deuxième vagues