

Thèse 2020/2021

Thèse pour le

DOCTORAT en MÉDECINE
Diplôme d'Etat

Par

Thomas Janson

Né le 10/10/1991 à Talence (33)

D.E.S. de Médecine d'Urgence

**Les changements de prise en charge des formes graves de pneumonie à SARS-CoV-2 ont-ils induits une différence sur la durée de ventilation mécanique entre la première et deuxième vague du COVID-19 ?
Etude rétrospective monocentrique en Médecine Intensive Réanimation au Centre hospitalier de Dreux.**

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2021, devant un jury composé de :

Président du jury : Professeur Hervé WAITER, Immunologie, Faculté de Médecine – Tours

Membres du jury :

Docteur Alexandra AUDEMARD-VERGER, Médecine interne et immunologie, MCU-PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Véronique JULIE, Médecine d'urgence, PH, CH Dreux

Directeur de Thèse : Docteur Florent BAVOZET, Médecine intensive et réanimation, PH, CH Dreux.

Résumé

Titre : Les changements de prise en charge des formes graves de pneumonie à SARS-CoV-2 ont-ils induits une différence sur la durée de ventilation mécanique entre la première et deuxième vague du COVID-19 ? Etude rétrospective monocentrique en Médecine Intensive Réanimation au Centre hospitalier de Dreux.

L'infection par le SARS-CoV-2 a modifié les pratiques usuelles de la gestion des SDRA. Entre les deux vagues, les thérapeutiques ont été changées suites aux différentes avancées de la science.

Objectif : Recherche d'une différence sur la durée de ventilation mécanique entre les deux vagues de COVID compte tenu des modifications des thérapeutiques.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, réalisée dans le centre hospitalier de Dreux dans le service de Médecine Intensive Réanimation, comparant 2 populations entre la première vague (du 01/03/2020 au 01/06/2020), comprenant 20 patients (27 patients au total dont 7 exclus) et la deuxième vague (du 01/10/2020 au 01/01/2021), comprenant 39 patients (47 au total dont 8 exclus). Les données étaient recueillies sur les dossiers médicaux des patients hospitalisés.

Résultats : Les populations étaient statistiquement similaires avec une médiane d'âge de 66.5 ans pour la première vague dont 75 % d'homme et 71 ans pour la deuxième, dont 64.5 % d'hommes. Les durées de ventilations mécaniques avaient une médiane de 13 jours pour la première vague contre 16.5 jours pour la deuxième. Il y a eu plus de patients ventilés lors de la première vague (75 % contre 41.03 %). Le nombre de PAVM sur la première vague était de 4 (26.67 %) contre 9 (56.25 %) pour la deuxième. La durée moyenne de séjour lors de la première vague était de 21.5 ± 23.05 jours contre 14.56 ± 11.7 jours pour la deuxième. Enfin, la mortalité à J28 était de 15,00 % pour la première vague contre 20,51 % pour la deuxième.

Conclusion : Notre étude n'a pas retrouvé de différence statistiquement significative sur la durée de ventilation mécanique. Néanmoins, une différence de 3.5 jours est retrouvée et non négligeable compte tenu du nombre plus important des PAVM lors de la deuxième vague, de l'utilisation de la Dexaméthasone et du recrutement de patient plus important avec notamment des pathologies chroniques non présentes lors de la première vague. Le nombre de patient ventilé est plus faible lors de la deuxième vague avec une utilisation plus importante de l'OHD lors de la deuxième vague.

Mots clés : COVID, Ventilation mécanique, PAVM, OHD.

Abstract

Title: Have changes in the management of severe forms of SARS-CoV-2 pneumonia caused a difference in the duration of mechanical ventilation between the first and second waves of COVID-19? Single-center retrospective study in Intensive Resuscitation Medicine at Dreux Hospital Center.

Infection with SARS-CoV-2 has altered standard practices for the management of ARDS. Between the two waves, the treatments were changed following the various advances in science.

Objective: Find a difference in the duration of mechanical ventilation between the two waves of COVID given the changes in treatment.

Method: This is a single-center retrospective observational study, carried out in the Dreux general hospital in the Intensive Care Department, comparing 2 populations between the first wave (from 03/01/2020 to 06/01/2020), comprising 20 patients (27 patients in total, 7 excluded) and the second wave (from 01/10/2020 to 01/01/2021), comprising 39 patients (47 in total, 8 excluded). The data was collected from the medical records of hospitalized patients.

Results: The populations were statistically similar with a median age of 66.5 years for the first wave, of which 75% were males and 71 years for the second, of which 64.5% were males. The duration of mechanical ventilation had a median of 13 days for the first wave against 16.5 days for the second. There were more ventilated patients during the first wave (75% versus 41.03%). The number of VAPs on the first wave was 4 (26.67%) against 9 (56.25%) for the second. The average length of stay during the first wave was 21.5 ± 23.05 days against 14.56 ± 11.7 days for the second. Finally, the mortality at D28 was 15.00% for the first wave against 20.51% for the second.

Conclusion: Our study did not find a statistically significant difference in the duration of mechanical ventilation. Nevertheless, a difference of 3.5 days is found and not negligible given the greater number of VAPs during the second wave, the use of Dexamethasone and the greater patient recruitment, in particular with chronic pathologies not present during the second wave. first wave. The number of ventilated patients is lower in the second wave with greater use of HDO in the second wave.

Keywords: COVID, Mechanical ventilation, VAP, HNFC.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, Pédagogie
Pr Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, Moyens – relations avec l'Université
Pr Clarisse DIBAO-DINA, Médecine générale
Pr François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr Patrick VOUREC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence

LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs |

POTIER Alain Médecine Générale |

ROBERT Jean Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise.....	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLOIN-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
NICOGLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe	Médecine Générale
SAMKO Boris	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie..... Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine Orthoptiste
SALAME Najwa Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice Praticien Hospitalier

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate,

je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe,

ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

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

Remerciements

À Monsieur le Professeur Hervé Watier, président du jury

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir jugé ce travail. Veuillez recevoir, Monsieur le Professeur, l'expression de ma sincère reconnaissance et l'assurance de mon profond respect.

À Madame le Docteur Alexandra Audemard-Verger,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie des membres de ce jury et de porter un regard critique sur ce travail. Recevez ici le témoignage de mon profond respect.

À Madame le Docteur Véronique Julié,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie très sincèrement et vous assure de mon profond respect.

À Monsieur le Docteur Florent Bavozet,

Je vous remercie d'avoir accepté de m'accompagner durant ce projet. Merci pour votre disponibilité, votre patience et de tout l'enseignement que vous m'avez prodigué. Je vous en suis très reconnaissant.

A mes parents Marie-Pierre et Pierre, mes frères et sœurs, Morgane, Sandy, Benjamin, Julien, qui m'ont soutenu durant toutes ces années difficiles de médecine, de la première année jusqu'à cette thèse et probablement plus encore.

A mes amis d'enfance, Thomas, Jordi, Thibaud, qui m'ont toujours écouté avec beaucoup (trop) de patience.

A mes amis du lycée et de la fac, Valentin, Quentin, Germain, Cédric, Pec, Paul, vous avez été toujours présent malgré la distance.

A mes co-internes de Médecine d'urgence et autres acolytes, on a bien rigolé durant ces années.

A Aude, Mohamed, Tristan, Nesrine, Olivier et tous les médecins rencontrés lors de mes différents stages, merci de m'avoir transmis vos savoirs.

A l'équipe de Médecine intensive et réanimation de l'hôpital de Dreux, vous m'avez accompagné durant beaucoup d'épreuve et durant toutes les vagues récurrentes de COVID. Force et honneur !

A Romane, qui m'a tant aidé, tant donné d'amour et tant soutenu dans ce projet !

Abréviations

SARS-CoV-2	Syndrome respiratoire aigu sévère du Coronavirus 2
VM	Ventilation mécanique
DV	Décubitus ventral
OHD	Oxygénothérapie à haut débit
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigue
PaO ₂	Pression artérielle en oxygène
FiO ₂	Fraction inspirée en oxygène
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation
RT-PCR	Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction
PAVM	Pneumonie associée à la ventilation mécanique
IMC	Indice de masse corporelle
IV	Intraveineux
PEP	Pression expiratoire positive
C3G	Céphalosporine de 3 ^{ème} génération
HBPM	Héparine de bas poids moléculaire
HNF	Héparine non fractionnée
EP	Embolie pulmonaire

Table des matières

Abréviations	11
Table des matières.....	12
Introduction.....	13
1. Epidémiologie	13
2. Traitement	15
2.1. <i>Oxygénothérapie</i>	15
2.2. <i>Ventilation mécanique</i>	15
2.3. <i>Antibiothérapie</i>	17
2.4. <i>Anticoagulation</i>	18
2.5. <i>Thérapies associées</i>	19
2.6. <i>Problématique et Hypothèse</i>	20
Objectifs	20
1. Objectif principal	20
2. Objectifs secondaires.....	20
Matériel et méthodes	21
1. Type d'étude.....	21
2. Population cible	21
3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	21
4. Données recueillies	22
5. Considérations éthiques	22
6. Statistiques	23
Résultats.....	24
1. Caractéristiques des patients.....	24
2. Ventilation mécanique et critère de jugement principal.....	27
3. Oxygénothérapie à haut débit	29
4. Durée d'hospitalisation en réanimation et mortalité à J28.....	30
Discussion.....	31
Conclusion	40
Références.....	41

Introduction

1. Epidémiologie

La pandémie due au SARS-CoV-2 a été un événement de santé publique majeur sur la période 2020 - 2021. La COVID-19 en France, entre le 01/03/2020 et le 04/02/2021, a touché un total de 3 251 160 personnes, a entraîné 309 453 hospitalisations, dont 54 213 décès.¹

L'infection par le SARS-CoV-2 se transmet par des gouttelettes respiratoires ou via des surfaces contaminées (à moindre mesure). Les porteurs asymptomatiques peuvent transmettre la maladie dans 48 % à 62 % des cas.²

Les 3 symptômes les plus courants sont la fièvre, la toux et l'essoufflement. Les symptômes supplémentaires incluent la faiblesse, la fatigue, les nausées, les vomissements, la diarrhée, les modifications du goût et de l'odorat.³

Les patients hospitalisés évoluent de manière différente. Ils peuvent ne nécessiter qu'une oxygénothérapie nasale conventionnelle dans le cadre d'une insuffisance respiratoire aiguë. Les patients ne répondants pas à l'oxygénothérapie conventionnelle étaient traités par une oxygénothérapie nasale à haut débit (OHD).⁴

Les plus graves développent un syndrome de détresse respiratoire (SDRA) caractérisé, selon la définition de Berlin, par un œdème pulmonaire dit « lésionnel », définit une insuffisance respiratoire aiguë évoluant depuis moins d'une semaine, une imagerie thoracique mettant en évidence des opacités bilatérales, une absence d'arguments pour un œdème hydrostatique prédominant et une hypoxémie avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg pour

une pression expiratoire positive (PEP) réglée au minimum à 5 cmH₂O. Il existe 3 stades de sévérités comme décrits dans le tableau 1.⁵

Tableau 1 : Stade de sévérité du SDRA selon la classification de Berlin.

Sévérité selon oxygénation (rapport PaO ₂ /FiO ₂)	
Mineur	200 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg
Modéré	100 mmHg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg
Sévère	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg

Ces patients développant un SDRA nécessitent la plupart du temps une hospitalisation en unité de soins critiques. Ces patients avaient en médiane 68 ans et étaient fréquemment obèses, caractérisés par un IMC ≥ 30 (45 %), diabétiques (31 %) et hypertendus (45 %).⁶ On estime la mortalité toutes causes confondues liée au virus en unité de soins critiques à 31 %.⁷

La première période désignée dans la suite du manuscrit « première vague », du 01/03/2020 au 01/06/2020, où le pic de patient (nombre maximum d'admission par jour) est atteint le 02/04/2020 et la deuxième, désignée « deuxième vague » du 01/10/2020 au 01/01/2021 où le pic est atteint le 13/11/2020.

2. Traitement

2.1. Oxygénothérapie

Le principal traitement de la COVID-19 repose sur la correction de l'hypoxémie par l'oxygénothérapie conventionnelle, OHD ou par ventilation mécanique (VM) en cas de SDRA. Les recommandations ont clairement établi un bénéfice dans l'utilisation de l'OHD dans la prise en charge initiale de la COVID-19.^{4,8}

Lors de la 1ère vague, du fait d'une méconnaissance de la COVID-19 et d'une crainte d'une aérosolisation virale importante lors de l'utilisation de l'OHD, il était préconisé et usuellement admis de ne pas dépasser un débit de 30 à 40 L/min. Lors de la deuxième vague, l'OHD a pu être utilisée à débit maximal (50 à 60 L/min) compte tenu d'études ne prouvant pas de surrisque d'aérosolisation.^{9,10}

2.2. Ventilation mécanique

La VM était initiée lors de désaturations importantes, prolongées et mal tolérées, de détresses respiratoires aiguës et/ou d'encéphalopathies hypoxiques. Lors de sa mise en œuvre, l'opérateur était armé d'une vidéo-laryngoscopie pour l'intubation selon les recommandations en vigueur⁹ et d'un masque FFP3 pour limiter au maximum le risque de contamination. Les drogues habituelles de l'induction en séquence rapide étaient l'Etomidate pour l'hypnotique et la Suxamethonium pour le curare en l'absence d'hyperkaliémie pré-intubation ou de risque d'hyperkaliémie (sinon le Rocuronium était utilisé). L'entretien des sédations se faisait principalement par une benzodiazépine de longue durée d'action comme l'Hypnomidate et un opioïde type Sufentanil.

La ventilation était protectrice^{4,11} (6 à 8 ml/kg de poids prédit), la PEP choisie en fonction du niveau de réponse. La ventilation était adaptée et optimisée pour chaque patient, selon l'évolution et la tolérance notamment au niveau des pressions de plateau. Notons que plusieurs études^{12,13} mettent en évidence, dans le cadre de la COVID-19, des SDRA à compliances pulmonaires conservées lors de la phase initiale, permettant une optimisation de la ventilation « simplifiée ».¹⁴

Les curares étaient initiés si le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était inférieur à 150, ce malgré une ventilation optimale. Les curares permettent une adaptation parfaite du patient au respirateur en bloquant la jonction neuromusculaire.¹⁵ De plus, ce mécanisme de blocage permet une diminution de l'inflammation et une consommation minimale de l'oxygène par l'organisme.^{16,17}

Le curare de choix était le Cisatracurium, parfois relayé par de l'Atracurium. La pandémie due au SARS-CoV-2 a mis en défaut les différents stocks de matériels de protection (masques FFP2, surblouses) ou de médicaments, comme les curares. Cette pénurie a guidé l'utilisation de certains médicaments.

La dernière étape en cas de SDRA réfractaire (si le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était inférieur à 150 sous curares) au précédent traitement était le décubitus ventral (DV).¹⁸ Le DV diminue la compression pulmonaire induite par le diaphragme et le cœur en décubitus dorsal. Cela permet une meilleure oxygénation et ventilation. Cela permet aussi un meilleur gradient de perfusion pulmonaire et une meilleure oxygénation. Les séances de DV étaient effectuées pour une durée de 16h avec une pose de 6h entre deux procédures. Cette durée n'est

pas aléatoire. Des études ont prouvé une efficacité sur une période prolongée de 16h sans bénéfice au delà.^{19,20}

Si malgré l'optimisation des thérapeutiques, à savoir alternance de décubitus ventral/dorsal, ventilation protectrice et curarisation, le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ était toujours inférieur à 150, nous prenions contact avec les centres de référence pour discuter de l'implantation d'une ECMO veino-veineuse. Les indications retenues de l'ECMO dans le cadre du SARS-CoV-2²¹ étaient celles de l'étude EOLIA²², à savoir un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 50 mmHg pendant plus de 3 heures, un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieure à 80 mmHg pendant plus de 6 heures ou un pH sanguin artériel inférieur à 7,25 avec une pression partielle de dioxyde de carbone artériel d'au moins 60 mmHg pendant plus de 6 heures. A cela s'ajoutent plusieurs contre-indications qui sont : un âge supérieur à 70 ans, la présence de comorbidités graves (p. ex., insuffisance cardiaque, respiratoire ou hépatique avancée ; cancer métastatique ; et hémopathies malignes), un arrêt cardiaque (sauf si une réanimation cardio-pulmonaire a été effectuée immédiatement et que le temps de faible débit était < 15 min), une défaillance multiviscérale réfractaire ou score de physiologie aiguë simplifiée (SAPS)-II supérieur à 90, une lésion neurologique irréversible et ventilation mécanique pendant plus de 10 jours.²²

2.3. Antibiothérapie

Dans l'hypothèse de surinfection bactérienne, le protocole local de traitement initial consistait en une bi-antibiothérapie afin de couvrir les germes les plus fréquemment objectivés dans les pneumonies aiguës communautaires par une C3G pour couvrir *Streptococcus pneumoniae* notamment et un macrolide

pour couvrir les germes atypiques et *Legionella pneumophila*. Le traitement empirique était arrêté rapidement si aucune preuve bactériologique (réalisation de PBDP systématique à chaque patient ventilé, recherche de PCR pour les germes atypiques, antigénuries *Streptococcus pneumoniae* et *Legionella pneumophila*), biologique (cycle de PCT à J1 de prise en charge et J3), radiologique (présence ou non de foyer pulmonaire) ou clinique (choc septique) n'était retrouvée. Dans le cas contraire, une antibiothérapie adaptée était poursuivie.

2.4. Anticoagulation

La COVID-19 est associée à un surrisque thrombotique.²³

L'anticoagulation était la même pour les patients entre la première vague et la deuxième, à savoir, une anticoagulation préventive renforcée²⁴ par HBPM ou HNF selon la fonction rénale (Enoxaparine 4 000 UI x 2/j ou Héparine calcique 7 500 UI x 3/j) sans suivi de l'activité anti-Xa. Dans le cas où d'autres facteurs pro-thrombotiques étaient mis en évidence comme un fibrinogène supérieur à 8 g/L et/ou des D-Dimères supérieurs à 3 ng/mL,²⁴ une anticoagulation curative par HBPM ou HNF était débutée (Tinzaparine en une injection sous-cutanée ou HNF à la seringue électrique). Le monitoring de l'anticoagulation se faisait sur l'activité anti-Xa de l'anticoagulant en question (l'analyse du TCA pouvant être biaisé dans ce contexte inflammatoire). L'anticoagulation curative était arrêtée si le patient avait une complication hémorragique ou si les paramètres inflammatoires biologiques évoluaient vers des valeurs infra-seuil.

2.5. Thérapies associées

Le premier traitement médicamenteux proposé par certaines équipes pour la prise en charge du SARS-CoV-2 a été l'Hydroxychloroquine²⁵ dans l'hypothèse d'une baisse de la charge virale (en interagissant avec l'endocytose et l'exocytose des particules virales).²⁶ En réanimation à l'hôpital de Dreux, cette thérapeutique a été utilisée lors de la première vague compte tenu de l'absence d'autre traitement disponible ayant fait preuve d'un bénéfice thérapeutique notable et de l'absence de contre-indication des sociétés savantes à cette période.⁸ Un monitoring accru de la fréquence cardiaque et de l'ECG était réalisé compte tenu du sur risque probable de QT long en association aux macrolides.

Par la suite, de nombreuses études et méta-analyses ont été réalisées prouvant que l'Hydroxychloroquine n'avait pas d'effet bénéfique sur la mortalité et que son association avec l'Azithromycine en augmentait la mortalité.^{27,28} L'autorisation de la prescription hors AMM a donc été suspendue.

Lors de la deuxième vague, les patients étaient traités par une corticothérapie selon le protocole établi par l'étude Recovery,²⁹ à savoir 6 mg/j de Dexaméthasone en IV pour une durée de 10 jours. Les glucocorticoïdes sont utilisés dans ce cas pour diminuer la réponse inflammatoire exagérée de l'organisme dans le cadre de l'infection par le SARS-CoV-2.³⁰

Les thérapies ciblées comme le Lopinavir-Ritonavir n'ont pas été utilisées au CH de Dreux pour des raisons d'accessibilité et/ou de manque de données dans la littérature au moment de la prise en charge des patients.

Le Tocilizumab était encore à l'étude avec finalement des résultats en défaveur de son utilisation.^{31,32,33}

2.6. Problématique et Hypothèse

Les changements de prise en charge thérapeutique eu égard à l'évolution et l'amélioration des connaissances médicales durant les premières et deuxièmes vagues de la COVID-19 ont-ils influencé la durée de VM chez les patients ventilés ?

Notre hypothèse est que la durée de ventilation mécanique a diminué suite à ces changements. Peu d'études ont comparé les différentes vagues entre elles, notamment sur le plan des durées de ventilation mécanique.

Objectifs

1. Objectif principal

Notre objectif principal était d'évaluer s'il existait une différence statistique entre la première et deuxième vague sur la durée de VM sachant que les thérapeutiques utilisées durant ces 2 vagues ont changés comme précédemment décrit.

2. Objectifs secondaires

En premier lieu, nous avons souhaité déterminer s'il y existait une différence entre le nombre de patients intubés entre première et deuxième vague et si l'OHD a eu un effet dans ce cas, sachant que les modalités d'utilisation de l'OHD ont évolué entre la première et la deuxième vague.

Dans un second temps, nous voulions comparer les durées moyennes de séjour et la mortalité entre les 2 vagues.

Matériel et méthodes

1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, réalisée dans le centre hospitalier de Dreux dans le service de Médecine Intensive Réanimation.

2. Population cible

La population étudiée est représentée par les patients hospitalisés en Réanimation à l'hôpital de Dreux sur deux périodes de 3 mois correspondants aux deux premières vagues de la pandémie.

La recherche de « variants » n'était pas d'actualité lors de la première ou deuxième vague, ceux-ci ne sont pas mis en exergue dans ce travail de recherche.

Les données « patients » sont issues des dossiers médicaux enregistrés dans le logiciel USV2 et sont recueillies sur le logiciel Microsoft Office Excel 2019.

3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus les patients majeurs, hospitalisés en Réanimation pour la prise en charge d'une insuffisance respiratoire aiguë en lien avec une infection par le SARS-CoV-2, confirmée par une RT-PCR sur écouvillon naso-pharyngé

ou sur une aspiration trachéale, réalisée dans le centre hospitalier ou dans un laboratoire extérieur homologué.

Ont été exclus, les patients ayant été transférés dans un autre service de réanimation au cours de leur prise en charge ou ceux pour qui des données sont manquantes (antécédents manquants, durée de ventilation non consignée dans le dossier, nombre de DV non documenté).

4. Données recueillies

Nous avons recueilli l'âge et le sexe des patients, leurs comorbidités (maladies cardiovasculaires, maladies respiratoires chroniques, maladies métaboliques, le diabète, les maladies rénales et la consommation alcoolo-tabagique), les anomalies radiologiques recueillies sur l'imagerie initiale par une tomodensitométrie thoracique (pourcentage d'atteinte de *crazy paving* ou de verre dépoli, présence d'embolie pulmonaire et/ou présence d'un foyer pulmonaire associé), les durées d'OHD, les durées de VM, la survenue de pneumonie associée à la ventilation mécanique, le temps avant la mise en place d'une VM, le nombre de séance de DV et leur durée, les durées d'hospitalisation en réanimation et enfin le statut vital à J28.

5. Considérations éthiques

Il s'agit d'une étude rétrospective sur données de santé, n'impliquant pas directement la personne humaine et n'entrant donc pas dans le cadre de la Loi Jardé. Les données-sources ont été anonymisées et aucune donnée nominative n'apparaît dans les documents utilisés pour la recherche. La

gestion des données, les moyens mis en œuvre pour en préserver la confidentialité, leur utilisation et leur conservation sont conformes à la méthodologie MR004. Le service de Réanimation du CH de Dreux dispose d'un livret d'accueil et/ou d'un support de communication collectif (affichage) destiné aux patients et à leur proches et les informant de l'utilisation potentielle, après anonymisation, des données du dossier médical à des fins de recherche observationnelle. Par conséquent, il n'a pas été prévu d'informer les patients (ou leurs proches, le cas échéant) ni de recueillir leur non-opposition à leur participation à l'étude.

6. Statistiques

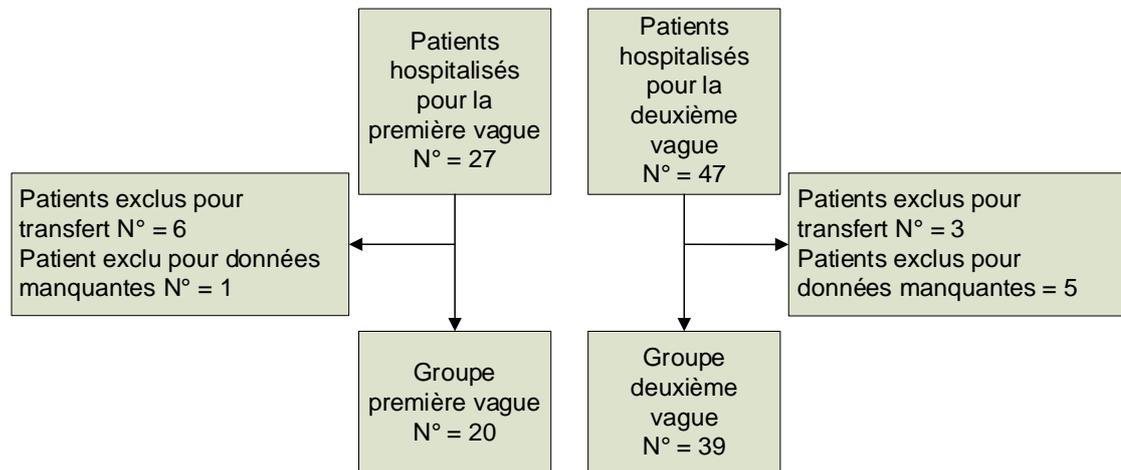
Les courbes de survies à J10 étaient présentées à l'aide de courbes de Kaplan-Meier. Les données quantitatives sont présentées en médiane et quartiles ou en moyenne et écart-type et comparées à l'aide d'une ANOVA pour les données suivant une loi normale ou son équivalent non paramétrique pour les données ne suivant pas une loi normale. Les données qualitatives sont présentées en valeurs absolues et en pourcentages et sont comparées à l'aide du test du χ^2 (omnibus ou d'interdépendance). Les données manquantes étaient laissées comme manquantes. Le risque alpha était fixé à 5 %. Les ratios étaient donnés avec un intervalle de confiance de 95 %. Les analyses étaient réalisées avec Graphpad Prism v 7.00 software (GraphPad Software, Inc.).

Résultats

1. Caractéristiques des patients

Au total, 27 patients ont été hospitalisés en unité COVID durant la première vague, 20 patients ont été inclus (6 exclus pour cause de transfert dans un autre CH, 1 exclu pour données manquantes). Durant la deuxième vague, 47 patients ont été hospitalisés, 39 patients inclus (3 exclus pour transferts dans un autre CH, 5 exclus pour données manquantes).

Figure 1 : Diagramme de flux des patients inclus dans l'étude.



Durant la première vague, entre le 01/03/2020 et le 01/06/2020, 20 patients ont été inclus. La médiane d'âge était de 66.5 ans (55 - 76) et 15 d'entre eux étaient des hommes (75 %). La médiane de l'IMC était de 30.5 (27.65 - 32.48), 5 avaient un tabagisme actif ou sévère (25 %), aucun ne présentait d'intoxication éthylique chronique, 11 avaient une hypertension artérielle (55 %), 9 avaient un diabète de type 2 (45 %), 12 avaient une dyslipidémie (60 %)

et 11 patients présentaient une obésité définie par $IMC \geq 30$ (55 %) (tableau 2).

Pendant la deuxième vague, entre le 01/10/2020 et le 01/01/2021, 39 patients ont été inclus. La médiane d'âge était de 71 ans (55 - 76) dont 24 étaient des hommes (64.5 %). La médiane de l'IMC était de 30.92 (27.78 - 34.85), 11 avaient un tabagisme actif ou sévère (28.2 %), 3 avaient une consommation chronique d'alcool excessive (7.69 %), 20 avaient une hypertension artérielle (51.28 %), 14 avaient un diabète de type 2 (35.90 %), 12 avaient une dyslipidémie (30.77 %) et 22 patients avaient une obésité (56.41 %).

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population.

	Vague 1 (n = 20)	Vague 2 (n = 39)	p	
Âge, médiane (quartiles)	66,5 (55,25 - 73,75)	71 (55 - 76)	0,6036	
Homme, n (%)	15 (75)	24 (61,5)	0,3011	
IMC, médiane (quartiles)	30,5 (27,65 - 32,48)	30,92 (27,78 - 34,85)	0,4308	
Tabac, n (%)	Actif	2 (10)	1 (2,56)	0,263
	Sevré	3 (15)	10 (25,64)	0,5106
Intoxication éthylique, n (%)	0 (0)	3 (7,69)	0,5441	
Hypertension artérielle, n (%)	11 (55)	20 (51,28)	0,7866	
Cardiomyopathie ischémique, n (%)	5 (25)	3 (7,69)	0,106	
Fibrillation auriculaire, n (%)	3 (15)	2 (5,13)	0,3246	
Maladie thromboembolique veineuse, n (%)	0 (0)	3 (7,69)	0,5441	
Accident vasculaire cérébral, n (%)	1 (5)	3 (7,69)	0,9999	
Asthme, n (%)	1 (5)	9 (23,08)	0,1412	
Bronchopneumopathie chronique obstructive, n (%)	0 (0)	3 (7,69)	0,5441	
Syndrome d'apnée du sommeil, n (%)	1 (5)	8 (20,51)	0,148	
Insuffisance rénale chronique, n (%)	0 (0)	4 (10,26)	0,3491	
Diabète de type 2, n (%)	9 (45)	14 (35,9)	0,4974	
Dyslipidémie, n (%)	12 (60)	12 (30,77)	0,0305	
Obésité, n (%)	11 (55)	22 (56,41)	0,9177	
Corticothérapie, n (%)	0 (0)	3 (7,69)	0,5441	
Cancer, n (%)	Rémission	0 (0)	6 (15,38)	0,0867
	Actif	0 (0)	6 (15,38)	0,0867
Retard mental, n (%)	0 (0)	3 (7,69)	0,5441	
Trouble malformatif, n (%)	0 (0)	2 (5,13)	0,5441	

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence aux seins des deux populations, en dehors de l'antécédent de dyslipidémie, présentant une différence statistiquement significative ($p < 0.05$, OR 3.375 [1,117 - 9,624]), les deux populations étaient comparables.

L'imagerie diagnostique était similaire avec une médiane d'atteinte à 50 % pour la première et deuxième vague (50 - 50 et 25 - 75), avec 2 patients présentant une embolie pulmonaire (EP) pour la première vague (10 %) et 2 patients pour la deuxième vague (5.13 %) (tableau 3). Un foyer de pneumonie était retrouvé lors de la première vague (5 %) ainsi que lors de la deuxième vague (2.56 %).

Les deux populations étaient comparables sur le plan de l'atteinte et des complications initiales due à la COVID-19 (pourcentage d'atteinte de *crazy paving* ou de verre dépoli, présence d'embolie pulmonaire et/ou présence d'un foyer pulmonaire associé).

Tableau 3 : Comparaison des lésions scannographies misent en évidence lors de l'imagerie réalisée par tomodensitométrie initiale.

	Vague 1 (n = 20)	Vague 2 (n = 39)	p
Pourcentage atteinte, médiane (quartiles)	50 (50 - 50)	50 (25 - 75)	0,9938
EP, n (%)	2 (10)	2 (5,13)	0,5984
Foyer, n (%)	1 (5)	1 (2,56)	0,9999

2. Ventilation mécanique et critère de jugement principal

Sur le plan de la VM, 31 patients étaient ventilés au total sur les deux vagues, 15 lors de la première (75 %) et 16 lors de la deuxième (41.03 %) avec une différence statistiquement significative ($p = 0.0134$) et un OR de 4.313 (1.349 - 12.84) (tableau 4). Les durées médianes de VM étaient respectivement de 13 jours pour la première vague (9 - 13) et 16.5 jours pour la deuxième vague (8.25 - 26.75), sans différence statistiquement significatives objectivée ($p = 0,8224$) (tableau 4).

Tableau 4 : Nombre de patients ventilés et durée de ventilation mécanique.

	Vague 1 (n = 20)	Vague 2 (n = 39)	p	OR [IC]
Ventilés, n (%)	15 (75)	16 (41,03)	0,0134	4,313 [1,349 - 12,84]
Durée de VM, médiane (quartiles)	13 (9 - 21)	16,5 (8,25 - 26,75)	0,8224	n/a

La part de patients bénéficiant d'un DV était statistiquement similaire entre les deux vagues, soit 11 (73.33 %) pour la première et 14 (87.50 %) pour la deuxième.

Sur la deuxième vague, il y a eu plus de DV avec une moyenne à 5.75 ± 4.9 [0 - 16] versus 2.8 ± 2.2 [0 - 6] pour la première avec un OR à $2,95 \pm 1,386$ mais l'intervalle de confiance comprend 1 ([0,115 - 5,785]) donc cela ne se vérifie pas statistiquement.

Neuf PAVM (56.25 %) sont retrouvées lors de la deuxième vague versus 4 évènements (26.67 %) pour la première ($p = 0.1923$, OR [IC] = $0,2828$ [0,07647 - 1,45]), sans différence statistiquement significatives objectivée (tableau 5).

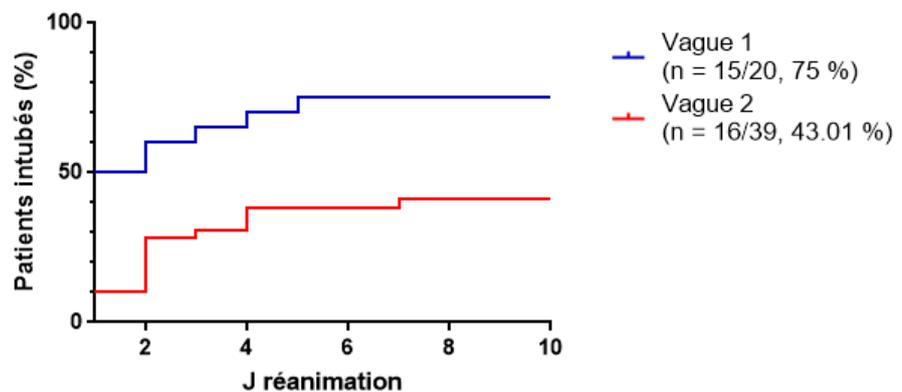
Tableau 5 : PAVM et DV lors de la ventilation mécanique.

	Vague 1 (n = 15)	Vague 2 (n = 16)	p	OR [IC]
PAVM, n (%)	4 [26,67%]	9 [56,25%]	0,1923	0,2828 [0,07647 - 1,45]
DV, n (%)	11 [73,33%]	14 [87,50%]	0,5872	0,3929 [0,06734 - 2,127]
Nombre de DV, n (écart-type) [min-max]	2.8 ± 2.2 [0 - 6]	5.75 ± 4.9 [0 - 16]	0,0419	$2,95 \pm 1,386$ [0,115 - 5,785]

La courbe de Kaplan-Meier (courbe 1) met en évidence une intubation plus précoce lors de la première vague avec 50 % de patients intubés dès J1 de prise en charge ($p = 0,0029$, Hazard Ratio à 3,815 [1,579 - 9,215]).

Courbe 1 : Courbe de Kaplan-Meier sur le risque d'intubation durant le séjour en réanimation jusqu'à J10 de prise en charge.

Courbe de survie : Risque d'intubation durant le séjour en réanimation



3. Oxygénothérapie à haut débit

Parmi les patients ventilés, la durée d'OHD avant intubation était plus importante pour la deuxième vague avec une moyenne de 2.06 ± 1.88 jours [0 - 7] par rapport à la première vague où la moyenne était de $0,73 \pm 1,438$ jours [0 - 4], avec un OR de 1 mais l'intervalle de confiance comprenant 1 ([0 ; 2], $p = 0,0052$), donc ne se vérifiant pas statistiquement (tableau 5).

Parmi les patients non ventilés, la durée d'OHD totale était plus importante sur la deuxième vague avec une moyenne de 7.13 ± 4.06 jours [3 - 16] contre 4 ± 3 jours [0 - 7] pour la première. Cependant, ce n'est pas statistiquement significatif ($p = 0.1172$) (tableau 5).

Tableau 5 : Comparaison des durées d'OHD chez les patients ventilés et non ventilés durant les deux vagues.

		Vague 1	Vague 2	p	OR [IC]
Patients ventilés n = 31	Durée OHD avant intubation, n (écart-type) [min-max]	0,73 ± 1,43 [0 - 4]	2.06 ± 1.88 [0 - 7]	0,0052	1 [0 - 2]
Patients non ventilés n = 28	Durée OHD totale, n (écart-type) [min-max]	4 ± 3 [0 - 7]	7.13 ± 4.06 [3 - 16]	0,1172	n/a

4. Durée d'hospitalisation en réanimation et mortalité à J28

La durée de séjour en réanimation était plus importante lors de la première vague avec respectivement une moyenne 21.5 ± 23.05 jours [1 - 83] pour la première vague et 14.56 ± 11.7 jours [4 - 51] pour la deuxième ($p = 0.3702$). Néanmoins, les tests statistiques ne retrouvent pas de différence significative.

Sur une analyse en sous-groupe, les malades ventilés avaient une durée moyenne de séjour en réanimation plus importante lors de la deuxième vague avec une moyenne à 37.06 ± 28.45 jours [11 - 106] contre 26.93 ± 24.34 jours [1 - 83], sans signification statistique ($p = 0,2943$). Pour les malades non ventilés, la tendance était la même avec 5.2 ± 2.59 jours [3 - 8] pour la vague initiale et 20.17 ± 19.29 jours [7 - 90] pour la suivante avec une différence statistique significative ($p < 0,0001$, OR [IC] à 9 [4 - 18]).

La mortalité à J28 tous patients confondus était moins importante lors de la première vague avec 3 décès, soit 15 % pour la première vague et 8 décès, soit 20.51 % pour la deuxième vague. Cela ne se vérifie pas statistiquement (tableau 6).

Tableau 6 : Durée de séjour en réanimation et nombre de décès à J28.

		Vague 1	Vague 2	p	OR [IC]
Durée de séjour en réanimation, n (écart-type) [min-max]	Total	21.5 ± 23.05 [1 - 83]	14.56 ± 11.7 [4 - 51]	0,3702	n/a
	Patients ventilés	26.93 ± 24.34 [1 - 83]	37.06 ± 28.45 [11 - 106]	0,2943	n/a
	Patients non ventilés	5.2 ± 2.59 [3 - 8]	20.17 ± 19.29 [7 - 90]	0,0001	9 [4 - 18]
Mortalité à J28 totale, n (%)		3 (15)	8 (20,51)	0,6068	n/a

Discussion

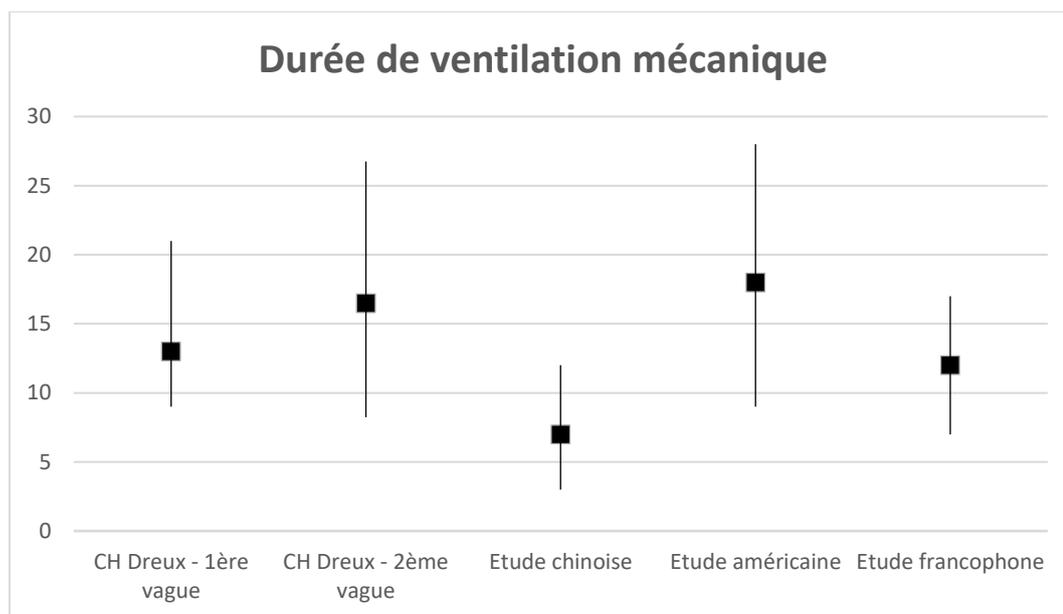
Le recours à la ventilation mécanique est un traitement fréquent voir systématique durant la prise en charge des SDRA sévère. Le traitement du SDRA sévère durant le SARS-CoV-2 a différé des habitudes de réanimation avec l'utilisation de l'OHD dès la première vague (malgré des débits diminués) grâce à la tolérance clinique des patients à l'hypoxie. Les paramètres de l'OHD et le recours à la VM ont également changé entre la première et la deuxième vague grâce à l'évolution dans la connaissance de la COVID-19.

Dans notre étude la durée de VM entre les deux vagues n'est statistiquement pas significative ($p = 0,8224$), néanmoins, cette durée diffère de 3.5 jours (13 jours pour la première vague [9 - 13] et 16.5 jours pour la deuxième vague [8.25 - 26.75]).

Dans les études chinoises,³⁴ la durée de VM lors des prises en charge début 2020 est de 7 jours [3 - 12]. Cette différence peut s'expliquer par un taux de décès toute cause confondue plus important (39 % en Chine, 15 % aux Etats-Unis et 32 % dans le monde), des disparités plus importantes entre les hôpitaux chinois et les décès étaient précoces compte-tenu de la

méconnaissance de la maladie.³⁵ Les études, américaine³⁶ et francophone,⁷ réalisées lors de la première vague sont plus proches avec respectivement une durée de 18 [9 - 28] et 12 [7 - 17] jours (graphique 1).

Graphique 1 : Comparaison de la durée de ventilation mécanique du CH de Dreux avec les études chinoise, américaine et francophone.



Les principales différences entre les deux vagues sont le type de population admis en réanimation, l'utilisation de l'OHD à plus haut débit lors de la deuxième vague et l'utilisation de la Dexaméthasone. Sachant que l'Hydroxychloroquine n'a pas fait preuve de son efficacité,^{27,28} il n'est pas concluant de considérer que l'arrêt de son utilisation peut influencer la durée de VM entre la première et la deuxième vague.

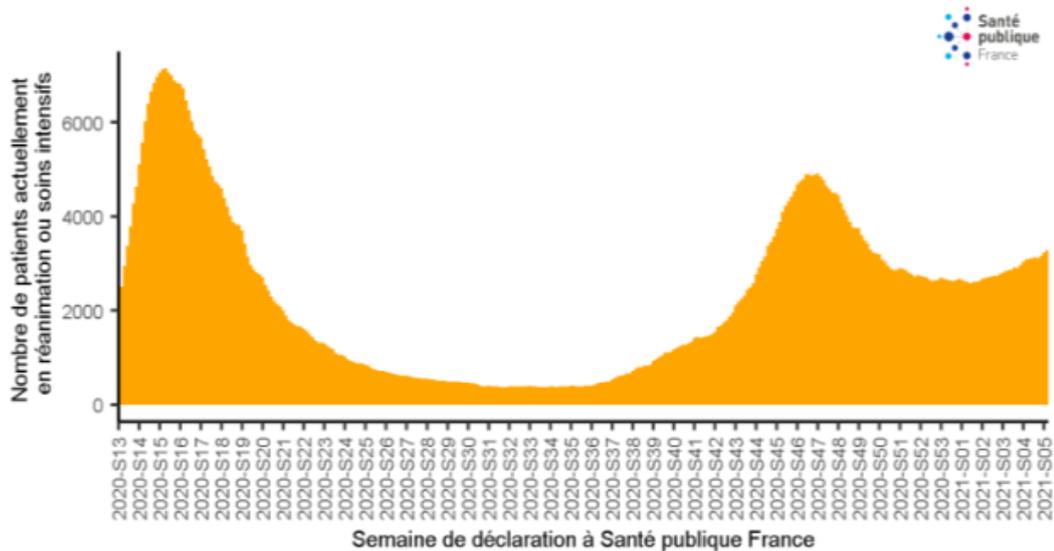
Sur le plan de la démographie, la population rejoint celle de l'étude de COVID-ICU⁷ avec une médiane d'âge de 63 ans pour COVID-ICU contre 66.5 et 71

ans pour la première et deuxième vague, et des facteurs de risque de développer une forme grave nécessitant une hospitalisation en réanimation ou une ventilation mécanique similaire à savoir, une hypertension artérielle traitée (48 % pour COVID-ICU et 55 % pour la première et 51.8 % pour la deuxième) et un diabète préexistant (28 % pour COVID-ICU et 45 % pour la première vague et 35.9 % pour la deuxième).

Notons néanmoins une surreprésentation des insuffisances rénales, BPCO, asthme ou cancer dans la cohorte des patients de la deuxième vague de notre étude, absentes lors de la première vague. L'âge est plus avancé chez les patients de la deuxième vague avec une médiane à 66,5 ans (55,25 - 73,75) pour la première vague versus 71 ans (55 - 76) pour la deuxième, même si cela n'est pas statistiquement significatif ($p = 0,6036$). Cela pourrait tout de même expliquer une durée de VM plus importante lors de la deuxième vague avec des difficultés de sevrage ventilatoire.

La durée de séjour est aussi un indicateur du « turn over » des patients de réanimation. Celle-ci est supérieure lors de la première vague avec une durée moyenne de 21.5 ± 23.05 jours [1 - 83] contre 14.56 ± 11.7 jours [4 - 51] pour la deuxième même si cela n'est pas statistiquement significatif ($p = 0,3702$). Ce « turn over », un pic de deuxième vague plus étalé dans le temps ainsi que l'augmentation du capacitaire de lit de soins intensifs, a probablement eu un impact sur la capacité d'accueil des patients infectés par le SARS-CoV-2 (graphique 2) permettant d'élargir les critères d'admissibilité en réanimation et donc de recevoir des patients atteints de plus nombreuses comorbidités.

Graphique 2 : Nombre de cas de COVID-19 en services de réanimation, selon le jour de déclaration, depuis le 19 mars 2020 (données au 02 février 2021 de Santé publique France).



Les modalités d'utilisation de l'OHD étaient très différentes entre la première et la deuxième vague. Le débit d'OHD était limité à 30 L/min lors de la première vague devant un risque supposé d'aérosolisation. Ce risque étant infirmé la suite, l'OHD était utilisée lors de la deuxième vague à débit maximum, soit 60 L/min.⁹ Il est possible que l'utilisation de l'OHD à un débit plus important que lors de la première vague ait pu retarder la mise sous ventilation mécanique voir l'éviter,^{10,37} permettant ainsi une correction de l'hypoxémie sans les désagréments connus de la VM dans le SDRA comme par exemple le collapsus de re-ventilation, le SDRA lésionnel induit par la VM, le recours aux amines et les complications de la sédation, de la curarisation sur le pronostic fonctionnel des patients. L'utilisation de l'OHD dans les détresses respiratoires aiguës hypoxémiques (toutes causes confondues) est décrite comme retardant le recours à la VM dans certaines méta-analyses³⁸ tandis que d'autres l'infirmement.³⁹ Dans le cadre du SDRA de la COVID-19, selon l'étude

de Demoule et al.,⁴⁰ l'utilisation de l'OHD a retardé le recours à la VM chez les patients ayant reçu de l'OHD auparavant (55 % de VM versus 72 % chez les malades sans OHD, $p < 0.0001$).

L'amélioration des connaissances sur le SARS-CoV-2 et la COVID-19 ont également permis une amélioration des pratiques, notamment au niveau de la tolérance des hypoxémies. En effet, les « hypoxémies heureuses »,⁴¹ en l'absence d'encéphalopathie majeure, de signe de détresse respiratoire ou d'autre défaillance d'organe, sont plus facilement tolérées par les équipes soignantes lors de la deuxième vague, retardant ainsi le recours à la VM, résultat que nous retrouvons également dans notre étude (courbe 1). Dans la population de la deuxième vague, les patients sont alors probablement plus graves sur le plan respiratoire lors de l'intubation comparativement à la première vague, ce qui peut expliquer la durée de VM plus longue lors de la deuxième vague, ainsi que la surmortalité bien que non significative dans le groupe deuxième vague.

L'autre différence majeure entre la première et deuxième vague est l'administration de Dexaméthasone selon le protocole RECOVERY. Selon l'étude CoDEX⁴² qui analyse l'effet de la Dexaméthasone chez les patients atteints de SARS-CoV-2, il existe un bénéfice de celui-ci sur le risque de recourir à une VM (6.6 jours sans VM dans le groupe Dexaméthasone pendant les 28 premiers jours contre 4 jours sans VM dans le groupe contrôle avec un RR à 2.26). La mortalité toutes causes confondues à J28 était inchangée dans cette étude alors qu'elle est diminuée dans l'étude RECOVERY¹⁴ (RR à 0.83).

Durant la deuxième vague, moins de malade sont ventilés. 15 malades étaient intubés ventilés lors de la première vague (75 %) versus 16 lors de la deuxième (41.03 %) avec un OR de 4.313 (1.349 - 12.84). Cela peut s'expliquer par la différence des thérapeutiques comme décrit précédemment, notamment l'utilisation optimisée de l'OHD associée à la corticothérapie systémique.

En effet, dans le cadre de l'OHD, plus le débit est augmenté et plus l'effet PEP produit (lors de la fermeture buccale) est important, permettant un recrutement plus important (PEP à 1.52 ± 0.7 , 2.21 ± 0.8 , et 3.1 ± 1.2 cmH₂O à respectivement 40, 50, and 60 L/min).³⁷ L'expérience acquise lors de la première vague concernant les « hypoxémies heureuses » a probablement également influencé le délai de mise sous ventilation mécanique, plus tardif lors de la deuxième vague plutôt déterminé par des critères cliniques d'hyperpnée et de tachypnée. En effet, une différence statistique bien que non significative ($p = 0,0052$, IC = [0 - 2]) concernant la durée d'OHD avant mise sous VM est objectivée dans notre étude. La moyenne de durée d'OHD avant VM pour la première vague est de $0,73 \pm 1,438$ jours [0 - 4] versus 2.06 ± 1.88 jours [0 - 7] pour la deuxième.

Par ailleurs, notre étude objective également une différence bien que non statistiquement significative ($p = 0.1923$, OR [IC] = 0,2828 [0,07647 - 1,45]), concernant les PAVM dans les deux groupes. Le taux de PAVM est plus important lors de la deuxième vague avec 9 PAVM, soit 56.25 % patients

touchés versus 4 PAVM, soit 26.67 % patients touchés. L'utilisation de la Dexaméthasone n'a pas été définie comme un surrisque de PAVM ou de septicémie lors d'étude préalable.⁴³

Le nombre de séances de DV par patient était plus important pour la deuxième vague même si statistiquement non significatif. L'augmentation du nombre de PAVM pourrait être une explication. Les comorbidités plus graves, dont des pathologies respiratoires chroniques des malades de la deuxième vague, pourraient aussi expliquer cette différence du nombre de DV.

La mortalité à J28 était de 15 % pour la première vague et de 20.51 % pour la deuxième vague. Cette différence entre les deux groupes s'explique aussi par le nombre de complication notamment PAVM associées, les caractéristiques démographiques et la mise en place de limitation et arrêt des thérapeutiques actives, plus présentes lors de la deuxième vague compte tenu des comorbidités des patients. D'autres comorbidités non étudiées pourraient avoir un effet sur cette mortalité. La mortalité au CH de Dreux est néanmoins moins importante que la mortalité nationale de 31 %.^{1,7} Cela peut s'expliquer par exemple par l'absence d'ECMO sur le site de Dreux, pourtant utilisée chez les patients les plus graves avec un SDRA sévère réfractaires, et donc plus à risque de décéder. De même, certains patients immunodéprimés ou nécessitant des prises en charges spécifiques ont été exclus de notre étude car transféré rapidement dans leur centre de référence.

La durée de séjour en réanimation était plus importante lors de la première vague (moyenne de 21.5 ± 23.05 jours [1 - 83] tout malade confondu pour la première vague versus 14.56 ± 11.7 jours [4 - 51] lors de la deuxième, $p = 0,3702$). L'analyse en sous-groupe retrouve une différence non significative de durée de séjour avec une durée plus importante parmi les patients ventilés lors de la deuxième vague (26.93 ± 24.34 jours [1 - 83] contre 37.06 ± 28.45 jours [11 - 106], $p = 0.2943$). Pour l'OHD nous observons la même tendance (5.2 ± 2.59 jours [3 - 8] contre 20.17 ± 19.29 jours [7 - 90], $p < 0,0001$, OR [IC] à 9 [4 - 18]) ce qui semble cohérent avec le fait que les patients étaient moins ventilés lors de la deuxième vague (41.03 % de malades ventilés pour la première versus 75 %). La durée d'OHD comme vu précédemment était plus longue sur la deuxième vague.

La principale limite de cette étude est le faible échantillon de patients (59 au total retenus), ne permettant pas de mettre en évidence de différences significatives. Cette faiblesse met en évidence tout de même des différences qui pourraient être objectivée avec un effectif plus grand. Il y a aussi un biais de recrutement, notamment pour les patients bénéficiant de l'ECMO qui n'ont pas été retenus dans cette étude car transférés dans d'autres centres et les exclusions de patients pour données manquantes. Les patients transférés dans les autres centres hospitaliers n'étaient pas pris en compte dans cette étude. De plus, le design rétrospectif diminue la validité interne par définition. Malgré peu de résultats statistiquement significatifs, dû en partie à un manque de puissance, le point fort de cette étude est qu'elle est à ce jour, la seule à

s'intéresser à la durée de ventilation mécanique sur deux vagues différentes de COVID-19.

Il nous semble qu'une étude, non pas selon les vagues, mais selon les variants, comme le variant dit « anglais »⁴⁴, serait intéressante. En effet, ayant des caractéristiques virologiques différentes avec des degrés de transmissibilité plus importante pour certains, définir au mieux les techniques de prises en charge globales voir déterminer un pronostic précoce serait des plus utiles. Dans l'attente d'un traitement efficace contre le SARS-CoV-2, la comparaison selon ces variants des durées et modalités de VM, des thérapeutiques annexes autres que la Dexaméthasone et l'OHD, de mortalité et de durée moyenne de séjour pourraient permettre de mettre en évidence d'autre thérapeutique pouvant influencer le pronostic de nos patients.

L'année 2021 étant l'année de la vaccination contre la COVID-19, une étude pour évaluer une corrélation entre l'effet de la vaccination et la durée de VM pourrait être intéressante, ainsi qu'une étude comparative sur le profil des patients atteint du COVID des vagues avant la vaccination versus les patients hospitalisé après le début de la vaccination (nombre de dose, âge, temps après la dernière dose, etc...).

Conclusion

Notre étude n'a pas pu démontrer l'influence des modifications de traitement entre les deux vagues sur la durée de ventilation mécanique chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Cependant, l'utilisation de l'OHD à débit maximal, la Dexaméthasone et l'intubation plus tardive des patients ont permis la diminution du nombre de malades ventilés et de la durée de séjour en réanimation.

Références

1. SI-VIC (Système d'information pour le suivi des victimes). « Point épidémiologique COVID-19 / Situation au 04 février 2021 ». <https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/317062/2910535>.
2. Ganyani T, Kremer C, Chen D, Torneri A, Faes C, Wallinga J, et al. Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Euro Surveill.* avr 2020;25(17). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000257>.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* [Internet]. 25 août 2020 [cité 7 oct 2021];324(8):782-93. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
4. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* mai 2020;46(5):854-87. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06022-5>.
5. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 20 juin 2012;307(23):2526-33. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
6. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* oct 2020;180(10):1-11. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.3539>.
7. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* janv 2021;47(1):60-73. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06294-x>.
8. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2, Version 4 du 07/04/2020. https://www.srlf.org/wp-content/uploads/2020/04/RFE-COVID_V4.pdf.
9. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *European Respiratory Journal* [Internet]. 1 mai 2020 [cité 27 juill 2021];55(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00892-2020>.
10. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, et al. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Can J Anaesth.* 15 juin 2020;1-32. <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01740-2>.
11. Ziehr DR, Alladina J, Petri CR, Maley JH, Moskowitz A, Medoff BD, et al. Respiratory Pathophysiology of Mechanically Ventilated Patients with COVID-19: A Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 juin 2020;201(12):1560-4. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-1163LE>.
12. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA.* 9 juin 2020;323(22):2329-30. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825>.
13. Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1099-102. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2>.

14. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, ARDS Clinical Trials Network. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 nov 2005;172(10):1241-5. <https://doi.org/10.1164/rccm.200501-048CP>.
15. Boyadjiev I, Albanèse J. [Sedation an acute respiratory distress syndrome]. *Ann Fr Anesth Reanim.* août 2008;27(7-8):604-10. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2008.04.013>.
16. Gainnier M, Roch A, Forel J-M, Thirion X, Arnal J-M, Donati S, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* janv 2004;32(1):113-9. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000104114.72614.BC>.
17. Forel J-M, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache J-L, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* nov 2006;34(11):2749-57. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000239435.87433.0D>.
18. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 6 juin 2013;368(23):2159-68. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1214103>.
19. Jolliet P, Bulpa P, Chevolet JC. [Ventilation in the prone position in acute respiratory distress syndrome (ARDS)]. *Schweiz Med Wochenschr.* 18 mai 1996;126(20):879-92.
20. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2006;173(11):1233-9. <https://doi.org/10.1164/rccm.200503-353OC>.
21. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med.* août 2021;9(8):851-62. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00096-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00096-5).
22. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 24 mai 2018;378(21):1965-75. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800385>.
23. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *The Lancet Respiratory Medicine.* 1 déc 2020;8(12):1201-8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30370-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30370-2).
24. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Critical Care.* 19 juin 2020;24(1):364. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03000-7>.
25. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* juill 2020;56(1):105949. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
26. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, et al (2003) 1. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases - *The Lancet Infectious Diseases* [Internet]. [cité 9 oct 2021]. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(03\)00806-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(03)00806-5).
27. Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, Kamal A, Beshir H, Moursi A, et al. A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. *Sci Rep.* 17 déc 2020;10(1):22139. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77748-x>.

28. Fiolet T, Guihur A, Rebeaud ME, Mulot M, Peiffer-Smadja N, Mahamat-Saleh Y. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* janv 2021;27(1):19-27. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.08.022>.
29. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 févr 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>.
30. Corral-Gudino L, Bahamonde A, Arnaiz-Revillas F, Gómez-Barquero J, Abadía-Otero J, García-Ibarbia C, et al. Methylprednisolone in adults hospitalized with COVID-19 pneumonia. *Wien Klin Wochenschr.* 1 avr 2021;133(7):303-11. <https://doi.org/10.1007/s00508-020-01805-8>.
31. Hermine O, Mariette X, Tharaux P-L, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P, et al. Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine.* 1 janv 2021;181(1):32-40. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6820>.
32. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine.* 1 janv 2021;181(1):24-31. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6615>.
33. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. *New England Journal of Medicine [Internet].* 21 oct 2020 [cité 9 oct 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2028836>. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028836>.
34. Xie J, Wu W, Li S, Hu Y, Hu M, Li J, et al. Clinical characteristics and outcomes of critically ill patients with novel coronavirus infectious disease (COVID-19) in China: a retrospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 20 août 2020;1-10. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06211-2>.
35. Qian Z, Lu S, Luo X, Chen Y, Liu L. Mortality and Clinical Interventions in Critically ill Patient With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 23 juill 2021;8:635560. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.635560>.
36. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet.* 6 juin 2020;395(10239):1763-70. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31189-2).
37. Nishimura M. High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *Journal of Intensive Care.* 31 mars 2015;3(1):15. <https://doi.org/10.1186/s40560-015-0084-5>.
38. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* mai 2019;45(5):563-72. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05590-5>.
39. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med.* 4 juin 2015;372(23):2185-96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503326>.
40. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oct 2020;202(7):1039-42. <https://doi.org/10.1164/rccm.202005-2007LE>.

41. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of « happy » hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 28 juill 2020;21(1):198. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>.
42. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 6 oct 2020;324(13):1307-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
43. Gragueb-Chatti I, Lopez A, Hamidi D, Guervilly C, Loundou A, Daviet F, et al. Impact of dexamethasone on the incidence of ventilator-associated pneumonia and blood stream infections in COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation: a multicenter retrospective study. *Ann Intensive Care.* 31 mai 2021;11(1):87. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00876-8>.
44. Zhao S, Lou J, Cao L, Zheng H, Chong MKC, Chen Z, et al. Quantifying the transmission advantage associated with N501Y substitution of SARS-CoV-2 in the UK: an early data-driven analysis. *J Travel Med.* 28 janv 2021;28(2):taab011. <https://doi.org/10.1093/jtm/taab011>.

Vu le directeur de thèse, le 11/10/2021

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, loopy initial 'S' followed by a few smaller, less distinct strokes.

Vu, le Doyen de la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le