



HAL
open science

Etat des lieux de la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints ou fortement suspectés d'une infection au SARS-CoV-2 hospitalisés en services de réanimation et pneumologie soins intensifs au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon pendant la 1ère vague épidémique

Abderrahim Mekrache

► **To cite this version:**

Abderrahim Mekrache. Etat des lieux de la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints ou fortement suspectés d'une infection au SARS-CoV-2 hospitalisés en services de réanimation et pneumologie soins intensifs au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon pendant la 1ère vague épidémique. Sciences pharmaceutiques. 2020. hal-03298188

HAL Id: hal-03298188

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298188v1>

Submitted on 18 Dec 2023

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2020

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE
du DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
de PHARMACIE

Soutenu devant le Jury Interrégional
Le 10 décembre 2020

par Abderrahim MEKRACHE
né le 25/02/1991

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE
pour le DIPLOME D'ETAT
de DOCTEUR en PHARMACIE

Etat des lieux de la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints ou fortement suspectés d'une infection au SARS-CoV-2 hospitalisés en services de réanimation et pneumologie soins intensifs au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon pendant la 1^{ère} vague épidémique

Membres du Jury

Président : Professeur Béatrice DEMORE, Pharmacien, CHU Nancy

Juges : Docteur Lucie VADOT, Pharmacien, CHU Dijon, Directeur
Docteur Charlotte MALBRANCHE, Pharmacien, CHU Dijon
Docteur Sébastien MIREK, Médecin réanimateur, CHU Dijon
Professeur Mathieu BOULIN, Pharmacien, CHU Dijon

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2019-2020**

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication

Innovation pédagogique

Référente ADE

Référente dotation sur projet (DSP)

Référent vie associative

Aline BONTEMPS

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Marie-Paule SAUDER

Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine

Filière Industrie

Filière Hôpital

Pharma Plus ENSIC

Pharma Plus ENSAIA

Pharma Plus ENSGSI

Cellule de Formation Continue et Individuelle

Commission d'agrément des maîtres de stage

ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Luc FERRARI

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Philippe MAINCENT

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section
CNU

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Xavier BELLANGER ^H	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT ^H	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND ^H	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN ^H	86	Chimie thérapeutique
Cédric BOURA ^H	86	Physiologie
Sandrine CAPIZZI	87	Parasitologie
Antoine CAROF	85	Informatique
Sébastien DADE	85	Bio-informatique

Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Natacha DREUMONT ^H	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY ^H	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS ^H	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER ^H	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD ^H	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT ^H	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

Section
CNU *

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN ^H	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER ^H	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Arnaud PALLOTTA	85	Bioanalyse du médicament
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL ^H	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET ^H	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ^H	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU ^H	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
------------------	----	--------------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

^H Maître de conférences titulaire HDR

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mes Directeurs de thèse,

***Madame Lucie VADOT, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre Hospitalier
Universitaire de Dijon***

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de diriger ma thèse. Je souhaite vous adresser toute ma gratitude pour votre aide, votre disponibilité et vos conseils qui ont été indispensables à la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

Et

***Madame Charlotte MALBRANCHE, Pharmacien Praticien Hospitalier, Centre
Hospitalier Universitaire de Dijon***

Pour avoir accepté la codirection de cette thèse, pour vos conseils avisés, votre esprit critique, vos remarques pertinentes et votre disponibilité, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de tout mon respect.

A mon président de jury,

***Madame Béatrice DEMORE, Professeur des Universités et Pharmacien Praticien
Hospitalier, Chef de service de la pharmacie du Centre Hospitalier Régional de
Nancy***

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie. Je tiens également à vous remercier pour l'accueil que vous m'avez fait dans votre service. Veuillez trouver l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

A mes Juges,

***M. Mathieu BOULIN, Professeur des Universités et Pharmacien Praticien
Hospitalier, Faculté de Pharmacie de Dijon et Centre Hospitalier Universitaire
de Dijon***

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour votre disponibilité et pour votre enseignement durant mon cursus universitaire, veuillez croire en ma sincère reconnaissance.

Et

***M. Sébastien MIREK, Médecin réanimateur Praticien Hospitalier, Centre
Hospitalier Universitaire de Dijon***

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury, pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour votre disponibilité, veuillez trouver ici l'expression de mes très sincères remerciements.

A mes maîtres,

Au CHRU de Nancy, pour m'avoir accueilli durant ma première année d'internat. Merci à Mme Sophie MENETRE, Mr Xavier GALLOIS, Mme Caroline LOBODA, Mr Michel PREVOT ainsi qu'à toute l'équipe.

Au CHR de Metz-Thionville, pour m'avoir accueilli et formé durant un an et demi. Merci à Mr Grégory RONDELLOT, Mme Aura KHALIFE, Mr François VANDEL et Mme Faustine CHABOD ainsi qu'à l'ensemble des équipes des secteurs de distribution et de stérilisation.

Au CH de l'Ouest Vosgien de Neufchâteau pour m'avoir accueilli et fait découvrir les préparations de chimiothérapies. Merci à Mme Claire ZEGHMOULI, Mr David ATTIVI, Mme Blandine SCHRINNER, Mr François GIBAUD et aux préparatrices en pharmacie.

Au CH La Chartreuse à Dijon pour m'avoir accueilli et fait découvrir la psychiatrie. Merci à Mme Florence BEYE, Mme Cécile ROBINEAU et aux préparateurs en pharmacie.

Au CHU de Dijon, pour m'avoir accueilli et soutenu pour la réalisation de la thèse. Merci à Mme Charlotte MALBRANCHE, Mr Charles BORDES, Mr Antoine GOUGEARD ainsi qu'à l'ensemble des équipes.

A mes amis,

Fouad, inséparables durant les 6 premières années de la faculté. Merci d'avoir rendu mes années à la faculté plus agréables. Bon courage dans la suite de ton aventure en industrie à Saint – Etienne.

Alexandre, mon binôme de promo, dans les bons moments (soccer, tacos...) et les mauvais (révision internat...). On s'est tiré vers le haut mutuellement et je te remercie d'avoir été là. Je te souhaite le meilleur dans ton labo de biologie à Perpignan.

Eric, co-interne d'exception, toujours de bonne humeur. L'internat en Lorraine a réservé de belles rencontres et tu en étais une. Je te souhaite de t'épanouir à Verdun.

Pauline, encore une co-interne d'exception, la numéro 1 des internes de la promo. Je te souhaite le meilleur au CHR-MT et j'espère qu'on restera en contact.

L'équipe de la distri de Mercy et aux PPH avec qui j'ai passé un super semestre ! Merci à Thomas, aux Julie, Claire P., Marie-Odile et au reste de l'équipe.

Mes co-internes nancéens qui ont rendu mon internat plus enrichissant. Merci à Quentin, Claire M., Charlyne, Anaïs, Justine, Fabien, Elise, Axelle et tous les autres.

Mes co-internes dijonnais que j'ai connus à la fin de mon internat et avec qui j'ai passé de bons moments, je vous remercie : Juliette, Manon, Sébastien, Steven ...

Et à ceux que j'ai oubliés.

A ma famille,

Mes parents, merci de l'éducation que vous m'avez apporté. Merci du soutien indéfectible dont vous avez fait preuve durant toutes ces années.

Hayat et Hanane, mes deux sœurs, merci de me supporter tous les jours. Merci également d'avoir participé à la finalité de ce travail, à sa relecture. Je sais que je peux compter sur vous à n'importe quel moment. Rien ne peut ébranler les liens forts qui nous unis.

A mes frères de cœur pour lesquels on a acquis le statut de famille, Victor, nous nous connaissons depuis nos 4 ans et tout de suite une amitié était née. Merci pour tous les fous rires, les matchs de foot et ta présence durant toutes ces années. Je ne peux en quelques phrases exprimer ma gratitude.

Karim, cela fait 18 ans que nous nous connaissons. Nous nous sommes rencontrés en cinquième, dans ce fameux collège Herriot, où bien des choses se sont passées. Je n'ai pas les mots pour t'exprimer ma reconnaissance de te compter parmi mes proches. Tu mérites le meilleur et sache que je serais toujours là pour t'épauler.

Florian, nous nous sommes rencontrés en quatrième et très vite une fraternité est née. Merci pour tous les moments passés, les années de foot à jouer ensemble et ton soutien durant toutes ces années d'étude. Nous n'avons pas besoin de mots pour nous comprendre. Tu as fondé une très belle famille et comme tu le sais, je serais toujours là pour vous.

Merci à tous d'être présent dans ma vie.

SOMMAIRE

SOMMAIRE	1
LISTE DES TABLEAUX	4
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES ANNEXES	6
LISTE DES ABREVIATIONS	7
INTRODUCTION	9
PARTIE I : GENERALITES	11
CHAPITRE 1 : INFECTION AU CORONAVIRUS SARS-COV-2	11
1. Présentation du SARS-CoV-2	11
2. Transmissions	11
2.1. Transmission interhumaine	12
2.2. Transmission indirecte via des surfaces contaminées et des aérosols	12
2.3. Transmission d'homme à animal	12
3. Formes cliniques d'infections à SARS-CoV-2.....	13
4. Epidémiologie.....	14
4.1. Chiffres de la pandémie mondiale	14
4.2. Chiffres de la pandémie en France.....	14
4.3. Chiffre de la pandémie en Bourgogne Franche-Comté	14
5. Diagnostic du SARS-CoV-2.....	15
5.1. Diagnostic microbiologique du SARS-CoV-2	15
5.1.1. Tests virologiques PCR	15
5.1.2. Tests sérologiques	16
5.2. Diagnostic par imagerie médicale.....	16
6. Traitements et prévention du SARS-CoV-2	17
6.1. Traitement	17
6.2. Essais cliniques en cours.....	18
6.3. Prévention du SARS-CoV-2.....	20
CHAPITRE 2 : GESTION DE LA CRISE.....	21
1. Au niveau national.....	21

1.1. Mesures générales	21
1.2. Mesures concernant les activités pharmaceutiques.....	25
2. Au niveau du Groupement Hospitalier de Territoire 21-52 et du CHU de Dijon.....	26
2.1. Mesures générales	27
2.1.1. Plan blanc.....	27
2.1.2. Cellule de crise et cellule de communication.....	28
2.1.3. Gestes barrières et Equipements de Protection Individuelle.....	30
2.1.4. Evolution du schéma capacitaire et gestion des flux de patients	30
2.1.5. Soutien psychologique	32
2.2. Mesures concernant les activités pharmaceutiques.....	33
2.2.1. Réaménagement des locaux et des zones de travail	33
2.2.2. Sécurisation de la plateforme de stockage	33
2.2.3. Modifications des activités pharmaceutiques	33
2.2.4. Continuité de l'activité pharmaceutique	35
2.2.5. Collaboration étroite avec les PUI des autres établissements de santé.....	35
2.2.6. Collaboration étroite avec les services de réanimation.....	35
PARTIE II : ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE AU CHU DE DIJON DES PATIENTS ADULTES ATTEINTS OU FORTEMENT SUSPECTES DU SARS- COV-2 HOSPITALISES EN SERVICES DE REANIMATION ET SOINS INTENSIFS DE PNEUMOLOGIE	37
1. RATIONNEL	37
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	38
3. MATERIEL ET METHODES.....	38
3.1. Cadre et type d'étude.....	38
3.2. Caractéristiques initiales des patients	38
3.3. Critères d'évaluation	39
3.3.1. Séjours et devenir du patient.....	39
3.3.2. Prise en charge respiratoire	39
3.3.3. Prise en charge médicamenteuse	39
3.3.4. Evolution des consommations de médicaments critiques.....	40
3.3.4.1. Comparaison aux consommations hors période de crise.....	40
3.3.4.2. Evolution des consommations au cours de la période d'étude.....	40

3.4. Méthode statistique.....	41
4. RESULTATS.....	41
4.1. Caractéristiques initiales des patients.....	41
4.2. Critères d'évaluation.....	43
4.2.1. Séjours et devenir du patient.....	43
4.2.2. Prise en charge respiratoire la plus invasive.....	44
4.2.3. Prise en charge médicamenteuse	44
4.2.3.1. Curares et sédatifs devenus étiquetés critiques durant la crise	44
4.2.3.2. Autres thérapies utilisées.....	45
4.2.4. Evolution des consommations de médicaments critiques	46
4.2.4.1. Comparaison aux consommations hors période de crise	46
4.2.4.2. Evolution des consommations au cours de la période d'étude	47
5. DISCUSSION.....	48
CONCLUSION	57
BIBLIOGRAPHIE.....	58

Liste des tableaux

Tableau I : Signes et symptômes du SARS-CoV-2 chez l'adulte.	13
Tableau II : Nombre de décès par région en France au 23 août 2020.	15
Tableau III : Caractéristiques initiales des patients atteints du SARS-CoV-2 admis en réanimation et en pneumologie SI au CHU de Dijon.	42
Tableau IV : Critères d'évaluation liés aux séjours et devenir du patient.	43
Tableau V : Prise en charge respiratoire des patients atteints du SARS-CoV-2 au CHU de Dijon.	44
Tableau VI : Curares et sédatifs étiquetés critiques prescrits chez les patients atteints du SARS-CoV-2.	45
Tableau VII : Prescriptions des autres thérapies chez les patients atteints du SARS-CoV-2.	46
Tableau VIII : Consommation des spécialités étiquetées critiques au CHU de Dijon durant les périodes de mars à mai 2019 et 2020, exprimées en flacons.	47
Tableau IX : Comparaison des doses reçues en médicaments critiques au cours des deux périodes étudiées.	48

Liste des figures

Figure 1 : Schéma 3D simplifié du coronavirus SARS-CoV-2	11
Figure 2 : Nombre cumulé de personnes décédées pour SARS-CoV-2 depuis le 1 ^{er} mars 2020	14
Figure 3 : Prélèvement de sécrétions nasopharyngées à l'aide d'un écouvillon nasopharyngé	16
Figure 4: Exemple de campagne de prévention en France contre le SARS-CoV-2	21
Figure 5 : Module « Coronavirus » du site intranet du CHU de Dijon.....	29
Figure 6 : Schéma capacitaire du CHU de Dijon.....	31

Liste des annexes

Annexe 1 : Attestation de déplacement dérogatoire lors du 1 ^{er} confinement.....	65
Annexe 2 : Flash activité du 12 avril 2020	66
Annexe 3 : Formulation solution hydro-alcoolique de l'OMS	69
Annexe 4 : Grille de recueil.....	70

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSES	Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS	Agence Régionale de Santé
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CCS	Centre de Crise Sanitaire
CH	Centre Hospitalier
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CORRUSS	Centre Opérationnel de Réception et de Régulation des Urgences Sanitaires et Sociales
DGS	Direction Générale de la Santé
DPI	Dossier Patient Informatisé
DV	Décubitus Ventral
ECMO	Oxygénation par Membrane ExtraCorporelle
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
ELISA	Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay
EPI	Equipements de Protection Individuelle
GHT	Groupement Hospitalier de Territoire
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
MARS	Message d'Alerte Rapide Sanitaire
NRBC	Nucléaires, Radiologiques, Biologiques, Chimiques
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ORSAN	Organisation de la Réponse du système de SANTé
ORASAN REB	Organisation de la Réponse du système de SANTé Risque Epidémique et Biologique connu ou émergent
PCR	Réaction en Chaîne par Polymérase
PUI	Pharmacie à Usage Intérieur
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAMU	Service d'Aide Médicale Urgente
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SHA	Solution Hydro-Alcoolique
SI	Soins Intensifs
SFAR	Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SRLF	Société de Réanimation de Langue Française
SSR	Soins de Suite et de Réadaptation

UHCD	Unité d'Hospitalisation de Courte Durée
VI	Ventilation Invasive
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VNI	Ventilation Non Invasive

Introduction

Les coronavirus constituent une famille de virus dont certains peuvent infecter les humains, entraînant le plus souvent des symptômes bénins de type rhume (1). Néanmoins, trois épidémies mortelles sont déjà survenues au XXI^{ème} siècle : le SARS-CoV en 2003, le MERS-CoV en 2012 et celle en cours, le SARS-CoV-2 en 2019-2020 (2).

Après une période d'incubation, le virus SARS-CoV-2 peut provoquer des maladies respiratoires légères à sévères, de la fièvre ou une sensation de fièvre, de la toux ainsi que d'autres symptômes tels que la perte brutale de l'odorat, sans obstruction nasale et la disparition totale du goût (3). Chez les personnes développant des formes plus sévères, on retrouve des difficultés respiratoires telles que le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), pouvant mener à une hospitalisation en réanimation chez 5% des cas et au décès chez 0,7% des patients (4, 5). La prise en charge des patients hospitalisés en réanimation inclut le plus souvent une ventilation mécanique, ce qui nécessite des médicaments de soutien tels que des curares, des sédatifs et des analgésiques (6).

Les manques de connaissances sur ce nouveau virus et de consensus sur la prise en charge des patients atteints du SARS-CoV-2 ont mené à une situation sanitaire inédite dans la médecine française et à un confinement total de la population pendant 8 semaines afin de limiter la propagation du virus. En effet, l'épidémie s'est manifestée par un afflux massif de patients à l'hôpital, obligeant les structures hospitalières à se réorganiser. Les services de réanimation et soins intensifs ont été particulièrement sollicités, la capacité totale d'accueil dans ces unités étant passée de 5 000 à 14 000 lits en l'espace de quelques semaines (7). En raison de l'absence de traitement curatif, la prise en charge thérapeutique des patients a été symptomatique et évolutive au cours de la crise, avec la découverte des différentes manifestations de la maladie (pulmonaires, systémiques, perturbations de l'hémostase...). L'étude menée a permis de réaliser un état des lieux de la prise en charge thérapeutique et du parcours de soins des patients atteints ou fortement suspectés d'une infection au SARS-CoV-2 dans notre établissement lors de la 1^{ère} vague de la pandémie.

Un système d'achat et d'approvisionnement des établissements de santé pour les médicaments prioritaires (3 curares : atracurium, cisatracurium, rocuronium, et 2 sédatifs : midazolam, propofol) a été mis en place par l'Etat dans l'instruction de la Direction Générale de la Santé (DGS) du 24/04/2020 (8). La coordination de tous les professionnels (Direction Générale de la Santé, Agences Régionales de Santé (ARS), personnel hospitalier (médecins, pharmaciens, soignants...), médecine libérale, Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD)...) a été nécessaire pour permettre la prise en charge des patients infectés par le SARS-CoV-2.

C'est dans ce contexte que nous avons mené une étude dont l'objectif primaire était de réaliser un état des lieux de la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints ou

fortement suspectés d'une infection au SARS-CoV-2 hospitalisés en services de réanimation et de pneumologie soins intensifs (SI) au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon. L'objectif secondaire était d'étudier l'évolution des stratégies de traitement au cours de la crise avec un focus sur les deux classes thérapeutiques étiquetées critiques en raison de leur risque de pénurie, curares et sédatifs.

Notre travail s'articule de la manière suivante, dans une première partie, nous allons développer l'infection au coronavirus SARS-CoV-2 en présentant les caractéristiques du virus, les modalités de transmission de la maladie, son diagnostic ainsi que sa prise en charge. Nous aborderons ensuite la gestion de la crise en France et au sein de notre établissement en reprenant les principales mesures adoptées par l'Etat, leur application à l'hôpital et la mise en œuvre d'actions spécifiques au sein du service de la pharmacie. Dans une seconde partie, nous présenterons l'étude sur l'état des lieux de la prise en charge thérapeutique qui a été menée au CHU de Dijon, sur 153 patients hospitalisés en services de réanimation et en pneumologie SI atteints ou suspects d'une infection au SARS-CoV-2 et nous discuterons de l'intérêt de ces résultats en vue d'une éventuelle seconde vague épidémique.

Chapitre 1 : Infection au coronavirus SARS-CoV-2

1. Présentation du SARS-CoV-2

Les coronavirus sont des virus qui constituent la sous-famille Orthocoronavirinae de la famille Coronaviridae. Le « coronavirus », du latin signifiant « virus à couronne », a été nommé ainsi en raison de son apparence bulbeuse en forme de couronne (9).

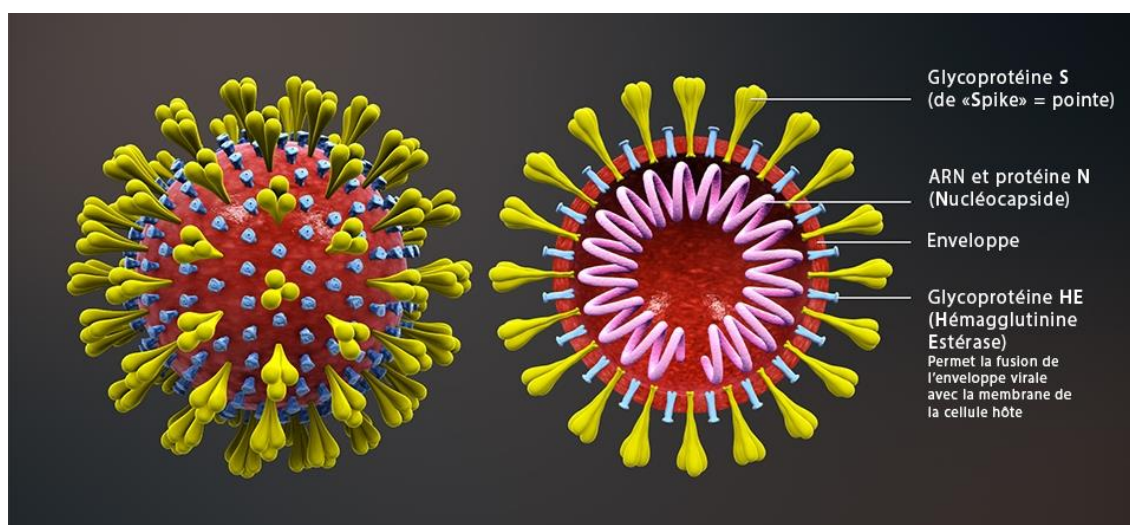


Figure 1 : Schéma 3D simplifié du coronavirus SARS-CoV-2 (10).

Les coronavirus sont munis d'une enveloppe virale incluant une capsid caractérisée par des protéines en forme de massue. Ils ont un génome à ARN monocaténaire, de sens positif de 26 à 32 kilobases (11). Des protéines en forme de pointe, une enveloppe, une membrane et une capsid contribuent à la structure d'ensemble de tous les coronavirus. Ils peuvent également muter et se recombiner.

La taille physique du virion du SARS-CoV-2 a été annoncée récemment comme mesurant approximativement de 60 à 140 nm, et ayant une forme elliptique avec de nombreuses variations (12).

2. Transmissions

D'une manière générale, la maladie COVID-19 (pour coronavirus disease 2019) se transmet par les gouttelettes contaminées qui sont des sécrétions invisibles projetées lors d'une discussion, d'éternuements ou en toussant (13).

La maladie se transmet :

- par projection de gouttelettes contaminées par une personne porteuse et qui seront inhalées par une personne saine ;
- par contact direct physique (poignée de main, accolade...) entre une personne porteuse et une personne saine ;
- par contact indirect, *via* des objets, des surfaces contaminées par une personne porteuse ou des aérosols.

2.1. Transmission interhumaine

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la transmission du SARS-CoV-2 est possible à partir de personnes symptomatiques, pré-symptomatiques ou asymptomatiques infectées par le SARS-CoV-2. La pandémie de COVID-19 a majoritairement été provoquée en raison de la transmission interhumaine, en particulier lors de contacts étroits avec des personnes (dans un rayon de 1 à 2 mètres) ainsi que par des gouttelettes respiratoires produites lorsqu'une personne infectée tousse ou éternue (dans une plage d'environ 2 mètres) (14). De plus, il est à noter que l'ARN viral a également été trouvé dans des échantillons de selles de personnes infectées. Cependant, la nature infectieuse du virus dans les selles du SARS-CoV-2 est inconnue (15).

2.2. Transmission indirecte *via* des surfaces contaminées et des aérosols

Une autre voie possible de transmission du SARS-CoV-2 est l'exposition aux gouttelettes respiratoires en touchant la surface d'objets contaminés, suivie d'une contamination des yeux, du nez ou de la bouche (14). Il a été rapporté que le virus peut rester viable et infectieux pendant des heures dans l'air et pendant des jours sur les surfaces (16). Des études ont permis d'analyser la présence des coronavirus humains, SARS-CoV-1 et SARS-CoV-2, dans les aérosols et sur diverses surfaces telles que le plastique, l'acier inoxydable, le cuivre et le carton. Le résultat est que le coronavirus peut être détecté entre 3h et plusieurs jours selon la surface sur laquelle il se trouve (16).

2.3. Transmission d'homme à animal

Plusieurs cas de contaminations de l'homme à l'animal ont été rapportés. Le 6 avril 2020, le premier animal infecté par un coronavirus aurait été un tigre dans le zoo du Bronx aux États-Unis à New York, ce qui pourrait être dû à la transmission du virus par un gardien de zoo asymptomatique (17). Néanmoins, l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation (ANSES) considère qu'il n'existe actuellement aucune preuve que les animaux domestiques (animaux d'élevage et de compagnie) jouent un rôle épidémiologique dans la diffusion du

SARS-CoV-2 (18). De plus, aucun cas de contamination de l'homme par un animal de compagnie n'a été, à ce jour, rapporté (18).

3. Formes cliniques d'infections à SARS-CoV-2

Actuellement, la période d'incubation du SARS-CoV-2 est généralement comprise entre deux et quatorze jours, avec une moyenne de trois à cinq jours (19, 20). A la suite de cette période d'incubation, une personne infectée par le SARS-CoV-2 peut être symptomatique, pré-symptomatique ou asymptomatique (21). Une personne pré-symptomatique est en phase d'incubation de la maladie et ne présente pas encore de symptômes. Une personne asymptomatique, est par définition, une personne sans aucun signe ou symptôme d'infection.

Pour les personnes symptomatiques, des symptômes pseudo-grippaux seront majoritairement développés. Selon des études, des symptômes légers sont observés dans la plupart des cas, alors que des symptômes compliqués et très compliqués sont rapportés respectivement pour environ 14% et 5% des cas (3, 5, 22, 23). Les symptômes compliqués comprennent la septicémie et le choc septique, la défaillance de plusieurs organes, y compris une lésion rénale aiguë et une lésion cardiaque (23).

Les cas de SARS-CoV-2 chez les enfants sont généralement moins graves que ceux des adultes (23). Les cas de SARS-CoV-2 chez les nourrissons seraient peu nombreux avec une maladie bénigne (24). Il convient de noter que les symptômes du SARS-CoV-2 chez les femmes enceintes et non enceintes sont presque identiques (23).

Tableau I : Signes et symptômes du SARS-CoV-2 chez l'adulte.

Catégorie	Symptômes
Asymptomatique	Aucun symptôme.
Symptômes courants / légers	Fièvre, toux et essoufflement.
Complications / symptômes d'urgence	Pneumonie et syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).
	Difficulté à respirer, douleur ou pression thoracique persistante, confusion, difficulté à se réveiller et visage ou lèvres bleuâtres.
Autres symptômes	Douleurs musculaires, expectorations, diarrhée, maux de gorge, perte d'odorat (anosmie), perte du goût et douleurs abdominales.
	Nausées, vomissements et diarrhée.
	Oppression thoracique et palpitations.
Symptômes moins courants	Atteintes des voies respiratoires supérieures : éternuements, écoulement nasal.

4. Epidémiologie

4.1. Chiffres de la pandémie mondiale

Au 23 août 2020, plus de 805 000 personnes sont décédées dans le monde depuis l'apparition du nouveau coronavirus en Chine en décembre 2019, selon les derniers chiffres communiqués par l'Agence France Presse. Le pays le plus touché reste les États-Unis, avec 176 371 décès suivi du Brésil avec plus de 110 000 morts. Le Mexique est le troisième pays déplorant le plus de décès (60 254 décès), l'Inde est le quatrième (56 706 décès) suivi du Royaume-Uni (41 423 décès). Plus de 23 millions de cas ont été confirmés depuis le 31 décembre 2019 dont 2 037 588 en Europe (25).

4.2. Chiffres de la pandémie en France

La France est le 7^{ème} pays le plus touché dans le monde avec 30 512 décès au 23 août 2020. Le bilan global à cette date était de (26) :

- 238 002 cas confirmés par Réaction en Chaîne par Polymérase (PCR),
- 30 512 décès au total,
- 20 001 décès à l'hôpital,
- 10 505 décès en EHPAD.

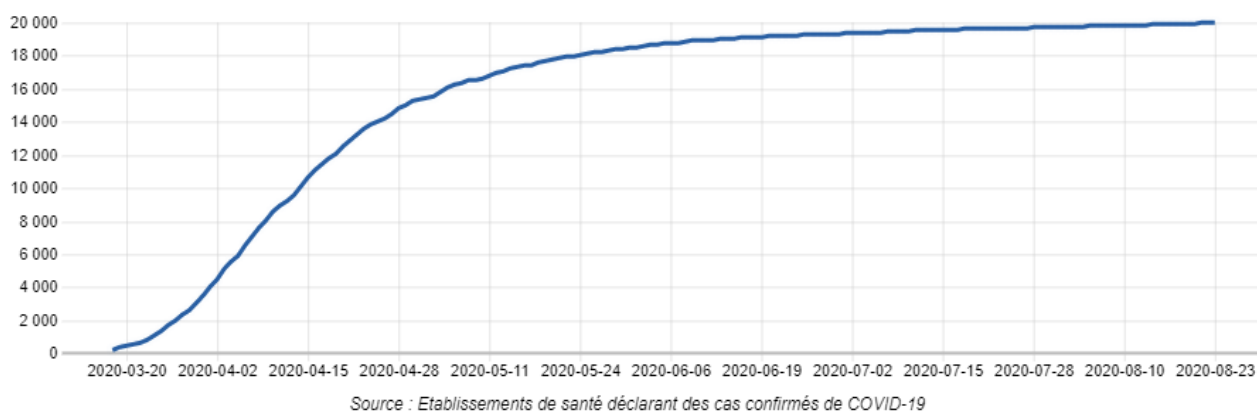


Figure 2 : Nombre cumulé de personnes décédées pour SARS-CoV-2 depuis le 1^{er} mars 2020 (26).

4.3. Chiffre de la pandémie en Bourgogne Franche-Comté

La Bourgogne Franche-Comté est la 5^{ème} région la plus touchée en France avec 1 064 décès à l'hôpital au 23 août 2020 (26).

Tableau II : Nombre de décès par région en France au 23 août 2020 (26).

Région	Décès
Ile-de-France	7 677
Grand Est	3 645
Hauts-de-France	1 936
Auvergne-Rhône-Alpes	1 771
Bourgogne Franche-Comté	1 064
Provence-Alpes-Côte d'Azur	984
Centre-Val de Loire	571
Occitanie	520
Pays de la Loire	488
Normandie	446
Nouvelle-Aquitaine	430
Bretagne	269
Corse	59
Guyane	51
Mayotte	28
Guadeloupe	19
Martinique	17
La Réunion	6

5. Diagnostic du SARS-CoV-2

5.1. Diagnostic microbiologique du SARS-CoV-2

En France, il existe deux types de tests pour le diagnostic et le dépistage du SARS-CoV-2 : les tests par PCR et les tests sérologiques. Utilisés pour le diagnostic et potentiellement pour le dépistage de l'infection au SARS-CoV-2, les tests PCR sont très spécifiques si le prélèvement est bien réalisé. Les tests sérologiques sont principalement destinés à identifier les personnes ayant développé une immunité contre le SARS-CoV-2. Ces deux prélèvements sont complémentaires pour permettre un suivi de la pandémie (27).

5.1.1. Tests virologiques PCR

Les tests virologiques par PCR permettent de déterminer si une personne est porteuse du virus au moment du test grâce à un prélèvement nasopharyngé obtenu par écouvillonnage. Ces tests permettent la confirmation systématique des cas de SARS-CoV-2 basée sur l'amplification des acides nucléiques en détectant des séquences uniques d'ARN viral (28). Le test est effectué en prélevant des échantillons respiratoires nasopharyngés. (Figure 3). L'écouvillon utilisé pour la collecte nasopharyngée est un bâton étroit constitué d'une tige courte en plastique qui est recouverte, sur une extrémité, d'un matériau adsorbant assurant un milieu de transport viral (28). Les résultats des tests sont généralement disponibles en quelques heures à deux jours.

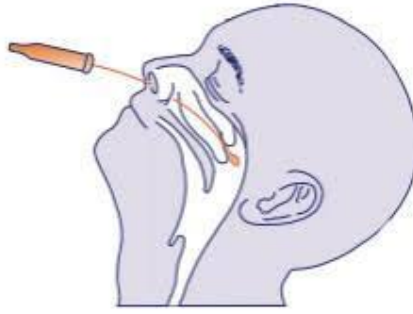


Figure 3 : Prélèvement de sécrétions nasopharyngées à l'aide d'un écouvillon nasopharyngé (29).

5.1.2. Tests sérologiques

Les tests sérologiques permettent de rechercher si une personne a développé une réaction immunitaire après avoir été en contact avec le virus. Dans les cas où les tests PCR se révèlent négatifs mais qu'il existe toujours un lien épidémiologique fort avec l'infection au SARS-CoV-2, les analyses sérologiques peuvent être utilisées pour enquêter sur la pandémie en cours (27).

Le principe de ces tests, essentiellement de type Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA), se fonde sur la reconnaissance antigène-anticorps. En pratique, le test comprend des antigènes viraux qui sont mis en contact avec le sang du patient. En présence d'anticorps IgM (infection récente) ou IgG (infection ancienne), la réaction antigène-anticorps est visualisée par une coloration (27).

De plus, des tests unitaires rapides ont été développés : ils ne nécessitent que deux petites gouttes de sang et sont donc beaucoup plus simples à réaliser. Ce format de test est cependant en général un peu moins sensible que les tests classiques réalisés en laboratoire d'analyses médicales.

5.2. Diagnostic par imagerie médicale

Suite aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), le scanner thoracique a une place centrale dans la prise en charge des patients présentant des symptômes respiratoires (30).

Cet examen permet :

- D'évaluer le degré de sévérité de l'atteinte pulmonaire,
- De suivre l'évolution de la maladie en fonction de l'aggravation des lésions,
- De participer à la décision d'orientation des patients (unité COVID vs. unité non COVID) en anticipation des données de PCR.

Les résultats scanographiques observés dans le cadre de l'infection au SARS-CoV-2 ne sont pas spécifiques à cette infection et peuvent être similaires à ceux d'autres pneumonies virales. Les anomalies scanographiques majoritairement rapportées sont (30) :

- Des opacités en verre dépoli,
- Non systématisées, multifocales, bilatérales, et asymétriques,
- De localisation sous pleurale à prédominance basale et postérieure.

6. Traitements et prévention du SARS-CoV-2

6.1. Traitement

Au 24 août 2020, il n'y avait pas de vaccin approuvé pour le SARS-CoV-2. Le vaccin ne devrait pas être disponible avant 2021 au plus tôt (31). La prise en charge thérapeutique est donc un traitement symptomatique (23). L'OMS a fourni des orientations provisoires pour une prise en charge de soutien rapide, efficace et sûre des patients atteints du SARS-CoV-2 suspects et confirmés. Les méthodes de traitement des patients atteints du SARS-CoV-2 recommandées par l'OMS sont regroupées comme suit :

- les cas bénins de SARS-CoV-2 ne requièrent pas d'intervention hospitalière mais un isolement de 7 jours est nécessaire pour contenir la transmission du virus ;
- les patients atteints d'une forme légère de SARS-CoV-2 nécessitent un traitement symptomatique tel que des antipyrétiques pour la fièvre et une surveillance ;
- les cas critiques de SARS-CoV-2 avec hypoxémie sévère et SDRA requièrent une hospitalisation. Le délai de survenue d'un SDRA par rapport au début des signes est de 8 jours (32).

Le SDRA se caractérise par une insuffisance respiratoire aiguë qui évolue depuis une semaine ou moins, des opacités bilatérales visibles sur l'imagerie thoracique, un œdème pulmonaire dont la participation hydrostatique n'est pas prédominante et une hypoxémie définie à partir du rapport $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$, où FIO_2 est la fraction inspirée d'oxygène dans l'air insufflé par le respirateur qui permet de classer le SDRA en 3 stades : léger ($200 < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$ mmHg), modéré ($100 < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$ mmHg), sévère ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100$ mmHg) (33).

Le traitement est médical avec, ou non, recours à la ventilation mécanique. Sur le plan médical, le traitement est d'abord celui de la cause : drainage d'un pneumothorax, traitement d'une embolie pulmonaire, traitement d'un bronchospasme. En dehors du traitement étiologique, le traitement symptomatique comprend (6, 34) :

- La désobstruction bronchique : elle fait appel aux bronchodilatateurs, éventuellement à la corticothérapie, aux fluidifiants bronchiques. C'est un préalable à l'efficacité de l'oxygénothérapie.
- L'oxygénothérapie : elle est indiquée dès lors que la SpO₂ est inférieure à 90%. L'oxygène est prescrit en continu par l'intermédiaire de lunettes, d'un masque ou d'une sonde nasale visant une SpO₂ ≥ 92%.
- Une ventilation mécanique : elle permet de mettre les muscles respiratoires au repos, le ventilateur prenant en charge tout ou partie du travail ventilatoire du malade. La ventilation mécanique peut être pratiquée soit par des techniques non invasives, avec un masque facial, nasal ou nasobuccal, soit par des techniques invasives, telles que l'intubation trachéale ou nasotrachéale, parfois la trachéotomie.
- La correction des troubles hydroélectrolytiques, la correction des troubles cardiovasculaires et la prescription d'anticoagulants.

D'autres moyens pharmacologiques et non pharmacologiques peuvent accompagner la prise en charge d'un SDRA (35) :

- La mise en décubitus ventral 16h/24h, à renouveler en cas d'efficacité.
- La curarisation au cours des 48 premières heures pour les patients sous ventilation invasive, les principales molécules sont le suxaméthonium, le rocuronium, l'atracurium et la cisatracurium.
- La sédation-analgésie, obtenue par des médicaments dont les principaux sont le propofol, le midazolam, l'éthimodate, la kétamine pour la classe des sédatifs et la morphine et le sufentanil pour les analgésiques.
- La mise en place d'une Oxygénation par Membrane ExtraCorporelle (ECMO) veino-veineuse si le rapport PaO₂/FiO₂ est de 80 mmHg pendant plus de 6 heures consécutives après optimisation de la ventilation mécanique, ou en cas de compliance pulmonaire effondrée (pression de plateau > 30 cm H₂O avec acidose respiratoire sévère). Cette option doit être discutée avec un centre de référence en ECMO.

6.2. Essais cliniques en cours

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) a publié des recommandations thérapeutiques sur la prise en charge des patients atteints du SARS-CoV-2 (36). Les thérapeutiques ont été classées comme traitements spécifiques. Il est important de souligner que les propositions actuelles ne reposent que sur un niveau de preuve faible.

Quelques traitements spécifiques sont (36,37) :

- Le remdesivir est un dérivé monophosphate d'un analogue nucléosidique de l'adénine de la classe des antiviraux. C'est un médicament préalablement développé pour le traitement de l'infection à virus Ebola. En janvier 2020, il avait été identifié comme une option à évaluer pour le traitement de la COVID-19. Le remdesivir fait l'objet d'essais cliniques randomisés dans la prise en charge de patients ayant une infection par le virus SARS-CoV-2, notamment dans les formes graves. La posologie évaluée dans la majorité des essais cliniques est similaire à celle utilisée dans le traitement de l'infection à virus Ebola, à savoir chez les sujets de plus de 40 kg, une posologie de 200 mg à J1, puis 100 mg/j de J2 à J10 (36).
- L'association fixe lopinavir/ritonavir est validée depuis plus de 20 ans dans le traitement de l'infection au Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) de type 1, chez l'adulte et le jeune enfant (à partir de 14 jours), dans le cadre de multi-thérapies antirétrovirales. La dose journalière de lopinavir/ritonavir évaluée dans certains essais cliniques est la même que celle utilisée pour le traitement de l'infection à VIH, à savoir pour l'adulte, 2 comprimés de lopinavir/ritonavir 200/50 mg (soit au total 400/100 mg) deux fois par jour. La durée de traitement évaluée chez les patients atteints de la COVID-19 était de 14 jours. Une présentation sous forme de solution buvable est également disponible (36).
- L'hydroxychloroquine (spécialité uniquement disponible sous forme de comprimé pelliculé à 200 mg) est un médicament disponible depuis environ 60 ans et indiqué pour le traitement de certaines maladies articulaires d'origine inflammatoire, telles que la polyarthrite rhumatoïde, ou d'autres maladies telles que le lupus ou en prévention des lécithes. La posologie maximale selon l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) est de 600 mg par jour pour un adulte. La posologie utilisée dans certains essais cliniques, chez des patients hospitalisés avec une surveillance de l'électrocardiogramme et des concentrations plasmatiques, est la suivante : dose de charge de 400 mg deux fois par jour à J1, puis dose quotidienne de 400 mg en 1 prise par jour pendant 9 jours (36).
- Le tocilizumab est un immunomodulateur (anticorps monoclonal inhibiteur du récepteur de l'interleukine 6) indiqué dans le traitement des syndromes sévères de libération de cytokines. La posologie évaluée dans certains essais cliniques est la même que celle recommandée en hématologie à savoir 4 à 8 mg/kg chez les patients de plus de 30 kg par perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes. Des doses supérieures à 800 mg par perfusion ne sont pas recommandées. La même posologie de ce médicament peut être perfusée une seconde et dernière fois, 12 heures après la première perfusion, en cas d'absence d'amélioration significative (37).

- L'anakinra est un immunomodulateur (inhibiteur des récepteurs de l'interleukine) indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. La posologie évaluée dans certains essais cliniques était une dose de 100 mg d'anakinra deux fois par jour pendant 72 h, puis 100 mg par jour pendant 7 jours par voie sous-cutanée (37).
- L'éculizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre la fraction C5 du complément indiqué dans des pathologies telles que l'hémoglobinurie paroxystique nocturne. La posologie évaluée dans certains essais cliniques était de 900 mg administrés par voie intraveineuse pendant 30 minutes tous les 7 jours. Des doses supplémentaires peuvent être administrées si cela est cliniquement justifié (38).

6.3. Prévention du SARS-CoV-2

Pour empêcher la propagation de la pandémie de COVID-19, l'OMS a publié des recommandations dès le 29 février 2020, définies comme les gestes barrières et ayant fait l'objet de multiples campagnes de prévention à l'attention du grand public et des professionnels de santé (39) :

- se laver fréquemment les mains avec une solution hydro-alcoolique (SHA) ou à l'eau et au savon. Ceci permet de tuer le virus présent sur les mains ;
- éviter les contacts proches : maintenir une distance d'au moins 1 mètre avec les autres personnes, en particulier si elles toussent, éternuent ou ont de la fièvre ;
- éviter de se toucher les yeux, le nez et la bouche. Les mains sont en contact avec de nombreuses surfaces qui peuvent être contaminées par le virus ;
- se couvrir la bouche et le nez avec le pli du coude ou avec un mouchoir en cas de toux ou d'éternuement. Puis, jeter le mouchoir immédiatement après dans une poubelle fermée et se laver les mains avec une SHA ou à l'eau et au savon ;
- port d'un masque dans un endroit clos ;
- se tenir informé et suivre les conseils de votre médecin ;
- mesures de protection pour les personnes qui se trouvent ou qui se sont récemment rendues (au cours des 14 derniers jours) dans des régions où le SARS-CoV-2 se propage.



Figure 4: Exemple de campagne de prévention en France contre le SARS-CoV-2 (40).

Chapitre 2 : Gestion de la crise

1. Au niveau national

1.1. Mesures générales

Suite à l'apparition de la pandémie COVID-19 en Chine et sa propagation dans le monde, l'OMS a réalisé plusieurs annonces dont les principales ont été :

- Le déclenchement de l'état d'urgence de santé publique de portée internationale le 30 janvier 2020.

- Le passage de l'épidémie de COVID-19 à pandémie le 11 mars 2020. De plus, l'OMS demande des mesures de protection essentielles pour prévenir la saturation des services de soins intensifs et renforcer l'hygiène préventive.

Ces annonces ont amené chaque état à prendre des mesures de sécurité sanitaire au sein de leur pays. L'Etat français a donc pris des mesures qui évoluaient en fonction de la situation mondiale et nationale. Le ministre de la santé s'est entouré d'un conseil scientifique le 11 mars 2020, composé de 11 membres « pour éclairer la décision publique dans la gestion de la situation sanitaire liée au Coronavirus ». Ont été recensées ci-dessous, de manière non exhaustive, les principales mesures à l'échelle nationale du gouvernement depuis l'apparition du SARS-CoV-2 (7) :

- **Etat d'urgence et plan d'urgence :**

- Le 2 janvier 2020, le Centre Opérationnel de Réception et de Régulation des Urgences Sanitaires et Sociales (CORRUSS) est mobilisé (7). Le CORRUSS est une équipe pluridisciplinaire qui définit et coordonne la réponse aux urgences sanitaires identifiées à partir des signalements et des informations transmises. Le niveau 3 correspond à l'activation du Centre de Crise Sanitaire (CCS) déclenché en situation sanitaire exceptionnelle. L'activation du CCS constitue l'élément-clé du dispositif de réponse de la DGS à une crise sanitaire. Ce niveau se caractérise par l'activation d'une cellule de gestion de crise opérationnelle 7 jours sur 7 (41).
- Le 13 février 2020, le plan d'Organisation de la Réponse du Système de Santé (ORSAN) est activé et vise à organiser la mobilisation du système de santé pour se préparer à une éventuelle circulation active de la COVID-19 sur le territoire français (7).
- Le 23 février 2020 : Le plan ORSAN Risque Epidémique et Biologique connu ou émergent (REB) est déclenché par le ministre de la santé (7). Le directeur de la DGS demande à chaque ARS d'activer ce plan au niveau régional (42). Ce plan comporte quatre stades : le stade 1 doit permettre de freiner l'introduction du virus en France ; le stade 2 a pour objectif de freiner la propagation du virus sur le territoire (déclenché le 29 février 2020) ; le stade 3 correspond à une circulation active du virus sur le territoire, et cherche à atténuer les effets de la pandémie (déclenché le 14 mars 2020) ; le stade 4 constate le retour à une situation normale.

- Le 10 juillet 2020 : fin de l'état d'urgence sanitaire et mise en place d'un régime transitoire à partir du 11 juillet qui autorise le gouvernement à prendre des mesures exceptionnelles jusqu'au 31 octobre 2020 pour faire face à l'épidémie de COVID-19 (7).

- **Gestion des pénuries en masques, SHA et respirateurs :**

L'épidémie de coronavirus a provoqué un afflux massif et rapide de patients dans les hôpitaux engendrant une pénurie en matériel tel que les masques, les respirateurs artificiels et les SHA (7).

- Le 24 février 2020 : suite au déclenchement du plan ORSAN REB, une commande de plusieurs millions de masques FFP2 (pour filtering facepiece 2) est passée, réservés en priorité aux professionnels de santé et aux personnes malades (7). Le 3 mars 2020, l'Etat ordonne la réquisition de tous les stocks de masques FFP2 et chirurgicaux jusqu'au 31 mai 2020 (7). A cette période, les pharmacies d'officine distribuent des masques aux professionnels de santé exerçant en ville, *via* un système de dotation (18 masques par semaine et par professionnel) (7). Le 4 avril 2020, le ministre de la santé recommande pour les personnes qui ne sont pas des soignants, de porter un masque alternatif en tissu homologué par l'Association Française de Normalisation (7).
- Concernant les SHA, le ministère de la Santé autorise les pharmacies d'officine et pharmacies à usage intérieur (PUI) à les fabriquer par l'arrêté du 23 mars 2020, conformément aux recommandations de l'OMS. Cette dérogation, prévue par le code de la santé publique, concerne deux formulations de produits hydro-alcooliques inscrites à l'annexe de cet arrêté. Il reprend les conditions de préparation recommandées par l'OMS en matière de composition, production, caractères organoleptiques, étiquetage, conservation et de libération des lots. Les prix d'achat et de vente des SHA par les pharmacies d'officine sont encadrés (7).
- Le 28 mars 2020 : l'Etat annonce une augmentation du nombre de lits en réanimation. Ces lits devaient être équipés de respirateurs artificiels. Pour pallier le risque de pénurie de respirateurs, l'Etat français passe commande, de 10 000 respirateurs artificiels de plusieurs modèles différents (7).

- **Campagne de prévention et gestes barrières :**

- Le 11 mars 2020 : une première affiche à destination du grand public illustre les gestes à adopter pour se protéger et protéger les autres du coronavirus (figure 2). Par la suite, d'autres affiches sont publiées et diffusées au grand public comme par exemple celle synthétisant les principaux

symptômes de la COVID-19, le respect de la distance de 1 mètre et le port d'un masque chirurgical jetable si une personne est malade (43).

- De plus, une plateforme téléphonique avec un numéro vert est mise en place et a permis à toute personne de pouvoir se renseigner sur le coronavirus.
- Le 18 mars 2020 : conformément à sa mission d'information du grand public, le Conseil Supérieur de l'Audiovisuel demande aux médias de diffuser des spots de conseils de prévention (7).

- **Mesures sociales : confinement, autorisation de déplacement, dépistage et isolement :**

- Le 25 janvier 2020 : mise en place d'une procédure d'identification et de suivi des sujets contacts personnalisée et quotidienne *via* les ARS (7).
- Le 27 janvier 2020 : développement d'un test diagnostique rapide par l'institut Pasteur permettant de donner un résultat en quelques heures. Celui-ci est diffusé par l'OMS à partir du 02 mars 2020. La spécificité de ce test est de 75% (44). Sont dépistées en priorité les personnes en contact avec un sujet atteint de la COVID-19, le personnel médical, les personnes atteintes de la COVID-19 pour la levée de l'isolement. De plus, une procédure d'isolement est mise en place pour tout malade contaminé ou suspecté d'être contaminé par le SARS-CoV-2 qui doit être isolé des autres personnes pendant 14 jours pour éviter de les contaminer.
- Le 17 mars 2020 : Publication du décret n° 2020-260 détaillant les mesures de restriction des déplacements au strict minimum dans l'Union Européenne ainsi que la fermeture des frontières de l'espace Schengen effectif le 17 mars 2020 à 12h (7). Ainsi, les déplacements hors du domicile sont interdits pour une période de 15 jours sauf exceptions justifiées (se munir d'une attestation sur l'honneur qui précise le motif du déplacement en annexe 1). La période de confinement est prolongée à 2 reprises (7). A partir du 11 mai, un déconfinement progressif de la France est réalisé en plusieurs phases.

- **Organisation des hôpitaux pour faire face à l'afflux de patients :**

- Le 12 mars 2020 : une mobilisation des médecins, des soignants, mais aussi d'étudiants et de jeunes retraités s'opère et le report des soins non essentiels et opérations non urgentes pour pallier les manques de personnels débute.
- Transferts de patients : pour soulager les services hospitaliers saturés, plusieurs transferts de patients sont organisés à partir du 18 mars 2020. Ces transferts sont réalisés vers d'autres établissements de santé nationaux et également des pays frontaliers (Allemagne, Suisse et Luxembourg) (7).

- Le 23 mars 2020 : un hôpital de campagne militaire est installé à Mulhouse (7).
- Le 28 mars 2020 : Le ministre de la Santé annonce l'augmentation du nombre de lits en réanimation qui sera porté à 14 000 lits et l'augmentation du nombre de tests diagnostiques à réaliser (7).

1.2. Mesures concernant les activités pharmaceutiques

Plusieurs arrêtés ont apportés des précisions sur les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de la COVID-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire. Les principaux enjeux relatifs aux services pharmaceutiques et les mesures d'organisations ont été :

- La distribution de masques issus des stocks d'Etat par les pharmacies d'officine (45).
- La fabrication de SHA par les pharmaciens d'officine et les PUI (45).
- Le renouvellement de la dispensation à titre dérogatoire en pharmacie d'officine et PUI. Lorsque la durée de validité d'une ordonnance renouvelable est expirée, les PUI peuvent délivrer le nombre de boîtes de la spécialité nécessaire à la poursuite du traitement pour une durée maximale d'un mois. Cette mesure est également valable pour les médicaments bénéficiant d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) (45).
- Concernant l'activité de rétrocession, le décret du 25 mars 2020 autorise la rétrocession de l'hydroxychloroquine et de l'association lopinavir/ritonavir par les PUI pour les patients atteints de la COVID-19 dont le traitement a été initié durant leur hospitalisation (46). Le décret du 28 mars 2020 instaure des règles dérogatoires en matière de dispensation de médicaments injectables qui sont le paracétamol et le clonazepam (47). L'arrêté du 2 avril 2020 stipule que la spécialité pharmaceutique à base de belatacept (NULOJIX ®) peut être dispensée, jusqu'au 31 mai 2020, par les PUI pour garantir les traitements d'entretien du rejet de greffon des patients adultes ayant reçu une transplantation rénale (48). D'autres traitements comme le paracétamol oral et les traitements de sevrage nicotiques peuvent également être dispensés par les PUI.
- Selon l'arrêté du 1er avril 2020, la dispensation par les pharmacies d'officine de spécialités composées exclusivement de paracétamol est limitée à deux boîtes pour les patients déclarant présenter des symptômes de type fièvre ou douleurs et d'une boîte dans les autres cas (49).
- La création d'une plateforme numérique régionale de "dépannage" entre pharmacies d'hôpitaux « mapui.fr » permet la remontée des stocks des médicaments critiques et contingentés par l'Etat (midazolam, propofol,

atracurium, cisatracurium et rocuronium) dès fin mars. Les établissements mettent à jour quotidiennement l'état de leurs stocks dans la plateforme pour une trentaine de médicaments et dispositifs médicaux critiques permettant leur dépannage dans les meilleurs délais entre un établissement en difficulté et un établissement disposant de stocks un peu plus étendus.

- Une liste de cinq médicaments critiques et contingentés (midazolam, propofol, atracurium, cisatracurium et rocuronium) fait l'objet d'un achat exclusif par l'Etat. A partir du 25 avril 2020, les établissements de santé sont approvisionnés selon une procédure de répartition nationale des volumes par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en lien avec la plateforme « mapui.fr ». De plus, les établissements de santé sont incités à mettre en œuvre des mesures d'épargne de doses des médicaments prioritaires et le recours à des alternatives thérapeutiques (50).
- Afin que les soignants disposent des médicaments indispensables à la prise en charge des patients, des médicaments sont importés de l'étranger (51).

2. Au niveau du Groupement Hospitalier de Territoire 21-52 et du CHU de Dijon

Présentation du Groupement Hospitalier de Territoire (GHT) 21-52

Le GHT 21/52, créé en juillet 2016 et qui regroupe 9 établissements de santé, a pour objectif majeur de fédérer les établissements et les professionnels, tout en garantissant le respect de l'autonomie de gestion et des spécificités de chacun de ses membres. La mise en place des GHT est l'une des mesures de la loi de modernisation du système de santé du 26 janvier 2016. Il s'agit d'une approche organisationnelle nouvelle qui a pour vocation de renforcer les coopérations entre les établissements publics concernés ainsi que la cohérence de leurs actions, en tenant compte du contexte propre à chaque territoire. Leur ambition principale est de définir une stratégie de prise en charge commune et graduée des patients, dans le but de garantir une égalité d'accès à des soins de qualité. Cette organisation répond par ailleurs aux évolutions des modalités de prise en charge et des parcours de santé pour de nombreuses pathologies. Les 9 établissements membres du GHT 21/52 sont :

- le CHU Dijon Bourgogne,
- le Centre Hospitalier (CH) La Chartreuse,
- le CH Semur-en-Auxois,
- le CH de la Haute Côte-d'Or,
- le CH Auxonne,
- le CH Is-sur-Tille,
- le CH Langres,
- le CH Chaumont,

- le CH Bourbonne-les-Bains.

2.1. Mesures générales

2.1.1. Plan blanc

Définition

Le plan blanc est un plan spécifique aux établissements de santé. Il vise à faire face à une situation sanitaire exceptionnelle ou à organiser l'accueil hospitalier d'un grand nombre de victimes sans compromettre les missions de l'établissement de santé.

La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (articles L.3110-7 à L.3110-10) rend obligatoire pour chaque établissement de santé public ou privé de disposer d'un dispositif de crise dénommé plan blanc lui permettant « *de mobiliser immédiatement les moyens de toute nature dont il dispose en cas d'afflux de patients ou de victimes ou pour faire face à une situation sanitaire exceptionnelle* ».

Le plan blanc est spécifique à chaque établissement de santé et recense les moyens susceptibles d'être mobilisés. Il définit (52,53) :

- Les modalités de constitution et de fonctionnement d'une cellule de crise,
- Le maintien du personnel sur place ou rappel lorsque la situation le requiert,
- L'organisation du tri, de l'accueil des victimes et de leur répartition en fonction de la nature et de la gravité de leur pathologie dans des unités adaptées à leur prise en charge,
- Les mesures d'adaptation des capacités de l'établissement (exemples : transferts de patients, arrêt de l'activité programmée, mobilisation des moyens de transport, etc.),
- Les modalités, de transmission de l'alerte au sein de l'établissement et d'échange d'informations en interne ou en externe,
- Un plan de circulation et de stationnement à proximité et au sein de l'établissement, des mesures spécifiques pour les accidents Nucléaires, Radiologiques, Biologiques, Chimiques (NRBC)...

Le plan blanc doit être évalué et révisé une fois par an.

Le plan blanc est déclenché par le directeur de l'établissement ou, par délégation, par l'administrateur de garde. Le déclenchement d'un plan blanc peut également se faire sur demande du préfet. Dès la survenue d'un événement inhabituel, le préfet, l'ARS ou le Service d'Aide Médicale Urgente (SAMU) se mettent en relation avec la direction de l'établissement pour mise en pré-alerte de la cellule de crise (53,54).

Déclenchement du Plan blanc au CHU de Dijon et premières mesures

Au CHU de Dijon, la Direction générale a déclenché le niveau maximum du plan blanc le lundi 16 mars 2020 à partir de 12h30. Les premières mesures mises en place ont été :

- Une réorganisation de l'activité :
 - augmentation des moyens spécifiques dévolus à la prise en charge des patients COVID-19 :
 - augmentation des capacités de réanimation et soins critiques,
 - augmentation de la capacité du service des maladies infectieuses,
 - augmentation de la capacité de l'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD),
 - mobilisation maximale du laboratoire de virologie et des biologistes,
 - organisation du suivi à domicile,
 - concentration des ressources humaines et redéploiement de professionnels du CHU le cas échéant pour répondre aux besoins spécifiques de prise en charge des patients dans les services concernés ;
 - déprogrammation totale des interventions chirurgicales et des prises en charge médicales non urgentes. Des solutions de télémedecine et de téléconsultation ont été proposées afin d'assurer le suivi des patients chroniques ;
 - accroissement des capacités de réponse du centre 15 ;
- Une adaptation des ressources humaines :
 - mise en œuvre d'un plan de continuité pour les directions administratives, techniques et logistiques afin de recentrer l'ensemble des activités de l'établissement sur l'organisation de la prise en charge des patients ;
 - déploiement de mesures de protection : télétravail, fermeture des instituts de formation, suspension de toutes les réunions et instances hormis celles liées à la gestion de la crise ;
 - maintien des crèches et de la restauration pour le personnel hospitalier ;
- Des consignes aux patients et à leurs proches :
 - interdiction absolue des permissions et des visites pour tous les patients adultes hors situations de fin de vie qui ont fait l'objet d'appréciation au cas par cas par l'équipe médicale ;
 - visites cependant autorisées aux seuls parents d'enfants hospitalisés (excepté les parents symptomatiques).

2.1.2. Cellule de crise et cellule de communication

L'activation d'une cellule de crise avec une réunion journalière voire bi-journalière pendant plusieurs semaines a permis de piloter l'ensemble des mesures mise en œuvre pour que le CHU puisse remplir ses missions essentielles pendant la crise.

Une cellule de communication a été activée et un espace d'informations sur l'intranet du CHU a été créé et avait pour objectif de renseigner les professionnels de santé du CHU de Dijon sur l'évolution de la situation et son impact sur l'activité et les organisations mises en œuvre (figure 5). Les moyens de communication utilisés étaient sous forme de :

- Flash Actu et de Flash Activité sur le site intranet du CHU. Ceci a permis d'observer de manière rétrospective l'évolution des capacités d'hospitalisation des patients atteints ou suspectés du SARS-CoV-2 (Hospitalisation Complète et réanimation/soins intensifs), le suivi de l'activité au SAMU – Centre 15 et aux Urgences et l'activité au centre de prélèvement – le dépistage (Flash Activité du 12 avril 2020 en annexe 2),
- De mails à l'ensemble du personnel,
- De vidéos réalisées par le corps médical sur les solutions thérapeutiques proposées au CHU de Dijon,
- Des cours en ligne sur différentes thématiques (exemples : l'habillage et le déshabillage, procédure d'intubation par vidéo-laryngoscopie ou procédure de décubitus ventral).

De plus, les informations aux professionnels de santé telles que les autorisations de déplacement, le contrôle des accès, la garde et la scolarisation des enfants du personnel étaient également diffusées sur le site intranet.



Figure 5 : Module « Coronavirus » du site intranet du CHU de Dijon.

2.1.3. Gestes barrières et Equipements de Protection Individuelle

Les précautions standard constituent la base de la prévention de la transmission des microorganismes. Au sein de notre établissement, des consignes ont été données sur :

- L'hygiène des mains ;
- Les EPI (équipements de protection individuelle) :
 - port de gants, protection de la tenue, protection du visage lors de contact avec les muqueuses, la peau lésée ou en cas de contact ou risque de contact, de projection ou d'aérosolisation de produit biologique d'origine humaine, port du masque chirurgical pour toute personne (patients, professionnels) présentant des symptômes respiratoires de type toux ou expectoration.
 - création de blouses en tissu lavables et réutilisables par des couturières suite à un appel aux dons lancé par le CHU pour pallier la rupture de blouses à usage unique ;
- La prévention des accidents d'exposition au sang et liquides biologiques ;
- L'hygiène de l'environnement ;
- La gestion des excréta.

Lors de la prise en charge des patients atteints ou suspectés d'une infection au SARS-CoV-2, les EPI ont dû être adaptés selon les activités de travail effectuées et le risque qu'elles génèrent. Pour cela, dès le début du mois d'avril 2020, le service d'hygiène du CHU a proposé aux équipes des protocoles, afin de les accompagner au mieux dans leurs pratiques. Le respect de ces pratiques permet de répondre à 4 objectifs :

- La protection des professionnels,
- La prévention de la transmission croisée du virus et autres germes,
- La rationalisation du temps d'habillage/déshabillage,
- L'utilisation raisonnée des stocks.

2.1.4. Evolution du schéma capacitaire et gestion des flux de patients

Pour permettre la prise en charge d'un grand nombre de malades, une mise en relation très rapide entre les partenaires territoriaux des établissements publics et privés, ainsi que la mobilisation de l'ensemble des professionnels concernés, a permis d'organiser en un temps record :

- Le transfert des urgences chirurgicales dans les structures hospitalières privées (Hôpital Privé Dijon Bourgogne et Clinique Bénigne Joly qui prenaient en charge les patients ayant une urgence traumatologique),

- Le transfert des activités programmées non différables, prises en charge au sein des structures hospitalières privées dijonnaises (Centre Georges François Leclerc et les cliniques dijonnaises),
- Une coordination territoriale permettant d'adapter le schéma cible de prise en charge des patients COVID-19 et non COVID-19 en réanimation et soins intensifs.

De plus, la cellule de crise, en lien avec la communauté médicale, a adapté régulièrement le schéma capacitaire cible. Ce schéma capacitaire s'est composé de 7 phases et recensait le nombre de places en réanimation, UHCD, Médecine COVID-19 et Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) COVID-19 (figure 6). Il est entré en phase 6 le 9 avril 2020, date correspondant au pic épidémique dans notre établissement, avec 359 lits dédiés aux prises en charge des patients suspects ou avérés Covid-19, dont 79 en réanimation.

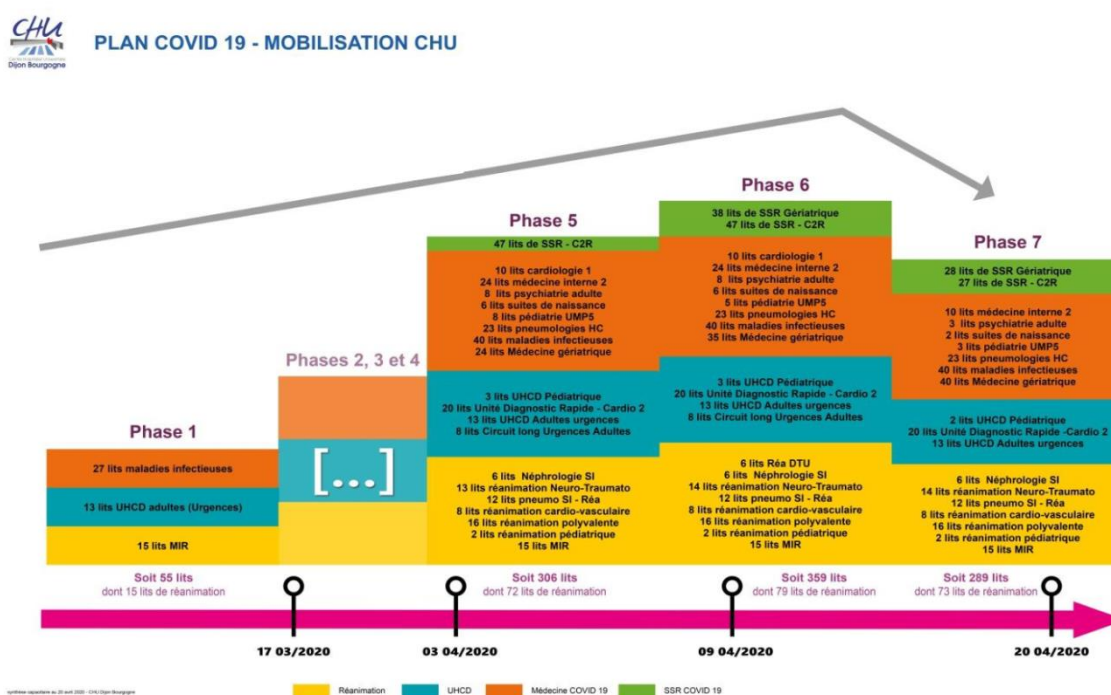


Figure 6 : Schéma capacitaire du CHU de Dijon.

En lien avec la communauté médicale, des parcours spécifiques de prise en charge des patients suspects ou avérés COVID-19 ont ainsi été définis et mis en œuvre : parcours adultes, parcours enfants et parcours spécifique maternité.

Le 30 mars 2020, l'activité de dépistage COVID-19 a été relocalisée à proximité des Urgences. Le centre de dépistage COVID-19 était ouvert 7 jours sur 7, de 9h à 12h, et accueillait les patients adressés par le Centre 15 ou les Urgences. Le 11 mai 2020, la mise en fonction de la Plateforme de dépistage dite «haut débit» fut fonctionnelle, avec une capacité potentielle de 2 000 tests par jour.

Le «Drive» fut effectif à compter du lundi 18 mai 2020. Les patients pouvaient se présenter sans rendez-vous, avec une prescription médicale, sauf pour les patients identifiés contacts

par un praticien, pour lesquels cette prescription n'était pas nécessaire. L'activité médicale du centre de dépistage des patients COVID-19 était supervisée par l'équipe médicale des Maladies Infectieuses du CHU de Dijon. Cette démarche s'accompagnait également d'une campagne de tests sérologiques pour le personnel du CHU suivie par la médecine du travail.

De plus, dans le but d'anticiper une éventuelle saturation des capacités d'accueil dans les services de réanimation, une stratégie d'organisation de transferts de patients atteints du SARS-CoV-2 a été mise en place au niveau national par le CCS, pilotée dans notre région par l'ARS de Bourgogne Franche-Comté. L'objectif de ces opérations était de transférer des patients actuellement pris en charge dans les services de réanimation de Bourgogne-Franche-Comté vers des établissements hospitaliers de la région Auvergne-Rhône-Alpes moins sollicités lors de la première vague épidémique. Il s'agissait de continuer à assurer la disponibilité de lits en réanimation pour accueillir dans les meilleures conditions les nouveaux patients nécessitant une prise en charge dans ces services.

Pour finir, le personnel du CHU a créé 2 systèmes de protection pour les transports médicalisés des patients atteints :

- Le système CAPTIVE® (Capsule d'Assistance et de Protection aux Techniques d'Intubation pour Virus Emergent), pouvant être utilisé sur un brancard, au domicile et sur le lit d'un patient. Ce dispositif permet à l'opérateur de se protéger lors des manœuvres assurant le contrôle des voies aériennes.
- Le système BRAVE® (Bulle de Réanimation Aéroportable pour Virus Emergent) a été conçu pour les transports hélicoptérés des patients. Il permet de protéger l'équipage et le matériel à disposition. Ce dispositif est adapté pour l'hélicoptère utilisé par les équipes du SAMU 21.

2.1.5. Soutien psychologique

Un dispositif d'aide psychologique et éthique pour tout le personnel du CHU de Dijon a été créé pendant la crise et poursuivi en post-crise.

De plus, une étude nommée PSYCOVID a été menée grâce à la collaboration entre les praticiens des services de médecine intensive, de psychologie et d'épidémiologie. Cette étude a pour objectif principal d'identifier, par une approche mixte (quantitative et qualitative), l'impact psychologique de la crise COVID-19 sur les professionnels médicaux et paramédicaux pendant et en post-crise.

2.2. Mesures concernant les activités pharmaceutiques

Comme beaucoup de services du CHU de Dijon, celui de la PUI a subi plusieurs modifications organisationnelles internes dont la plupart étaient en lien avec les mesures dérogatoires de l'état d'urgence sanitaire.

2.2.1. Réaménagement des locaux et des zones de travail

Les locaux et des zones de travail ont été réaménagés et des consignes au personnel ont été données :

- Privilégier une personne par bureau,
- Eviter le partage des outils de travail (clavier, souris, outils ...) sinon un nettoyage avec une lingette est à réaliser sur l'ensemble de la zone de travail,
- Eviter le face à face,
- Permettre une distance physique d'au moins un mètre,
- Attribuer un poste fixe,
- Les lieux de pause ont été limités à 5 personnes en même temps.

2.2.2. Sécurisation de la plateforme de stockage

Pour éviter tout vol de masques, de SHA et des consommables du CHU durant les horaires de fermeture de la pharmacie, un agent de sécurité (maître-chien) a été engagé la nuit. Celui-ci occupait les lieux à partir de 20h jusqu'au matin.

2.2.3. Modifications des activités pharmaceutiques

Coordination des activités

Des réunions ont été organisées au sein de chaque unité de la PUI pour gérer les activités pharmaceutiques avec les restrictions liées à cette crise sanitaire et les mesures dérogatoires prises par l'Etat. De plus, les pharmaciens ayant une activité sur les anti infectieux participaient à la Commission des Anti Infectieux (COMAI). La COMAI coordonne habituellement les actions en matière de bon usage des anti infectieux dans l'établissement de santé. Durant la période de pandémie, elle a élaboré et communiqué les protocoles de prise en charge des patients au sein de la région.

Solution Hydro-Alcoolique

Pour approvisionner l'ensemble des services du CHU, les EHPAD et les CH du GHT 21/52, la PUI a dû produire du SHA pour pallier la tension d'approvisionnement selon la formule OMS (annexe 3).

Rétrocession

L'envoi par colis postal des médicaments de rétrocession à domicile ou à l'officine des patients a permis d'assurer la continuité des traitements pour les patients qui en faisaient la demande durant la période de confinement. L'envoi aux pharmacies d'officine a été réalisé par la collaboration des grossistes répartiteurs de la région. Les envois de colis ont augmenté de 554% entre février 2020 et mars 2020. De plus, la délivrance de traitements chroniques (y compris des médicaments sous ATU) en rétrocession sur ordonnance expirée a également été réalisée comme autorisé par l'arrêté du 23 mars 2020 (Art 4).

La mise en place d'entretiens pharmaceutiques à distance pour les patients ayant une instauration de médicaments rétrocedables dispensés par la PUI a été réalisée.

Essais cliniques

Plusieurs essais cliniques ont été mis en place au CHU en vue d'évaluer de possibles traitements contre la COVID-19.

Sécurisation des prescriptions

Une fiche de bon usage, une analyse pharmaceutique et une dispensation nominative de toutes les prescriptions d'hydroxychloroquine ont été réalisées. Ce médicament a fait l'objet d'une utilisation croissante en début de pandémie COVID-19 ce qui a amené la PUI à développer et diffuser au sein de l'établissement une fiche réflexe de bon usage du médicament pour les professionnels de santé.

Le paramétrage des protocoles de prise en charge des patients atteints du SARS-CoV-2, dans l'outil de prescription institutionnel DxCare[®], a été réalisé afin d'uniformiser les pratiques, de sécuriser la prescription et de faire gagner du temps aux équipes médicales. Cette démarche a également été mise en place pour les protocoles d'essais cliniques.

Chimiothérapie

La mise en place d'un circuit court a permis la continuité des soins pour les patients traités par chimiothérapie.

Unités « Covid »

La pharmacie a aménagé les nouveaux services cliniques baptisés « unités covid ». Ces services ont été créés pour pallier l'afflux massif de patients. La PUI a dû approvisionner ces services en consommables, médicaments et dispositifs médicaux grâce à des dotations. Les armoires à pharmacie des services ont été aménagées de sorte à pouvoir fonctionner avec le système Plein-Vide. Ainsi, ces services ont pu fonctionner de la même manière que les autres services du CHU.

Etat des lieux des stocks

Les surconsommations en consommables de toute nature et en médicaments (y compris oxygène) ont été surveillées pour anticiper les risques de rupture. Ainsi, la pharmacie a assuré la gestion des stocks stratégiques (médicaments, masques, tenues etc.).

2.2.4. Continuité de l'activité pharmaceutique

Pour permettre d'assurer la continuité des activités pharmaceutiques, un recensement des compétences de chaque pharmacien a été nécessaire et des formations internes pour le personnel ont été données.

Par ailleurs, un doublement des effectifs pour les gardes des internes et pour les astreintes des pharmaciens a été créé pour pallier une éventuelle absence et permettre la continuité de l'activité pharmaceutique.

2.2.5. Collaboration étroite avec les PUI des autres établissements de santé

La solidarité entre établissements du GHT 21/52 a permis des dépannages en médicaments et dispositifs médicaux et des échanges d'informations concernant les stratégies thérapeutiques retenues *via* la mise en place d'un « forum » Pharmaciens.

Des entretiens téléphoniques avec la Conférence des pharmaciens de CHU ont eu lieu et ont permis d'aborder les points suivants :

- Les stratégies thérapeutiques de la prise en charge des patients en réanimation, la gestion des stocks et les dépannages de médicaments et dispositifs médicaux,
- La remontée quotidienne des médicaments sur le site « mapui.fr »,
- La suspension des marchés publics,
- L'anticipation de la pénurie mondiale de médicaments et de dispositifs médicaux principalement pour les services de réanimation.

2.2.6. Collaboration étroite avec les services de réanimation

La réserve sanitaire

La pharmacie a participé à la formation du personnel volontaire pour constituer une réserve sanitaire pour la réanimation. Cette formation était destinée aux médecins et aux personnels infirmiers du CHU de Dijon mais également à tous les soignants du GHT. Des séances ont eu lieu en présentiel et étaient accessibles en visioconférence à tous les praticiens du GHT. Une séance filmée a également été mise à disposition des professionnels sur l'intranet. La formation portait sur les modalités de prescription et d'administration des médicaments utilisés en réanimation dans le cadre de la crise COVID-19.

Elaboration de protocoles d'utilisation des curares et sédatifs

Devant le risque de pénuries de médicaments à forte consommation en services de réanimation et soins intensifs, principalement les curares et sédatifs, des réunions pluridisciplinaires ont été régulièrement organisées entre les pharmaciens, les médecins réanimateurs et les pneumologues. Ces réunions avaient pour objectifs :

- D'alerter sur l'état des stocks en curares et sédatifs et anticiper les ruptures,
- De discuter et de faire évoluer les protocoles utilisés pour la curarisation, la sédation et l'analgésie des patients pris en charge dans ces services,
- De rédiger et de diffuser des consignes d'épargne pour les spécialités ciblées.

Les protocoles et consignes d'épargne ont été rédigés en tenant compte des difficultés du terrain et à partir de différentes recommandations dont la conférence de consensus commune de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) et de la Société de Réanimation de Langue Française (SRLF) et les Messages d'Alerte Rapide Sanitaires (MARS) survenus lors de la première vague épidémique (55, 56). Les consignes suivantes ont été diffusées au personnel médical et paramédical :

- Limiter le gaspillage des spécialités en tension. La PUI a réalisé un rappel sur l'optimisation des rotations de pousse-seringues afin de limiter les pertes (exemple du propofol) et sur la nécessité de finir l'intégralité d'une seringue avant le relais par une nouvelle (exemple des sédatifs).
- Utiliser les spécialités importées par l'Etat pour permettre la continuité des soins. Pour répondre à l'urgence, des spécialités de différents dosages, fournisseurs multiples ou étiquetées en langue étrangère ont été référencées dans notre établissement. La vigilance des pharmaciens et une bonne communication avec les équipes médicales et soignantes ont été nécessaires pour éviter le risque d'erreurs médicamenteuses.
- Proposer des solutions alternatives pour épargner les 5 molécules devenues stocks d'Etat (atracurium, cisatracurium, rocuronium, propofol et midazolam). A titre d'exemple, il a été recommandé de privilégier les anesthésies locorégionales aux anesthésies générales. Concernant les spécialités utilisées dans la sédation-analgésie, les prescriptions de midazolam ont été recommandées car notre établissement disposait d'un stock suffisant, ainsi que la potentialisation de la sédation avec les morphiniques et éventuellement la sédation par les halogénés (desflurane, enflurane, haloflurane, isoflurane, sévoflurane).

Partie II : Etat des lieux de la prise en charge thérapeutique au CHU de Dijon des patients adultes atteints ou fortement suspectés du SARS-CoV-2 hospitalisés en services de réanimation et soins intensifs de pneumologie

1. Rationnel

En décembre 2019, la pandémie au nouveau coronavirus SARS-CoV-2 commençait à se propager dans le monde. Au 10 septembre 2020, la France comptabilisait 113 830 hospitalisations et 30 764 patients décédés (26). Le manque de connaissances de ce virus et l'absence de traitement spécifique efficace ont entraîné de grandes difficultés de prise en charge des patients infectés en France et dans le monde.

Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon, l'afflux massif de patients atteints ou fortement suspects d'infection au SAR-CoV-2 a nécessité une réorganisation des activités médicales et chirurgicales avec la reprogrammation de consultations médicales et des blocs chirurgicaux pour permettre d'augmenter la capacité d'accueil et d'hospitalisations de ces patients. La prise en charge thérapeutique des patients hospitalisés en services de réanimation a été symptomatique et évolutive au cours de la 1^{ère} vague de la pandémie. Des protocoles thérapeutiques ont été proposés mais devaient tenir compte de la disponibilité des médicaments, d'où la particularité et la complexité du traitement. L'ampleur de la pandémie a en effet engendré un risque de pénurie sur des classes thérapeutiques essentielles (curares, sédatifs et analgésiques) à la prise en charge en réanimation des patients, nécessitant une épargne de certains produits voire un report sur d'autres classes.

Dans cette étude observationnelle, nous avons, tout d'abord, décrit la prise en charge thérapeutique et le parcours de soins des patients adultes atteints ou fortement suspectés d'une infection au SARS-CoV-2 hospitalisés en services de réanimation et de soins intensifs de pneumologie au sein de notre établissement. Puis, dans le but d'anticiper une éventuelle 2^{ème} vague, une étude sur l'évolution de l'utilisation des curares et sédatifs étiquetés critiques a été réalisée.

Les données et observations décrites peuvent éclairer l'ensemble du personnel médical et pharmaceutique à comprendre l'impact des pandémies actuelles et futures sur la prise en charge thérapeutique spécifique d'un patient atteint de SARS-CoV-2 hospitalisé en services de réanimation et soins intensifs et sur la nécessité d'une gestion rigoureuse des médicaments.

2. Objectifs de l'étude

L'objectif primaire de l'étude était de réaliser un état des lieux de la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints ou fortement suspectés d'une infection au SARS-CoV-2 hospitalisés en services de réanimation et pneumologie soins intensifs (SI) au CHU de Dijon.

L'objectif secondaire était d'étudier l'évolution des stratégies de traitement au cours de la 1^{ère} vague de la pandémie au SARS-CoV-2 avec un focus sur les curares et sédatifs, deux classes thérapeutiques étiquetées critiques en raison du risque de pénurie.

3. Matériel et méthodes

3.1. Cadre et type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique conduite entre le 26 février 2020 et le 19 mai 2020. Nous avons étudié les patients adultes admis en services de réanimation et soins intensifs au CHU de Dijon pour infection ou forte suspicion d'infection au SARS-CoV-2. Les services concernés étaient : la pneumologie SI et les 4 services de réanimation (réanimation polyvalente, réanimation de chirurgie cardio-vasculaire, réanimation de chirurgie traumatologique et médecine intensive de réanimation). Ont été considérés comme atteints par le SARS-CoV-2, tous les patients ayant eu un résultat positif au test par Réaction en Chaîne par Polymérase (PCR) sur prélèvement nasopharyngé et/ou un scanner thoracique fortement évocateur de l'infection.

Pour le recueil, nous avons consulté l'ensemble des dossiers médicaux *via* le Dossier Patient Informatisé (DPI) institutionnel DxCare[®] pour les services de réanimation et également les dossiers patients papiers pour le service de pneumologie SI (Grille de recueil en annexe 4).

3.2. Caractéristiques initiales des patients

Les informations recueillies relatives aux patients comprenaient :

- le sexe,
- l'âge,
- le poids,
- la région de résidence,
- la provenance du patient avant l'admission au CHU,
- les facteurs de risque (diabète, hypertension artérielle, pathologie pulmonaire autre que l'asthme persistant sévère, asthme persistant sévère, tabagisme, pathologie

- cardiaque, pathologie rénale, pathologie neurologique, pathologie neuromusculaire, pathologie hépatique, pathologie cancéreuse, immunodéficience, obésité, grossesse, pathologie psychiatrique, dysthyroïdie, éthyliisme chronique et dyslipidémie),
- le(s) résultat(s) de la PCR sur prélèvement nasopharyngé au SARS-CoV-2,
 - le compte-rendu du scanner thoracique à la recherche d'une infection au SARS-CoV-2,
 - la présence d'un Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) et son niveau,
 - les durées des symptômes et d'hospitalisation avant l'admission en service de réanimation et de pneumologie SI.

3.3. Critères d'évaluation

3.3.1. Séjours et devenir du patient

Les critères liés au séjour et au devenir du patient étaient :

- la provenance du patient à l'admission en service de réanimation et de pneumologie SI,
- le(s) service(s) d'hospitalisation (réanimation et/ou pneumologie SI) fréquenté(s) par le patient,
- la durée totale d'hospitalisation en réanimation et en pneumologie SI,
- les transferts réalisés entre les services de réanimation et de pneumologie SI,
- le devenir du patient en post-réanimation et pneumologie SI.

3.3.2. Prise en charge respiratoire

Les critères d'évaluation retenus étaient :

- la stratégie de prise en charge respiratoire la plus invasive durant la prise en charge hospitalière du patient :
 - o le recours à l'oxygénothérapie : masque ou lunettes, oxygène haut débit,
 - o le recours à la ventilation mécanique : Ventilation Non Invasive (VNI), Ventilation Invasive (VI) associée ou non à une Oxygénation par Membrane ExtraCorporelle (ECMO),
- le nombre de cures de décubitus ventral (DV).

3.3.3. Prise en charge médicamenteuse

Les données recueillies pour la prise en charge médicamenteuse du SARS-CoV-2 en services de réanimation et pneumologie SI étaient :

- les prescriptions de médicaments appartenant aux classes thérapeutiques étiquetées critiques et devenus stocks d'Etat durant la 1^{ère} vague de la pandémie au SARS-CoV-2 : curares et sédatifs (nom de la molécule, posologie et durée de traitement).
Ces médicaments (3 curares : atracurium, cisatracurium, rocuronium, et 2 sédatifs : midazolam, propofol) ont été sélectionnés pour l'analyse en raison de leur forte utilisation en réanimation et en pneumologie SI au moment de l'étude et des pénuries croissantes. Bien que non réquisitionné par l'Etat, nous avons choisi d'intégrer le sufentanil dans cette catégorie de médicaments en raison de ses stocks critiques.
- les prescriptions d'autres thérapies :
 - o autres sédatifs injectables, antalgiques injectables, anti-inflammatoires stéroïdiens injectables (nom de la molécule et durée de traitement),
 - o les prescriptions d'antibiotiques, d'antifongiques, d'antiviraux et des thérapies associées utilisées sur le territoire national pour traiter l'infection au SARS-CoV-2 (nom de la molécule).

3.3.4. Evolution des consommations de médicaments critiques

3.3.4.1. Comparaison aux consommations hors période de crise

Un comparatif des consommations des spécialités curarisantes et sédatives étiquetées critiques a été réalisé entre les années 2019 et 2020 sur les périodes de mars à mai pour l'ensemble des services du CHU de Dijon.

3.3.4.2. Evolution des consommations au cours de la période d'étude

Nous avons comparé les doses cumulées reçues dans la population étudiée des spécialités curarisantes et sédatives entre deux périodes d'étude. La période 1 s'étend du 26/02/2020 au 31/03/2020 et correspond à une phase au cours de laquelle il n'y avait pas d'information particulière ni de restriction d'utilisation des curares et sédatifs. La période 2 s'étend du 01/04/2020 au 19/05/2020 et correspond à une phase au cours de laquelle les anesthésistes réanimateurs ont été sensibilisés au risque de pénurie de ces 2 classes médicamenteuses. Les prescripteurs du CHU de Dijon ont été informés le 1^{er} avril 2020 d'une tension d'approvisionnement des curares et sédatifs avec une gestion des stocks par l'Etat via le Message d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) du 29 mars 2020 émis par le Ministère des solidarités et de la santé et la Direction Générale de la Santé (DGS) (paragraphe « Optimisation de l'utilisation des traitements et alternatives »). Les patients ont été inclus dans l'une ou l'autre période en fonction de leur date d'admission en réanimation. Cette comparaison avait pour but d'évaluer l'évolution de la prise en charge médicamenteuse des

patients hospitalisés en réanimation et en pneumologie SI au cours de la 1^{ère} vague. La consommation a été exprimée en nombre de flacons du dosage le plus élevé des spécialités étiquetées critiques.

3.4. Méthode statistique

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel Excel[®]. Les variables qualitatives ont été décrites par des fréquences et des pourcentages. Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide de moyennes et d'écart-types. La comparaison des deux périodes a été décrite par un test de Student et réalisée à l'aide du logiciel SAS[®].

4. Résultats

4.1. Caractéristiques initiales des patients

Pendant la période d'étude, 153 patients ont été inclus. L'âge moyen des patients était de 66 ans \pm 13 ans. Les pourcentages de femmes et d'hommes étaient respectivement de 39,2 % (n = 60) et de 60,8% (n = 93). Le poids moyen des patients était de 83,9 kg \pm 19,2 kg. La durée moyenne des symptômes avant l'admission en réanimation ou pneumologie SI était de 8,2 jours \pm 5,2 jours. La majorité des patients a présenté à minima, un SDRA modéré à majeur (81,7% ; n = 125).

Au moins un test PCR sur prélèvement nasopharyngé a été retrouvé positif au SARS-CoV-2 chez 83% des patients (n = 127). Un scanner thoracique évocateur d'une infection associé à un résultat positif du test PCR a été retrouvé chez 74,5% des patients (n = 114).

Le nombre moyen de facteurs de risque par patient était de 3,5 \pm 1,9 dont les principaux retrouvés étaient :

- une hypertension artérielle chez 56,9% des patients (n = 87),
- un diabète chez 27,1% des patients (n = 42) dont 13,1% de diabètes non contrôlés (n = 20),
- un surpoids ou une obésité chez 71,9% des patients (n = 110),
- une pathologie pulmonaire chez 26,8% des patients (n = 41),
- un tabagisme ancien ou actif chez 34,6% des patients (n = 53) dont 26,8% de fumeurs actifs (n = 41).

Les caractéristiques initiales des patients sont présentées dans le tableau III.

Tableau III : Caractéristiques initiales des patients atteints du SARS-CoV-2 admis en réanimation et en pneumologie SI au CHU de Dijon.

Critères	Valeurs
Sexe, % (n)	
Homme	60,8 (93)
Femme	39,2 (60)
Age en année, moyenne (écart-type)	66 (13)
Poids en kilogramme, moyenne (écart-type)	83,9 (19,2)
Région de Résidence, % (n)	
Bourgogne	92,1 (141)
Franche-Comté	0,7 (1)
Grand-Est	7,2 (11)
Provenance du patient avant l'entrée au CHU, % (n)	
Ville	65,4 (100)
Hôpital	23,5 (36)
EHPAD extérieur	3,9 (6)
Soins de Suite et de Réadaptation (SSR) extérieur	3,3 (5)
Clinique	3,9 (6)
Au moins 1 test PCR sur prélèvement nasopharyngé positif au SARS-CoV-2, % (n)	83 (127)
Scanner thoracique évocateur d'une infection au SARS-CoV-2, % (n)	90,8 (139)
Niveau du SDRA, % (n)	
Mineur	7,8 (12)
Modéré	38,6 (59)
Majeur	43,1 (66)
Niveau non précisé	10,5 (16)
Durée des symptômes avant l'admission en service de réanimation et pneumologie SI en jours, moyenne (écart-type)	8,2 (5,2)
Durée d'hospitalisation avant l'admission en service de réanimation et pneumologie SI en jours, moyenne (écart-type)	1,5 (2,9)
Diabète, % (n)	27,5 (42)
Contrôlé	14,5 (22)
Non contrôlé	13,1 (20)
Hypertension artérielle, % (n)	56,9 (87)
Pathologie pulmonaire autre que l'asthme persistant sévère, % (n)	26,1 (40)
Asthme persistant sévère, % (n)	0,7 (1)
Tabagisme, % (n)	34,6 (53)
Ancien fumeur	26,8 (41)
Fumeur actif	7,8 (12)
Pathologie cardiaque, % (n)	26,1 (40)
Pathologie rénale, % (n)	13,1 (20)
Pathologie neurologique, % (n)	5,9 (9)
Pathologie hépatique, % (n)	2,6 (4)
Pathologie cancéreuse, % (n)	15,7 (24)
Immunodéficience, % (n)	2,0 (3)
Liée au VIH	0,7 (1)
Liée à un traitement immunosuppresseur	1,3 (2)
Excès de poids, % (n)	71,9 (110)
Surpoids	34,6 (53)
Obésité	37,3 (57)
Modérée	23,5 (36)
Sévère	8,5 (13)
Morbide	5,2 (8)
Grossesse, % (n)	1,3 (2)
Pathologie psychiatrique, % (n)	20,9 (32)
Dysthyroïdie, % (n)	11,1 (17)
Ethylisme chronique, % (n)	5,2 (8)
Dyslipidémie, % (n)	23,5 (36)

4.2. Critères d'évaluation

4.2.1. Séjours et devenir du patient

Avant leur admission en services de réanimation et pneumologie SI, 36,6% des patients (n = 56) étaient déjà hospitalisés dans un service de médecine du CHU, 38,6% des patients (n = 59) provenaient d'une admission *via* les urgences du CHU et le reste des patients d'un transfert d'un établissement extérieur. La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation et pneumologie SI était de 18,4 jours \pm 19,3 jours. La durée médiane d'hospitalisation en réanimation et pneumologie SI était de 13 jours. Au total, 39,9% des patients ont été transférés au moins une fois entre les services de réanimation et de pneumologie SI (n = 61), 50,3% des patients ont été hospitalisés uniquement dans un service de réanimation (n = 77) et 9,8% des patients ont été hospitalisés uniquement dans le service de pneumologie SI (n = 15).

Concernant l'issue de la prise en charge des patients admis au CHU de Dijon pour infection au SARS-CoV-2, 25,5% des patients de notre cohorte sont décédés (n = 39), 54,9% des patients ont été transférés dans un service de médecine du CHU (n = 84), 18,3% des patients ont été transférés vers un autre établissement (n = 28) et 1,3% des patients qui étaient hospitalisés en pneumologie SI sont retournés à leur domicile (n = 2).

Les critères liés au séjour et au devenir du patient hospitalisé en réanimation et en pneumologie SI sont présentés dans le tableau IV.

Tableau IV : Critères d'évaluation liés aux séjours et devenir du patient.

Critères	Valeurs
Provenance avant l'entrée en réanimation ou pneumologie SI, % (n)	
Transfert d'un service du CHU	36,6 (56)
Admission directe depuis les urgences	38,6 (59)
Transfert d'un établissement extérieur	24,8 (38)
Durée d'hospitalisation en réanimation et pneumologie SI en jours, moyenne (écart-type)	18,4 (19,3)
Services d'hospitalisation, % (n)	
Réanimation et pneumologie SI	39,9 (61)
Uniquement réanimation	50,3 (77)
Uniquement pneumologie SI	9,8 (15)
Nombre de patients ayant eu au moins un transfert entre les services de réanimation et de pneumologie SI, % (n)	39,9 (61)
Transfert pneumologie SI \rightarrow réanimation	3,3 (5)
Transfert réanimation \rightarrow pneumologie SI	36,6 (56)
Devenir du patient en post-réanimation et pneumologie SI, % (n)	
Décès	25,5 (39)
Transfert vers un service de médecine du CHU	54,9 (84)
Transfert vers un autre hôpital	13,1 (20)
Transfert vers une clinique	2,0 (3)
Rééducation hors CHU	3,2 (5)
Retour à domicile	1,3 (2)

4.2.2. Prise en charge respiratoire la plus invasive

La totalité des patients a bénéficié d'une assistance respiratoire, par oxygénothérapie ou par ventilation mécanique. Pour rappel, seule a été recueillie pour chaque patient la prise en charge respiratoire la plus invasive au cours de son séjour hospitalier. Plus de 80% des patients ont bénéficié d'une ventilation mécanique (n = 124), et le reste des patients d'une oxygénothérapie seulement (n = 29). En réanimation, une ventilation invasive a été pratiquée majoritairement, chez 72,5% des patients (n = 100) tandis qu'en pneumologie SI, l'oxygénothérapie et la ventilation non invasive étaient pratiquées chacune pour 46,7% des patients (n = 7).

Un peu plus d'un tiers des patients a bénéficié d'au moins une cure de décubitus ventral (n = 59), le nombre moyen de cures par patient étant de 3,61 cures \pm 3,06 cures.

La prise en charge respiratoire des patients est représentée dans le tableau V.

Tableau V : Prise en charge respiratoire des patients atteints du SARS-CoV-2 au CHU de Dijon.

Critères	Valeurs
Modalités d'assistance respiratoire, % (n)	100 (153)
Oxygénothérapie, % (n)	19,0 (29)
Masque ou lunettes	8,5 (13)
Haut débit	10,5 (16)
Ventilation mécanique, % (n)	81,0 (124)
Ventilation non invasive	15,0 (23)
Ventilation invasive	66,0 (101)
- Seule	54,2 (83)
- Assistée d'une ECMO	11,8 (18)
Stratégie de décubitus ventral	
Nombre de patients ayant bénéficié d'au moins 1 cure de décubitus ventral, % (n)	38,6 (59)
Nombre moyen de cures par patient (écart-type)	3,61 (3,06)

4.2.3. Prise en charge médicamenteuse

4.2.3.1. Curares et sédatifs devenus étiquetés critiques durant la crise

La consommation de curares et sédatifs a concerné une proportion plus importante de patients de réanimation que de pneumologie SI (64,5% vs. 6,7% pour les curares et 82,3% vs. 40% pour les sédatifs) en considérant que 138 patients ont été hospitalisés en réanimation (au moins 1 passage) et 15 patients ont été hospitalisés uniquement en pneumologie SI. Concernant les curares, le cisatracurium a été la molécule la plus fréquemment utilisée, avec une posologie moyenne de 20,5mg/h \pm 11,0 mg/h pendant une durée moyenne de 7,8 jours \pm 6,1 jours. La prescription par curare (cisatracurium ou rocuronium) a été instaurée chez 64,5% des patients en service de réanimation (n = 89) et

6,7% des patients en pneumologie SI (n = 1). Aucune prescription d'atracurium n'a été relevée chez les patients de notre cohorte.

Concernant les sédatifs, le propofol a été la molécule la plus fréquemment utilisée, avec une posologie moyenne de 234,9mg/h ± 89,8 mg/h pendant une durée moyenne de 10,3 jours ± 7,1 jours, suivi du sufentanil et du midazolam. Notre étude a rapporté que plusieurs sédatifs pouvaient être prescrits, simultanément ou en relais, durant l'hospitalisation d'un même patient, de la même façon que lors d'une prise en charge hors périmètre COVID-19. Ces associations sont recommandées pour la prise en charge des patients en réanimation qui repose sur la curarisation, la sédation et l'analgésie. Ainsi, 26,8% (n = 41) des patients ont reçu durant leur hospitalisation du propofol et du sufentanil, 2,0% (n = 3) ont reçu du propofol et du midazolam, 4,6 % (n = 7) ont reçu du midazolam et du sufentanil et 20,3% (n = 31) ont reçu les 3 sédatifs au cours de leur prise en charge.

Les prescriptions de curares et sédatifs sont représentées dans le tableau VI.

Tableau VI : Curares et sédatifs étiquetés critiques prescrits chez les patients atteints du SARS-CoV-2.

Classe	Molécule	Fréquence % (n)		Posologie M (sd)	Durée de traitement (jours) M (sd)
		Au moins un passage en réanimation (n = 138)	Pneumologie SI (n = 15)		
curare	Cisatracurium	63,8 (88)	6,7 (1)	20,5 mg/h (11,0)	7,8 (6,1)
	Rocuronium	0,7 (1)	-	4,0 mg/h (NA)	1,0 (NA)
sédatif	Propofol	66,7 (92)	-	234,9 mg/h (89,8)	10,3 (7,1)
	Sufentanil	56,5 (78)	6,7 (1)	14,1 µg/h (9,6)	10,0 (7,0)
	Midazolam	31,2 (43)	40 (6)	12,3 mg/h (7,5)	7,8 (6,8)

4.2.3.2. Autres thérapies utilisées

Concernant les autres thérapies utilisées dans la prise en charge des patients infectés par le SARS-CoV-2, notre étude rapporte les résultats suivants. Les patients ont reçu d'autres sédatifs que ceux étiquetés critiques tels que la dexmédétomidine qui a été utilisée chez 17,6% des patients (n = 27). La morphine injectable (n = 32) et la kétamine (n = 21) ont été utilisées dans le cadre de la prise en charge de la douleur ou comme potentialisateur de l'anesthésie. La méthylprednisolone injectable a été prescrite chez 23,5% des patients (n = 36) avec une durée moyenne de 6,5 jours ± 5,1 jours.

Concernant la prise en charge anti infectieuse, notre étude montre que 95,4% des patients (n = 146) ont reçu au moins un traitement antibiotique injectable. Les 4 antibiotiques les plus

utilisés étaient : la cefotaxime chez 65,3% des patients (n = 100), la rovamycine chez 49,7% des patients (n = 76), la tazocilline chez 46,4% des patients (n = 71) et le linézolide chez 30,0% des patients (n = 46). Un traitement par antifongique injectable a été prescrit chez 20,3% des patients (n = 31). Les antifongiques majoritairement utilisés étaient le fluconazole chez 5,2% des patients (n = 8), la caspofungine chez 3,9% des patients (n = 6), le voriconazole chez 3,9% des patients (n = 6) et l'amphotéricine B chez 1,3% des patients (n = 2).

Un traitement anti viral a été prescrit chez 33,3% des patients (n = 51). Les anti viraux utilisés étaient oseltamivir chez 24,8% des patients (n = 38) avec une durée moyenne de 2,9 jours \pm 1,3 jours, le lopinavir/ritonavir chez un 0,7% des patients (n = 1) et le remdesivir chez 7,8% des patients (n = 12).

Enfin, 24,8% des patients ont reçu une thérapie associée spécifique à la prise en charge du SARS-CoV-2 (n = 38). Pour 24,2% des patients, il s'agissait de l'hydroxychloroquine per os (n = 37) et pour 0,7% des patients, du tocilizumab (n = 1).

Les prescriptions des autres traitements à l'exception des curares et sédatifs sont représentées dans le tableau VII.

Tableau VII : Prescriptions des autres thérapies chez les patients atteints du SARS-CoV-2.

Traitement	Fréquence % (n)	Durée de traitement (jours) M (sd)
Autres sédatifs		
Dexmédétomidine	17,6 (27)	6,2 (5,3)
Antalgiques	34,6 (53)	
Kétamine	13,7 (21)	6,6 (6,0)
Morphine chlorhydrate	20,9 (32)	3,5 (3,9)
Anti-inflammatoires stéroïdiens		
Méthylprednisolone	23,5 (36)	6,5 (5,1)
Antibiotiques	95,4 (146)	-
Antifongiques	20,3 (31)	-
Autres anti viraux	33,3 (51)	
Lopinavir/ritonavir	0,7 (1)	-
Oseltamivir	24,8 (38)	2,9 (1,3)
Remdesivir	7,8 (12)	-
Thérapies associées	24,9 (38)	
Hydroxychloroquine	24,2 (37)	-
Tocilizumab	0,7 (1)	-

4.2.4. Evolution des consommations de médicaments critiques

4.2.4.1. Comparaison aux consommations hors période de crise

Entre les mois de mars à mai 2019 et les mois de mars à mai 2020, une nette augmentation des consommations des spécialités dites critiques a été constatée au sein du CHU de Dijon. Concernant les curares, la consommation de cisatracurium a augmenté d'environ 65%

(rapportée au mg) entre les deux années. Le rocuronium a été exclu de cette comparaison car un seul patient a reçu cette spécialité durant 1 jour au cours de notre étude.

Concernant les sédatifs, les augmentations (rapportées au mg) étaient de 36,5% pour le propofol, de 36,5% pour le sufentanil et de 242,8% pour le midazolam. En pratique, l'augmentation des consommations de propofol a été la plus problématique avec un stock de ce médicament inférieur à une consommation de 7 jours au plus fort de la crise.

Le tableau VIII présente les unités de médicaments critiques consommées par l'ensemble des services.

Tableau VIII : Consommation des spécialités étiquetées critiques au CHU de Dijon durant les périodes de mars à mai 2019 et 2020, exprimées en flacons.

Classe	Spécialités	Consommation de Mars-Mai 2019	Consommation de Mars-Mai 2020	Delta 2019-2020
Curares	Cisatracurium 150mg/30ml	991	1 923	+ 94,0%
	Cisatracurium 10mg/5ml	4 575	3 191	- 30,2%
Sédatifs	Propofol 1%			
	Propofol 200mg/20ml	7 362	6 816	- 7,4%
	Propofol 500mg/50ml	618	885	+ 43,2%
	Propofol 1g/100ml	0	2 500	+ 249 900%*
	Propofol 2%			
	Propofol 1g/50ml	7 205	7 961	+ 10,5%
	Sufentanil 250µg/5ml	1 004	2 061	+ 105,3%
Sufentanil 50µg/10ml	5 613	4 207	- 25,0%	
Midazolam 50mg/10ml	1 779	6 099	+ 242,8 %	

* Le calcul du pourcentage d'augmentation a été possible en remplaçant la valeur 0 par 1 pour les consommations de mars à mai 2019.

4.2.4.2. Evolution des consommations au cours de la période d'étude

Les spécialités comparées durant les deux périodes choisies (avant et après sensibilisation des prescripteurs au risque de pénurie) étaient celles étiquetées critiques et dont l'Etat avait contingenté les stocks (cisatracurim, rocuronium, propofol et midazolam) ainsi que le sufentanil. A nouveau, le rocuronium a été exclu de cette comparaison car faiblement utilisé. Pour rappel, la consommation a été exprimée en nombre de flacons du dosage le plus élevé des spécialités étiquetées critiques.

Les moyennes des doses reçues par patient pour chaque curare et sédatif n'étaient pas significativement différentes entre les deux périodes d'étude (Tableau IX). Néanmoins, une tendance à la hausse des consommations moyennes a été observée pour le cisatracurium, le sufentanil et le midazolam avec respectivement une consommation moyenne par patient de 26,1 flacons (période 1) vs. 27,2 flacons (période 2), 13,4 flacons (période 1) vs. 15,8 flacons (période 2) et 48,5 flacons (période 1) vs. 55,5 flacons (période 2). A l'inverse, une

tendance à la baisse a été constatée pour le propofol avec 61 flacons consommés par patient durant la période 1 vs. 52,4 flacons durant la période 2.

Tableau IX : Comparaison des doses reçues en médicaments critiques au cours des deux périodes étudiées.

Classe	Spécialité	Période 1 (26/02/20 au 31/03/20)			Période 2 (01/04/20 au 19/05/20)			p value
		Nb de patients	Dose cumulée par patient, M (sd)	Flacons administrés par patient (unités*)	Nb de patients	Dose cumulée par patient, M (sd)	Flacons administrés par patient (unités*)	
Curares	Cisatracurium	58	3 923,4 mg (3 662,4)	26,1	31	4 080,0 mg (3 620,6)	27,2	0,85
Sédatifs	Propofol	56	61 007,1 mg (50 308,0)	61,0	36	52 406,7mg (39 114,9)	52,4	0,39
	Sufentanil	46	3 358,4 µg (3 054,2)	13,4	33	3 941,8µg (5 278,6)	15,8	0,57
	Midazolam	27	2426,2mg (2 560,8)	48,5	22	2773,1mg (3 191,7)	55,5	0,67

* Pour cisatracurium, quantité exprimée en flacons de 150mg/30ml ; Pour le propofol, quantité exprimée en flacons de 1g/50ml ; Pour le sufentanil, quantité exprimée en flacons de 250µg/5ml ; Pour le midazolam, quantité exprimée en flacons de 50mg/10ml.

5. Discussion

Notre étude descriptive a permis de réaliser un état des lieux de la prise en charge thérapeutique de 153 patients admis en réanimation et pneumologie SI pour une infection au SARS-CoV-2 au CHU de Dijon entre le 26/02/2020 et le 19/05/2020. Les caractéristiques initiales des patients, les prises en charge respiratoire et médicamenteuse ainsi que les données liées au séjour ont été étudiées.

Le diagnostic d'une infection au SARS-CoV-2 a été établi par la positivité à au moins un test PCR et/ou un scanner thoracique évocateur d'une infection. Au moins un test PCR sur prélèvement nasopharyngé était positif au SARS-CoV-2 chez 83% des patients et un scanner thoracique était évocateur d'une infection au SARS-CoV-2 chez 90,8% des patients de l'étude. Une étude réalisée en Chine a montré que sur une cohorte de 1 014 patients, le taux de test PCR sur prélèvement nasopharyngé positif était plus faible que dans notre étude à savoir 59%, et qu'un scanner thoracique évocateur d'une infection au SARS-CoV-2 était retrouvé chez 88% des patients (57).

Dans notre étude, l'âge moyen des patients admis en réanimation et pneumologie SI était de 66 ans ± 13 ans et 54,9% des patients avaient plus de 65 ans. Ce chiffre est représentatif

des patients admis en réanimation en France puisque 57% des patients en réanimation avaient plus de 65 ans (32). De même en Lombardie, une cohorte de 1 591 patients a montré que l'âge moyen des patients était de 63 ans (58).

La proportion d'hommes dans notre étude était de 60,8% ce qui est représentatif de la population des patients hospitalisés en France qui est de 53% (32).

Sur 153 patients, 96,7% présentaient au moins une comorbidité dont les plus fréquentes étaient une hypertension artérielle (56,9%), une obésité (71,9%), un tabagisme ancien ou actif (34,6%) et un diabète (27,5%). Dans l'étude menée à Wuhan, seulement 40% des patients en réanimation avaient une maladie chronique (59). Ce chiffre est différent de celui de notre étude mais les maladies chroniques recueillies n'ont pas été mentionnées et ne peuvent donc pas être comparées aux facteurs de risque que nous avons relevés. Par ailleurs, l'âge moyen des patients de l'étude de Wuhan était plus faible (59 ans) ce qui peut expliquer un plus faible taux de maladies chroniques. En Lombardie, 68% des patients avaient au moins une comorbidité dont les principales étaient une hypertension artérielle chronique et un diabète ce qui est représentatif des principales comorbidités retrouvées dans notre étude (58).

Une des limites de notre étude est le recueil non exhaustif des facteurs de risque des patients. En effet, nous avons recueilli les facteurs de risque connus et décrits dans la littérature au moment de notre étude. Une meilleure connaissance du virus et d'autres études à venir, mettrons probablement en exergue d'autres facteurs de risque responsables d'une évolution défavorable lors d'une infection par le SARS-CoV-2.

La durée moyenne des symptômes avant entrée en réanimation ou pneumologie SI était de 8,2 jours \pm 5,2 jours. Ce chiffre est représentatif des patients admis en réanimation en France puisque cette durée était de 8 jours (32). Une autre étude menée dans une unité de soins intensifs à Seattle montre également une durée moyenne des symptômes similaire qui était de 7 jours \pm 4 jours (60). Dans les formes graves d'une infection au SARS-CoV-2, l'atteinte pulmonaire avec insuffisance respiratoire survient classiquement 7 à 10 jours après le début des symptômes et peut s'accompagner d'un SDRA nécessitant le plus souvent une intubation endotrachéale dans les 24-48 heures expliquant ainsi le délai similaire entre le début des symptômes et le transfert en réanimation de notre étude (61).

L'admission en services de réanimation et pneumologie SI s'est faite après un passage aux urgences du CHU pour 38,6% des patients ce qui indique que plus d'un tiers des patients de notre cohorte étaient dans un état préoccupant lors de leur arrivée à l'hôpital, nécessitant d'emblée une hospitalisation dans une unité de soins spécialisés. De plus, près d'un quart des patients (24,8%) ont été transférés d'un établissement extérieur qui ne disposait pas ou plus de lits de réanimation ou de SI.

Dans notre cohorte, la durée médiane d'hospitalisation en réanimation et pneumologie SI était de 13 jours (et 18,4 jours en moyenne). En France, la durée médiane de séjour en réanimation était de 11 jours (IQ : 3-16 jours) au 23 juillet 2020 (32). Ainsi, la durée médiane d'hospitalisation de notre étude était légèrement supérieure à la durée nationale probablement car elle prend en compte la durée totale d'hospitalisation en réanimation et en pneumologie SI, 61 patients ayant été transférés entre les 2 types de services. La durée médiane d'hospitalisation spécifique aux services de réanimation de notre étude était de 12 jours, ce qui était représentatif de la durée médiane nationale. Au total, 39,9% des patients de notre étude ont eu au moins un transfert d'un service de réanimation vers le service de pneumologie SI (n = 61). Ces transferts étaient, pour la plupart, liés à un allègement de la prise en charge respiratoire en relais d'une ventilation invasive réalisée en réanimation. La stratégie de notre hôpital était de réaliser ces transferts dès que la capacité respiratoire des patients s'améliorait avec un recours à de la VNI ou de l'oxygénothérapie afin de libérer des lits de réanimation. Néanmoins, la capacité respiratoire et l'état clinique limites de ces patients nécessitaient une surveillance rapprochée en soins intensifs empêchant un retour dans un service de médecine conventionnelle.

Concernant l'issue de la prise en charge des patients admis au CHU de Dijon pour infection au SARS-CoV-2, un quart des patients de notre cohorte sont décédés. En comparaison avec les données nationales du 23 juillet 2020, la mortalité était similaire en services de réanimation en France puisqu'elle était de 23% (32). L'étude menée en unités de SI de Lombardie montre également un taux similaire qui est de 26% de patients décédés (58). Cela indique une prise en charge thérapeutique similaire sur le territoire national et en Italie, pays touché de façon comparable au nôtre. La moitié des patients ont été transférés dans un autre service de médecine du CHU une fois leur état stabilisé et ne nécessitant pas une surveillance rapprochée. Un patient sur cinq a été transféré vers un autre établissement. Il s'agissait soit d'un retour du patient dans son établissement d'origine soit d'un transfert vers un établissement d'une autre région moins impactée et en mesure d'accueillir de nouveaux patients en réanimation. Ainsi, 6 patients ont été concernés par ce dernier type transfert vers la région Auvergne-Rhône-Alpes, permettant au CHU de Dijon de toujours conserver des lits de réanimation disponibles pour admettre d'autres patients.

Les protocoles de prise en charge des patients atteints du SARS-CoV-2 variaient entre les services de réanimation et de pneumologie SI. En lien avec les spécificités de service, de l'équipement et des respirateurs à disposition, les réanimations ont majoritairement pris en charge les patients ayant une ventilation mécanique et la pneumologie SI ne prenait en charge que les patients ayant une oxygénothérapie ou une VNI. La ventilation mécanique a été réalisée chez plus de 4 patients sur 5 dont la majorité se trouvait en service de réanimation. Les services de réanimation ont pris en charge l'ensemble des patients sous VI

(n = 100) dont ceux ayant bénéficié d'ECMO en sus (n = 18) et une partie des patients sous VNI (n =16). L'étude réalisée en soins intensifs de la région de Lombardie montre un taux de ventilation mécanique de 88% ce qui est légèrement supérieur à nos résultats (81,0%) principalement expliqué par une médiane PaO₂ / FiO₂ qui était de 160 dans l'étude italienne (58). L'étude menée en unité de soins intensifs à Seattle montre également un taux de ventilation mécanique de 75% similaire à notre étude avec un délai entre la survenue des premiers symptômes et une hospitalisation en réanimation ou SI de 7 jours également similaire à notre étude (60).

Un des biais de notre étude concerne la prise en charge respiratoire pour laquelle seule la modalité la plus invasive a été prise en compte. La ventilation mécanique étant réalisée en dernier recours des hypoxémies sévères, les patients ont d'abord bénéficié d'une prise en charge moins invasive telle que l'oxygénation par masque ou par de l'oxygène haut débit avant d'avoir une VNI ou d'être intubé. De plus, l'arrêt d'une ventilation mécanique est souvent suivi d'une oxygénothérapie (exemple dans le sevrage de la ventilation : alternance de VNI et d'oxygénation haut débit par Optiflow®).

Dans notre étude, 59 patients, soit plus d'un tiers des patients, ont bénéficié de cures de DV avec une moyenne de 3,61 ± 3,06 cures par patient. Les cures de DV étaient associées systématiquement à une VI et donc effectuées uniquement en services de réanimation. La pratique du DV était une pratique déjà recommandée en réanimation pour les patients atteints de SDRA sévère non induit par le SARS-CoV-2 (rapport PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg). Elle a montré une amélioration de l'oxygénation d'environ 70 % des patients ayant une PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg traités par ventilation mécanique et une réduction de la mortalité chez cette population de 15% (62). Néanmoins, une étude menée dans une unité de soins intensifs à New-York a montré que chez les 300 premiers patients admis du 10 mars au 11 avril 2020, un SDRA a été documenté chez 91,7% des patients dont 91,3% nécessitaient une ventilation mécanique (63). Dans cette même étude, le positionnement sur le ventre était utilisé chez 58% des patients sans que celui-ci ne diminue la mortalité (63). De plus, cette pratique n'est pas sans risque, plusieurs effets indésirables ont été constatés tels que les œdèmes de face (64). Par la suite, il sera intéressant de savoir si cette pratique a été bénéfique dans notre établissement.

Les patients atteints d'un SDRA requérant une VI consomment une grande quantité de médicaments curarisants, sédatifs et antalgiques qui sont associés lors d'une intubation. Il est donc normal de retrouver dans notre étude une consommation de curares et sédatifs bien plus élevée en services de réanimation qu'en pneumologie SI. Comme cité dans les recommandations de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, la prise en charge d'un SDRA associe une sédation-analgésie, avec éventuellement une curarisation. Pour rappel, seuls les curares et sédatifs étiquetés critiques et dont l'achat et

l'approvisionnement des établissements de santé ont été gérés exclusivement par l'Etat ont été abordés dans cette étude (atracurium, cisatracurium, rocuronium, midazolam, propofol) ainsi que le sufentanil dont les stocks ont été jugés critiques.

Concernant les curares, le cisatracurium a été la seule molécule utilisée (hormis pour 1 patient) et instaurée chez deux tiers de l'échantillon de l'étude à une posologie moyenne de 20,5mg/h \pm 11,0 mg/h soit 0,24mg/kg/h (poids moyen : 85,2kg) pendant une durée moyenne de 7,8 jours. Le cisatracurium est le seul curare recommandé en perfusion continue en réanimation et dans le SDRA selon les recommandations françaises (65). Ainsi, dans notre étude, la posologie est légèrement augmentée selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ce qui est peut être expliqué par des SDRA plus sévères induits par le SARS-CoV-2 que chez les patients habituellement hospitalisés en réanimation et probablement par un manque de connaissances sur la prise en charge d'une infection par ce virus nécessitant des doses plus fortes adaptées selon l'état du patient.

Concernant les sédatifs, le propofol a été la molécule la plus utilisée suivi du sufentanil et du midazolam. La prise en charge du SDRA hors période COVID-19 lors d'une sédation profonde est hétérogène, certaines pratiques allant dans le sens d'un allègement de la sédation y compris lors d'une curarisation et d'une sédation profonde chez les patients avec SDRA sévère (rapport PaO₂/FiO₂ < 150) (66). Dans notre étude, la posologie moyenne de propofol, de midazolam, et de sufentanil étaient respectivement de 2,8mg/kg/h, de 0,14mg/kg/h et de 0,16µg/kg/h correspondant aux recommandations d'utilisation en réanimation (35).

Notre étude rapporte que plusieurs sédatifs pouvaient être prescrits simultanément ou en relais durant l'hospitalisation d'un même patient. Ces associations sont recommandées pour la prise en charge des patients intubés ventilés en réanimation qui repose sur la curarisation, sédation, analgésie. Les médicaments les plus adaptés pour la sédation et l'analgésie d'un patient ventilé sont le midazolam et le propofol pour les hypnotiques, le fentanyl et le sufentanil pour les antalgiques (67).

Nous avons également relevé des pratiques d'utilisation différentes des curares et sédatifs entre les différents services de réanimation de notre établissement. Ces différences peuvent s'expliquer par diverses hypothèses. D'une part, les habitudes de service différentes et le manque de consensus sur la prise en charge d'un patient intubé et ventilé atteint du virus peuvent révéler une utilisation différente des médicaments. Par exemple pour les curares, la durée moyenne de prescription en réanimation polyvalente était de 7 jours contre 9 jours en médecine intensive et réanimation. La médecine intensive et réanimation ne pratique pas le monitoring de la curarisation ce qui peut conduire à une consommation plus importante de médicaments. De même, le propofol était prescrit en moyenne 8,0 jours en réanimation polyvalente contre 12,5 jours en médecine intensive et réanimation. Le risque de syndrome de perfusion du propofol (Pris syndrome) n'est pas appréhendé de manière identique dans

les deux types de réanimation, ce qui peut expliquer cette différence. Hors période COVID-19, la prise en charge des patients en médecine intensive et réanimation ou en réanimation polyvalente est définie en fonction du motif d'hospitalisation (par exemples : post-traumatologie pour la réanimation chirurgicale et choc septique pour la médecine intensive et réanimation) pouvant expliquer les pratiques différentes dans l'usage des sédatifs et des curares, pratiques qui sont restées différentes pour la prise en charge des patients contaminés par le virus. D'autre part, une autre hypothèse permettant d'expliquer les différences de consommation en curares et sédatifs entre les deux types de réanimation est que les médecins n'ont pas tous réagi de la même façon et au même moment lors de la sensibilisation au risque de pénurie. Selon leur pratique et leur expérience, le repli vers d'autres molécules a pu être facilité pour certains. Enfin, le nombre de patients hospitalisés dans les différents services de réanimation de notre établissement était différent.

Les données de notre étude descriptive ont montré une forte augmentation de l'utilisation des médicaments étiquetés critiques au cours des mois de mars à mai 2020 comparée à l'année 2019. Concernant les sédatifs, les augmentations (rapportées au mg) ont augmenté de 36,5% pour le propofol et le sufentanil. Le midazolam a vu sa consommation multipliée par 2,5. En pratique, l'augmentation des consommations de propofol et de cisatracurium a été la plus problématique avec un stock pour ces 2 molécules inférieur à une consommation de 7 jours au plus fort de la crise et le recours, pour une même spécialité, à des référencements de plusieurs laboratoires voire à des produits d'importation.

Ces résultats semblent cohérents avec l'augmentation des capacités d'accueil des services de réanimation et soins intensifs et du nombre important de patients hospitalisés dans ces services. En effet, le CHU de Dijon proposait 15 lits de réanimation pour les patients atteints du SARS-CoV-2 en début de crise (phase 1 de la première vague) et 79 lits lors du pic épidémique (phase 6 de la première vague). De plus, il faut prendre en compte que ces médicaments sont également utilisés en chirurgie aux blocs opératoires. Ce type d'activité ayant été réorganisée afin de la réduire aux strictes urgences, ces chiffres pourraient largement augmenter si l'activité chirurgicale venait à être moins limitée au cours d'une 2^{ème} vague, ce qui est envisagé dans notre établissement afin de ne pas retarder la prise en charge des autres patients.

Une des particularités de cette crise a été de prendre en charge les patients en tenant compte du risque de pénurie de certaines classes médicamenteuses, en particulier certains curares et sédatifs. Ainsi, notre étude a décrit les mesures mises en place au CHU de Dijon lors des parutions des Messages d'Alerte Rapide Sanitaire (MARS) du 29 mars 2020 et du 25 avril 2020 décrivant dans un premier temps, les mesures d'épargne de ces classes et dans un second temps, la gestion par l'Etat des stocks (50, 56). Nous avons souhaité évaluer l'impact de ces mesures sur la prise en charge des patients atteints du SARS-CoV-2.

Au cours de la première vague, pharmaciens, anesthésistes, réanimateurs et pneumologues se sont réunis très régulièrement pour échanger sur les stratégies de traitement et anticiper les ruptures de stock. Les premières consignes diffusées par la pharmacie aux médecins ont été des préconisations d'utilisation et d'épargne des curares et sédatifs afin de limiter le risque de pénuries : réduire au maximum l'utilisation du propofol, optimiser les rotations de pousse-seringues afin de limiter les pertes, privilégier les prescriptions de midazolam, potentialiser la sédation avec les morphiniques. Peu de temps après, les mesures se sont intensifiées avec des préconisations de repli sur d'autres classes médicamenteuses : rédaction de nouveaux protocoles, révision des dotations et retrait du propofol des dotations en mai 2020, privilégier les anesthésies locorégionales aux anesthésies générales, augmenter si besoin les sédations par halogénés (desflurane, enflurane, haloflurane, isoflurane, sévoflurane). Ces actions ont permis d'avoir une meilleure visibilité des stocks réels et des consommations dans l'établissement des spécialités en pénurie.

Ainsi, grâce à la mise en place de ces différentes actions, les stocks en curares et sédatifs au sein de l'établissement ont été suffisants pour assurer une prise en charge thérapeutique adéquate de tous les patients. Nous avons notamment observé au cours de la crise une tendance à la baisse des consommations en propofol et à l'inverse, une tendance à la hausse des consommations d'autres sédatifs avec un recours plus important au sufentanil et au midazolam. Cependant, la comparaison de la consommation des curares et sédatifs selon les 2 périodes d'étude peut être critiquée. En effet, c'est la date d'entrée en réanimation ou pneumologie SI qui conditionne l'inclusion des patients en période 1 ou en période 2. Ainsi, plusieurs patients inclus dans la période 1 ont une durée de prescription de curares et sédatifs qui chevauchent la période 2 (soit après le 01 avril 2020).

D'autres thérapies ont aussi été recueillies dans cette étude en raison d'une utilisation importante dans la prise en charge des patients atteints ou suspectés du SARS-CoV-2 au cours de la 1^{ère} vague. Un traitement anti viral per os par oseltamivir a été prescrit chez un quart des patients. Ce traitement a été prescrit pour une durée moyenne de 2,9 jours. L'étude menée à Wuhan montre également la prescription d'antiviral chez 21% des patients hospitalisés du SARS-Cov-2 (59). Les données actuelles n'ont cependant montré aucune efficacité de l'oseltamivir dans la prévention ou le traitement d'une infection par le SARS-CoV-2 (68).

La méthylprednisolone injectable a été prescrite chez 36 patients de notre cohorte. Dans une méta-analyse prospective regroupant les données de 7 essais cliniques randomisées, les corticoïdes et notamment la méthylprednisolone injectable ont été évalués chez 1703 patients atteints du SARS-CoV-2. Entre 3 et 4 semaines après le début du traitement, les patients traités par un corticoïde présentaient un risque relatif de mortalité inférieur à 21% par rapport aux patients recevant le seul traitement symptomatique (69).

Parmi les 153 patients inclus dans l'étude, la quasi-totalité des patients ont reçu au moins un traitement antibiotique injectable. Les 4 antibiotiques les plus utilisés étaient : la cefotaxime, la rovamycine, la tazocilline et le linézolide. Ce dernier a été classé comme à risque de pénurie et a donc été importé de l'étranger par l'Etat mais notre établissement n'a jamais été en rupture et a utilisé son propre stock (51). D'autres études montrent également la présence de prescriptions d'antibiotiques comme par exemple l'étude réalisée à Wuhan dans laquelle 94% des patients hospitalisés avaient reçu des antibiotiques (59). A ce jour, aucune étude n'a permis de définir la place et l'efficacité des antibiotiques dans la prise en charge du SARS-CoV-2.

Parmi les 153 patients inclus dans l'étude, un tiers ont reçu des thérapeutiques associées à la prise en charge du SARS-CoV-2. Le traitement le plus prescrit a été l'hydroxychloroquine per os en lien avec l'actualité scientifique en France au cours de la 1^{ère} vague. Les études à son égard sont contradictoires et l'efficacité reste encore à déterminer (36). D'autres médicaments ont également été prescrits durant la période d'étude comme le remdesivir, le tocilizumab ou le lopinavir/ritonavir en regard d'un mécanisme d'action et d'efficacité potentiels. Ces thérapies étaient prescrites dans le cadre d'essais cliniques pour 8,5% des patients. De la même façon, l'efficacité de ces traitements n'a pas encore été prouvée.

Suite aux premiers résultats de cette étude portant sur le parcours du patient et les prises en charge respiratoire et thérapeutique, nous disposons d'une meilleure visibilité de la consommation par patient des médicaments utilisés chez les patients atteints du SARS-CoV-2 et notamment des médicaments étiquetés critiques lors de la 1^{ère} vague. Ainsi, cette cartographie nous permettra d'anticiper au mieux nos besoins et commandes en fonction de l'évolution du nombre de patients hospitalisés dans notre établissement lors d'une 2^{ème} vague épidémique.

Nous rappelons que lors de la 1^{ère} vague, en raison de la pénurie de certains médicaments et du manque de ressources humaines, l'activité chirurgicale fortement consommatrice de médicaments étiquetés critiques a été strictement diminuée dans notre établissement et limitée aux urgences. Afin de limiter au mieux les retards et impacts sur la prise en charge des autres patients nécessitant une hospitalisation, cette augmentation de la capacité d'accueil se fera, dans la mesure du possible en limitant l'impact sur les blocs chirurgicaux.

Depuis fin octobre 2020, la France connaît une 2^{ème} vague de la pandémie et sa durée reste difficile à prévoir. Pour anticiper une éventuelle situation critique, les réunions pluridisciplinaires entre pharmaciens, médecins réanimateurs et pneumologues ont repris et ont permis à nouveau de prendre des décisions concernant l'épargne des curares et sédatifs. Ainsi, pour limiter la consommation de cisatracurium qui connaît déjà des difficultés d'approvisionnement, la mise en place de monitoring neuromusculaire en cas de curarisation prolongée et l'utilisation de l'atracurium ont été décidés pour les services de réanimation. D'autres molécules dont l'utilisation est désormais recommandée chez les

patients infectés telles que la dexaméthasone sont étroitement surveillée. Enfin, les principales mesures de la 1^{ère} vague ont été maintenues pour permettre l'épargne de propofol en privilégiant le midazolam et la potentialisation par les morphiniques.

Conclusion

La 1^{ère} vague épidémique du SARS-CoV-2 a mené la France et le monde à une situation sanitaire inédite, la prise en charge de cette infection reposant, à l'heure actuelle, uniquement sur des traitements symptomatiques ou spécifiques expérimentaux.

L'étude menée a permis de réaliser un état des lieux sur le parcours de soins, les prises en charge respiratoire et thérapeutique des patients atteints ou fortement suspectés d'une infection au SARS-CoV-2 hospitalisés en réanimation ou pneumologie soins intensifs au CHU de Dijon.

L'analyse descriptive de l'étude a montré un taux élevé de patients qui ont bénéficié d'une ventilation invasive engendrant de fortes augmentations des consommations de cisatracurium, de propofol, de midazolam et de sufentanil.

Cette étude prouve l'intérêt d'une collaboration étroite avec les médecins pour élaborer les protocoles et réagir efficacement face aux difficultés du terrain. L'ensemble de nos résultats nous permettra d'avoir une meilleure visibilité de la mobilisation des lits et des consommations médicamenteuses par patient en cas de 2^{ème} vague épidémique. D'un point de vue pharmaceutique, elle nous permettra d'anticiper au mieux nos besoins en fonction de l'évolution du nombre de patients hospitalisés dans l'établissement et de limiter les pénuries.

En l'absence de vaccin et devant une immunité collective faible, les mesures préventives telles que la distanciation sociale et les gestes barrières semblent être les moyens les plus efficaces contre la propagation du SARS-CoV-2.

Bibliographie

1. Manus J-M. Nouveau coronavirus : l'Europe médicale sur le pied de guerre. Rev Francoph Lab. 1 avr 2020;2020(521):14-5.
2. Coronavirus et Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé [consulté le 20 août 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
3. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [consulté le 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html>
4. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [consulté le 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>
5. Salje H, Kiem CT, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. :44.
6. Laurent Papazian, Cécile Aubron, Laurent Brochard, Jean-Daniel Chiche, Alain Combes, Didier Dreyfuss, Jean-Marie Forel, Claude Guérin, Samir Jaber, Armand Mekontso-Dessap, Alain Mercat, Jean-Christophe Richard,, Damien Roux, Antoine Vieillard-Baron, Henri Faure. Prise en charge du Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA) de l'adulte à la phase initiale. 2019. :12.
7. Info Coronavirus COVID-19 - Les actions du Gouvernement [Internet]. Gouvernement.fr [consulté le 23 septembre 2020]. Disponible sur: <https://www.gouvernement.fr/info-coronavirus/les-actions-du-gouvernement>
8. Décret n° 2020-466 du 23 avril 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [consulté le 25 septembre 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041817203/>
9. Coronavirus — acadpharm - Le dictionnaire de l'académie nationale de Pharmacie - [Internet]. [consulté le 25 août 2020]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Coronavirus>
10. Scientific Animations - Top Medical Animation Agency in the USA [Internet]. [consulté le 22 août 2020]. Scientific Animations. Disponible sur: <https://www.scientificanimations.com/>
11. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. Trends Microbiol. juin 2016;24(6):490-502.
12. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med [Internet]. [consulté le 25 août 2020]. 24 janv 2020; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017>

13. Morawska L, Cao J. Airborne transmission of SARS-CoV-2: The world should face the reality. *Environ Int.* juin 2020;139:105730.
14. World Health Organization. Questions-réponses : Comment se transmet la COVID-19 ? [Internet]. [consulté le 28 août 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
15. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med* [Internet]. [consulté le 28 août 2020]. 31 janv 2020 ; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001191>
16. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med.* 16 avr 2020;382(16):1564-7.
17. Thomson GA. COVID-19: Leaving lockdown—Of Schrodinger, cats, testing and masks. *Int J Clin Pract.* 2020;74(8):e13519.
18. Covid-19 : pas de rôle des animaux domestiques dans la transmission du virus à l'Homme | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [consulté le 20 août 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/covid-19-pas-de-r%C3%B4le-des-animaux-domestiques-dans-la-transmission-du-virus-%C3%A0-l%E2%80%99homme>
19. Lombardi A, Alagna L, Bozzi G, Mangioni D, Muscatello A, Peri AM, et al. Duration of quarantine in hospitalized patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection: a question needing an answer. *J Hosp Infect.* 1 juill 2020;105(3):404-5.
20. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020. Les réponses à vos questions sur la COVID-19 [Internet]. [consulté le 25 août 2020]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-infectieuses/coronavirus/tout-savoir-sur-la-covid-19/article/reponses-a-vos-questions-sur-le-covid-19>
21. World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Reports. [consulté le 25 août 2020]. Available online: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
22. World Health Organization (2020). Coronavirus [Internet]. [consulté le 25 août 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/food-safety>
23. World Health Organization. (2020). Clinical management of COVID-19: interim guidance, 27 May 2020. World Health Organization. [consulté le 25 août 2020]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
24. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China | Global Health | JAMA | JAMA Network [Internet]. [consulté le 28 août 2020]. Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761659>

25. Covid-19 : Évolution du nombre de cas et décès [Internet]. [consulté le 10 septembre 2020]. Disponible sur: https://interactive.afp.com/graphics/Covid-19-Evolution-du-nombre-de-cas-et-deces_601
26. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [consulté le 10 septembre 2020]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
27. COVID-19 : tests PCR et tests sérologiques sont complémentaires [Internet]. VIDAL. [consulté le 10 septembre 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/24747/covid_19_tests_pcr_et_tests_serologiques_sont_complementaires/
28. World Health Organization. (2020). Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases: interim guidance, 2 March 2020. 2020; [consulté le 13 septembre 2020]. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331329>
29. Guide de prélèvement pour dépistage COVID-19- Institut national de santé publique Québec. (2020). [Internet]. [consulté le 10 octobre 2020]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/lspq/guide-prelevement-ecouvillon-hors-norme-milieu-maison.pdf>
30. Laëtitia LG. Réponses rapides dans le cadre du COVID-19 - Indications du scanner thoracique. 2020;6.
31. Vaccins contre la COVID-19 : un point sur les essais de phase III en cours [Internet]. VIDAL. [consulté le 10 octobre 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/25914/vaccins_contre_la_covid_19_un_point_sur_les_essais_de_phase_iii_en_cours/
32. SPF. COVID-19 : point épidémiologique du 23 juillet 2020 [Internet]. [consulté le 10 septembre 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-23-juillet-2020>
33. 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.
34. Dabestani A, DeAngelo D, Chhay SR, Larson BJ, Ganio MC. Medication utilization in patients in New York hospitals during the COVID-19 pandemic. Am J Health-Syst Pharm AJHP [Internet]. [consulté le 10 septembre 2020]. 24 juill 2020; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7454318/>
35. Masson E. Prise en charge ventilatoire du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte et de l'enfant (nouveau-né exclu) -- recommandations d'experts de la Société de réanimation de langue française [Internet]. [consulté le 16 septembre 2020] EM-Consulte.

Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/35878/prise-en-charge-ventilatoire-du-syndrome-de-detres>

36. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du COVID-19 (complémentaire à l'avis du 5 mars 2020) [Internet]. [consulté le 08 septembre 2020] Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=785>

37. N Saidani, S Bessis, G Mellon, C Leport, B Guery. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2. Version 5. 10 avr 2020;9

38. M.D TP. Soliris to Stop Immune Mediated Death In Covid 19 Infected Patients. A Trial of Distal Complement Inhibition. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mars. [consulté le 10 septembre 2020]. Report No.: NCT04288713. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04288713>

39. World Health Organization. (2020).Nouveau coronavirus (2019-nCoV): conseils au grand public [Internet]. [consulté le 20 août 2020] Disponible sur: <https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public>

40. Santé Publique France. Informations coronavirus. [Internet]. [consulté le 10 septembre 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/affiche_gestes_barrieres_fr.pdf

41. Le centre opérationnel de régulation et de réponse aux urgences sanitaires et sociales (CORRUSS). Ministère chargé de la Santé. 2019; [consulté le 06 octobre 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche-corruss_14jan19.pdf

42. Ministère des solidarités et de la santé Guide méthodologique de préparation au risque épidémique COVID-19 [Internet]. [consulté le 06 octobre 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/guide_methodologique_covid-19-2.pdf

43. Coronavirus : outils de prévention destinés aux professionnels de santé et au grand public [Internet]. [consulté le 06 septembre 2020]. Disponible sur: [/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-outils-de-prevention-destines-aux-professionnels-de-sante-et-au-grand-public](#)

44. Netgen. Performance du frottis nasopharyngé-PCR pour le diagnostic du Covid-19. Recommandations pratiques sur la base des premières données scientifiques [Internet]. Revue Médicale Suisse. [consulté le 08 octobre 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-689/Performance-du-frottis-nasopharynge-PCR-pour-le-diagnostic-du-Covid-19.-Recommandations-pratiques-sur-la-base-des-premieres-donnees-scientifiques>

45. Arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire.

46. Décret n° 2020-314 du 25 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [consulté le 06 novembre 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041755775/>
47. Décret n° 2020-360 du 28 mars 2020 complétant le décret n° 2020-293 du 23 mars 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [consulté le 06 novembre 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041763328/>
48. Arrêté du 2 avril 2020 complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [consulté le 06 novembre 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041780622/>
49. Arrêté du 1er avril 2020 complétant l'arrêté du 23 mars 2020 prescrivant les mesures d'organisation et de fonctionnement du système de santé nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire - Légifrance [Internet]. [consulté le 06 septembre 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000041776842>
50. Ministère des solidarités et de la sante, Direction Générale de la Sante, Centre de Crise Sanitaire. Message d'Alerte Rapide Sanitaire : achat et approvisionnement des établissements de sante pour certains médicaments prioritaires, dans le cadre de lutte contre l'epidemie covid-19 [Internet]. 2020. [consulté le 30 septembre 2020]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/500358/2274512/version/1/file/MARS_2020_43.pdf
51. Médicaments importés : Fiches de précautions d'emploi - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [consulté le 30 août 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-importes-Fiches-de-precautions-d-emploi/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19/Medicaments-importes-Fiches-de-precautions-d-emploi/(offset)/2)
52. CIRCULAIRE N°DHOS/CGR/2006/401 du 14 septembre 2006 relative à l'élaboration des plans blancs des établissements de santé et des plans blancs élargis [Internet]. [consulté le 06 octobre 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_401_140906.pdf
53. Virenque C. Le plan Blanc : afflux massif de victimes. Réanimation. déc 2005;14(8):712-5.
54. CIRCULAIRE DHOS/HFD N° 2002/284 du 3 mai 2002 relative à l'organisation du système hospitalier en cas d'afflux de victimes [Internet]. [consulté le 10 octobre 2020]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/circulaire_du_2_mai_2003-2.pdf
55. Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) en réanimation. Réanimation. oct 2008;17(7):600-12.

56. Ministère des solidarités et de la sante, Direction Générale de la Sante, Centre de Crise Sanitaire. Stratégie de prise en charge des personnes âgées -utilisation des traitements et alternatives en réanimation [Internet]. [consulté le 10 octobre 2020]. Disponible sur:
http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/496269/2248614/version/1/file/MARS%2Bn%25282020%2529_22_annexes_8748_182%255B3%255D.pdf
57. Ai T, Yang Z, Hou H et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;200642.
58. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 2020;323(16):1574-81.
59. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81.
60. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med*. 21 2020;382(21):2012-22.
61. Netgen. COVID-19 : Prise en charge aux soins intensifs [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [consulté le 06 novembre 2020]. Disponible sur:
<https://www.revmed.ch/RMS/2020/RMS-N-691-2/COVID-19-Prise-en-charge-aux-soins-intensifs>
62. 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.
63. Chand S, Kapoor S, Orsi D, Fazzari MJ, Tanner TG, Umeh GC, et al. COVID-19-Associated Critical Illness-Report of the First 300 Patients Admitted to Intensive Care Units at a New York City Medical Center. *J Intensive Care Med*. oct 2020;35(10):963-70.
64. Masson E. Le décubitus ventral : procédure et rôle infirmier [Internet]. [consulté le 16 octobre 2020]. *EM-Consulte*. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/242994/le-decubitus-ventral-procedure-et-role-infirmier>
65. Masson E. Sedation and analgesia in intensive care (with the exception of new-born babies) [Internet]. [consulté le 20 octobre 2020]. *EM-Consulte*. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/179489>
66. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 23 2019;380(21):1997-2008.
67. Vivien B, Adnet F, Bounes V, Chéron G, Combes X, David J-S, et al. Recommandations formalisées d'experts 2010: sédation et analgésie en structure d'urgence

(réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). Ann Fr Médecine Urgence. janv 2011;1(1):57-71.

68. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. JAMA. 13 avr 2020

69. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 6 oct 2020;324(13):1330.

Annexe 1 : Attestation de déplacement dérogatoire lors du 1^{er} confinement.

ATTESTATION DE DÉPLACEMENT DÉROGATOIRE

En application de l'article 1^{er} du décret du 16 mars 2020 portant réglementation des déplacements dans le cadre de la lutte contre la propagation du virus Covid-19 :

Je soussigné(e)

Mme / M.

Né(e) le :

Demeurant :

certifie que mon déplacement est lié au motif suivant (cocher la case) autorisé par l'article 1^{er} du décret du 16 mars 2020 portant réglementation des déplacements dans le cadre de la lutte contre la propagation du virus Covid-19 :

- déplacements entre le domicile et le lieu d'exercice de l'activité professionnelle, lorsqu'ils sont indispensables à l'exercice d'activités ne pouvant être organisées sous forme de télétravail (sur justificatif permanent) ou déplacements professionnels ne pouvant être différés;
- déplacements pour effectuer des achats de première nécessité dans des établissements autorisés (liste sur gouvernement.fr);
- déplacements pour motif de santé;
- déplacements pour motif familial impérieux, pour l'assistance aux personnes vulnérables ou la garde d'enfants;
- déplacements brefs, à proximité du domicile, liés à l'activité physique individuelle des personnes, à l'exclusion de toute pratique sportive collective, et aux besoins des animaux de compagnie.

Fait à _____, le ____ / ____ / 2020
(signature)

Le Flash Activité

Coronavirus Covid-19



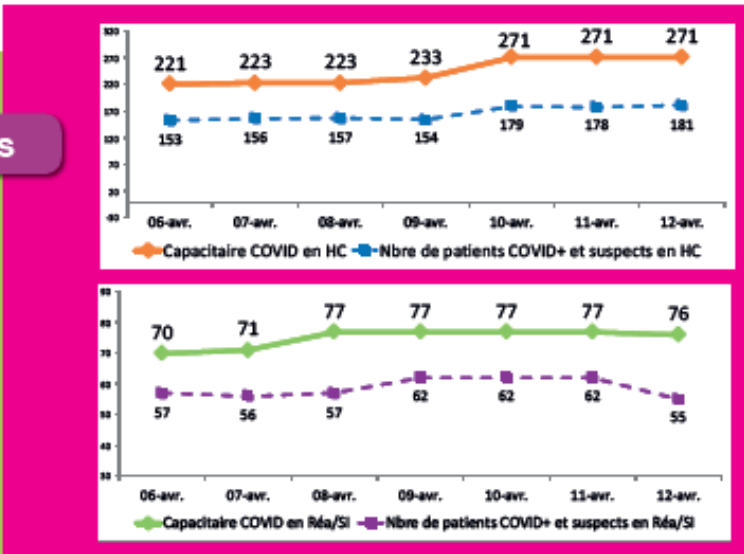
Point de situation au 12 avril 2020

Diffusion interne

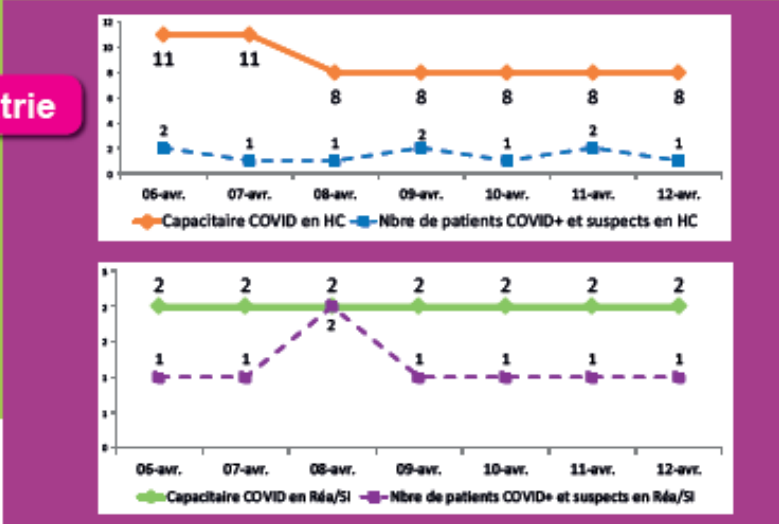
Évolution des capacités d'hospitalisation "Covid" (HC et Réanimation/Soins intensifs)



Adultes



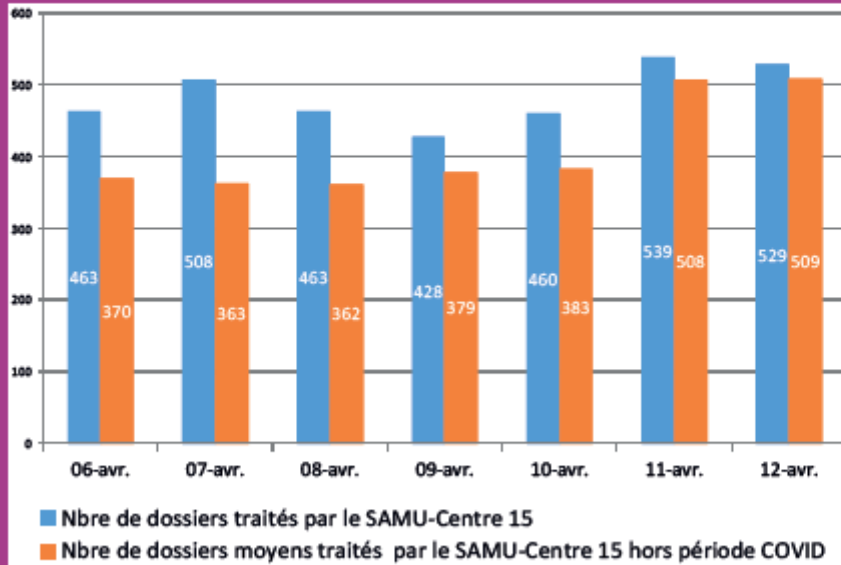
Pédiatrie



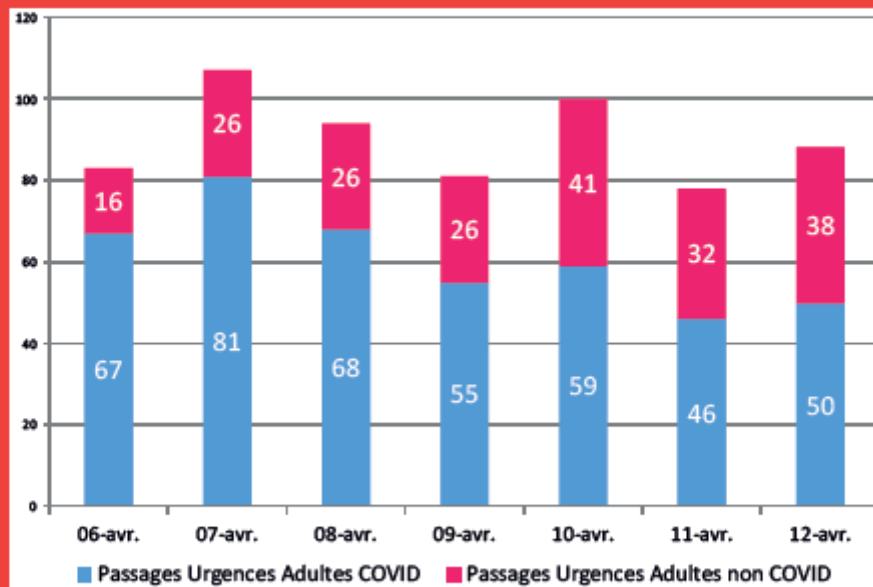
159

Patients sortis et en voie de guérison depuis le 16 mars

Suivi de l'activité au SAMU - Centre 15 et aux Urgences

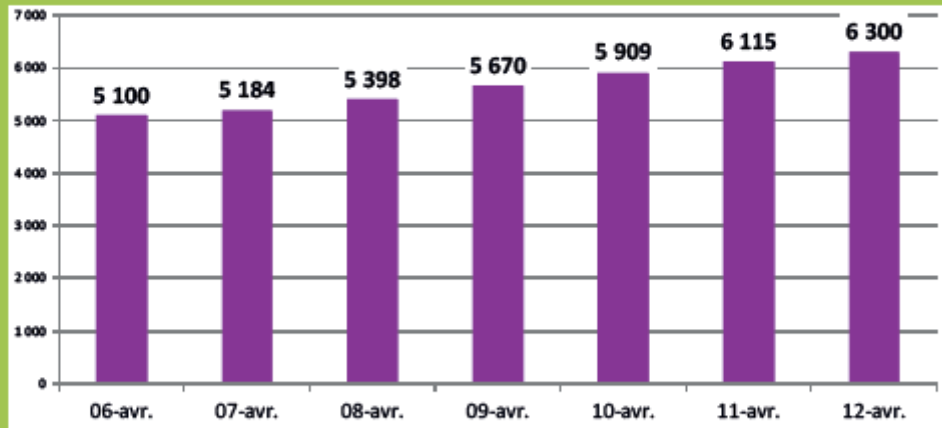


Comparaison du nombre de dossiers pris en charge par le SAMU-Centre 15 au regard du nombre de dossiers moyens d'une période de référence

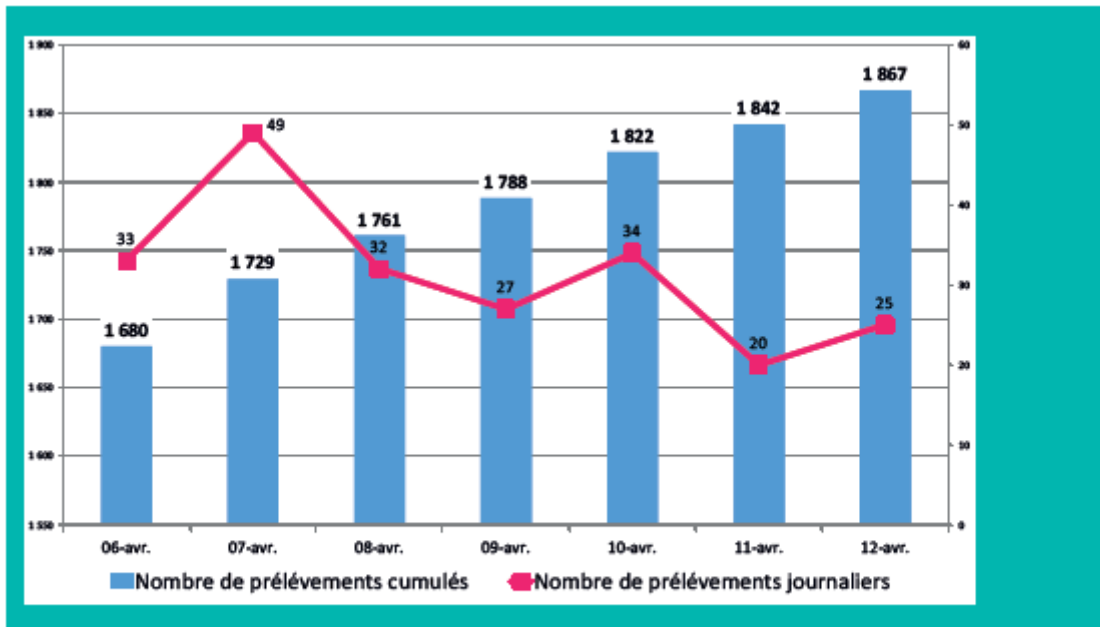


Nombre de passages Urgences Adultes Covid et non Covid

Activité prélèvement - dépistage



Évolution du nombre cumulé de personnes testées positives et négatives par le laboratoire du CHU Dijon Bourgogne



Évolution du nombre de prélèvements cumulés et journaliers réalisés au centre de dépistage du CHU Dijon Bourgogne

Annexe 3 : Formulation solution hydro-alcoolique de l'OMS.

Solution hydro-alcoolique de l'Organisation mondiale de la santé à base d'éthanol
FORMULE/COMPOSITION

Composant	Quantité	Fonction	Référentiel
Ethanol à 96 pour cent V/V OU	833,3 mL	Substance active	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques (1) ou alcool éthylique d'origine agricole au sens de l'annexe I du règlement (CE) n° 110/2008 ou éthanol nature produit selon la norme EN 15376 : 2014
Ethanol à 95 pour cent V/V OU	842,1 mL		
Ethanol à 90 pour cent V/V	888,8 mL		
Peroxyde d'hydrogène, solution à 3 pour cent	41,7 mL	Inactivateur de spores	Pharmacopée Européenne ou fournisseurs listés sur le site de l'Agence européenne des produits chimiques (2)
Glycérol	14,5 mL	Humectant	Pharmacopée Européenne ou Pharmacopée américaine (ou USP) ou Pharmacopée japonaise (ou JP)
Eau purifiée q.s.p.	1000,0 mL	Solvant	Pharmacopée Européenne

(1) <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/active-substance-suppliers>

(2) <https://echa.europa.eu/fr/information-on-chemicals/active-substance-suppliers>

Liens relatifs ▾

Article

PRODUCTION

Dans un récipient de contenance adaptée, introduisez le glycérol, rincez le contenant du glycérol avec une partie de l'éthanol de la préparation, ajoutez le peroxyde d'hydrogène, l'eau purifiée puis l'éthanol par petites quantités et en mélangeant après chaque ajout. Homogénéisez. Si nécessaire, complétez au volume avec de l'eau purifiée.

Répartissez immédiatement dans des flacons de plus petite contenance en vue de leur dispensation.

Les locaux de stockage doivent être équipés d'une ventilation adaptée ou d'une chambre froide.

Les solutions hydro-alcooliques ne doivent pas être produites en quantité supérieure à 50 litres dans des locaux dépourvus de systèmes spécifiques ou appropriés de ventilation.

CARACTÈRES

Aspect : liquide limpide et incolore.

ÉTIQUETAGE

L'étiquette indique :

- le nom de la solution : « Solution hydro-alcoolique recommandée par l'Organisation mondiale de la santé pour l'antisepsie des mains »
- la composition : « Ethanol - peroxyde d'hydrogène - glycérol »
- nom de la pharmacie qui a réalisé la solution
- date de fabrication et numéro de lot
- les conditions de conservation
- la mention : « Pour application cutanée uniquement »
- la mention : « Éviter tout contact avec les yeux »
- la mention : « Maintenir hors de portée des enfants »
- la mention : « Liquide inflammable : tenir éloigné de la chaleur et de toute flamme »
- le mode d'emploi : « Remplir la paume d'une main avec la solution et frictionner toutes les surfaces des mains jusqu'à ce que la peau soit sèche »

CONSERVATION

A température ambiante (15 °C à 25 °C) : 2 ans à partir de la date de réalisation.

LIBÉRATION DES LOTS

Préalablement à leur dispensation, les lots sont mis en quarantaine pendant 72 heures afin de permettre la destruction des spores éventuellement présentes dans l'alcool.

Annexe 4 : Grille de recueil.

Num patient :	Nom :	Prénom :
UF service :	Date admission REA :	Date sortie REA :
Poids :	Région de résidence (0=B; 1= BFC; 2=IDF; 3=GE; 4=HDF)	

Facteurs de Risque :			
<input type="checkbox"/> Diabète	<input type="checkbox"/> HTA	<input type="checkbox"/> patho pulmonaire	<input type="checkbox"/> patho cardiaque
<input type="checkbox"/> patho rénale	<input type="checkbox"/> patho neuro	<input type="checkbox"/> patho neuro-musc	<input type="checkbox"/> patho hép
<input type="checkbox"/> patho cancéreuse	<input type="checkbox"/> IDéficience 1 = VIH; 2= ttt IS; 3=		
<input type="checkbox"/> obésité : 0=non; 1 = modérée (30-34,9); 2= sévère (35-39,9); 3=morbide (>40)			
<input type="checkbox"/> grossesse	<input type="checkbox"/> prématurité	<input type="checkbox"/> autres patho chroniques (0=non ; 1=...)	
Provenance :			
0=transfert service	1= SRAU direct	2=ville	3 = hôpital
4=EHPAD	5=SSR ext	6=clinique	
Niv SDRA : 0=mineur; 1=modéré ; 2=majeur; 3= niveau non précisé			
Délai symptôme avant admission en réanimation :		Durée séjour pré-éa (au CHU) :	
Prise en charge respiratoire :			
O2 masque/lunette : 0=non; 1=oui		O2 Haut débit : 0=non; 1=oui	
VI 0=non; 1=oui		Assistance ECMO 0=non; 1=oui	
		VI + ECMO : 0=non; 1=oui	
Cure de DV : 0=non; 1=oui		Nombre de cures de DV :	

Prescription :			
Curare 0=non; 1=oui			
Mol CUR : 1= cisatracurium, nimbox;		2=rocurium, esmeron;	3=atracurium, tracurium
Poso CUR :		Durée CUR :	
Sédation 0=non; 1=oui			
Mol SED : 1= propofol, diprivan;		2= sufenta	3=midazolam(à poso sédatif);
4= diprivan + sufenta ;		5=diprivan+midazolam ; 6=diprivan+midazolam+sufenta; ;	
Poso SED propofol :		Durée SED propofol :	
Poso SED sufenta:		Durée SED sufenta:	
Poso SED mida :		Durée SED mida:	
KETAMINE : 0=non; 1=oui		MORPHINE : 0=non; 1=oui	
Co-infection : 0=non; 1=oui		Pres ATB : 0=non; 1=oui	
Corticoïdes injectables : 0=non; 1=oui		Durée :	
Dexdor : 0=non; 1=oui		Durée :	
ATB prescrit 0=non; 1= cefotaxime ; 2= rovamycine ; 3= amox-ac clav ; 4= tazocilline 5=azithromycine ; etc...			
Pres antifongique (ATF) : 0=non; 1=oui		Molécule ATF :	
Autres thérapies : 0= pas 1= Remdesivir 2=Plaquenil 3=Kaletra 4= Tocilizumab			

Sortie 1^{ère} réanimation :
0= décès ; 1= transfert service hors service REA ; 2 =transfert service REA (ex :pneumo SI) 3=rééducation; 4= transfert hôpital ; 5= transfert clinique

Si 2^{ème} REA : **UF resp méd** : Date admission 2^{ème} REA : Date sortie

Prescription :

Curare 0=non; 1=oui

Mol CUR : 1= cisatracurium, nimbex; 2=rocurium, esmeron; 3=atracurium, tracurium

Poso CUR : Durée CUR :

Sédation 0=non; 1=oui

Mol SED : 1= propofol, diprivan; 2= sufenta 3=midazolam(à poso sédatif);
4= diprivan + sufenta ; 5=diprivan+midazolam ; 6=diprivan+midazolam+sufenta ;

Poso SED propofol : Durée SED propofol :

Poso SED sufenta: Durée SED sufenta:

Poso SED mida : Durée SED mida:

KETAMINE : 0=non; 1=oui

MORPHINE : 0=non; 1=oui

Co-infection : 0=non; 1=oui

Pres ATB : 0=non; 1=oui

Corticoïdes injectables : 0=non; 1=oui

Durée :

Dexdor : 0=non; 1=oui

Durée :

ATB prescrit 0=non; 1= cefotaxime ; 2= rovamycine ; 3= amox-ac clav ; 4= tazocilline
5=azithromycine ; etc...

Pres antifongique (ATF) : 0=non; 1=oui

Molécule ATF :

Autres thérapies : 0= pas 1= Remdesivir 2=Plaquenil 3=Kaletra 4=Tocilizumab

Sortie 2^{ème} réanimation :

0= décès ; 1= transfert service hors service REA ; 2 =transfert service REA (ex :pneumo SI)

3=rééducation; 4= transfert hôpital ; 5= transfert clinique

N° d'identification :

TITRE

Etat des lieux de la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints ou fortement suspectés d'une infection au SARS-CoV-2 hospitalisés en services de réanimation et pneumologie soins intensifs au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon au cours de la 1^{ère} vague épidémique

Thèse soutenue le 10 décembre 2020

Par Abderrahim MEKRACHE

RESUME :

Contexte : La 1^{ère} vague épidémique du SARS-CoV-2 a amené la France et le monde à une situation sanitaire inédite. Au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Dijon, l'épidémie s'est traduite par un afflux massif de patients à l'hôpital et notamment en réanimation, ce qui a nécessité, entre autres, une réorganisation des activités chirurgicales et médicales, et a conduit à de fortes tensions d'approvisionnement de médicaments et dispositifs médicaux utilisés dans ces services.

Objectif : L'objectif est de réaliser un état des lieux de la prise en charge (PEC) thérapeutique des patients adultes atteints ou fortement suspectés d'une infection au SARS-CoV-2 hospitalisés en services de réanimation et de pneumologie soins intensifs (SI) et d'étudier l'évolution des stratégies de traitement au cours de la crise avec un focus sur 2 classes thérapeutiques étiquetées critiques en raison du risque de pénurie, curares et sédatifs.

Méthode : Cette étude descriptive, rétrospective, monocentrique a inclus tous les patients adultes atteints du SARS-CoV-2 admis en services de réanimation et pneumologie SI entre le 26 février 2020 et le 19 mai 2020. Ont été recueillis les caractéristiques initiales des patients, le séjour et le devenir du patient, la PEC respiratoire et la PEC médicamenteuse, avec un focus sur l'évolution des consommations des curares et sédatifs étiquetés critiques entre 2 périodes d'études (avant et après sensibilisation des prescripteurs au risque de pénurie) au cours de cette 1^{ère} vague épidémique.

Résultats : Au total, 153 patients ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen était de 66 ans ± 13 ans. La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation et de pneumologie SI était de 18,4 jours. A l'issue de leur PEC, 25,5% des patients sont décédés, 54,9% des patients ont été transférés dans un service de médecine et 18,3% des patients ont été transférés vers un autre établissement. Une ventilation mécanique a été mise en place chez 81% des patients. Concernant la PEC médicamenteuse, le cisatracurium était le curare instauré chez 58,2% des patients à la posologie moyenne de 20,5mg/h pendant 7,8 jours en moyenne. Le propofol a été la molécule la plus fréquemment utilisée pour la sédation, suivi du sufentanil et du midazolam. 95,4% des patients ont reçu un antibiotique et 33,3% des patients, un anti viral. Après sensibilisation des prescripteurs au risque de pénurie, nous avons observé une tendance à la baisse pour la consommation de propofol et une tendance à la hausse pour midazolam et sufentanil sans différence significative entre les 2 périodes.

Conclusion : Cet état des lieux a montré un taux élevé de patients qui ont bénéficié d'une ventilation invasive engendrant de fortes consommations et des stocks critiques en cisatracurium, propofol, midazolam et sufentanil. Devant l'absence de traitement spécifique et de vaccin, la nécessité d'une utilisation optimale des curares et sédatifs en lien avec les équipes médicales sera primordiale en cas de pénurie lors d'une 2^{ème} vague épidémique.

MOTS CLES : SARS-CoV-2 ; Pandémie ; Etat des lieux ; Prise en charge thérapeutique ; Réanimation

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Dr Lucie Vadot	Service Pharmacie Centre Hospitalier Universitaire de Dijon	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input type="checkbox"/>
		Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 – Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition
6 – Pratique professionnelle

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 10 décembre 2020

<p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Abderrahim MEKRACHE</p> <p><u>Sujet</u> : Etat des lieux de la prise en charge thérapeutique des patients adultes atteints ou fortement suspectés d'une infection au SARS-COV-2 hospitalisés en services de réanimation et pneumologie soins intensifs au Centre Hospitalier Universitaire de Dijon pendant la 1^{ère} vague épidémique</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président et co-directeur : Mme Béatrice DEMORE, Professeur Directeur : Mme Lucie VADOT, PH, Pharmacien Juges : Mme Charlotte MALBRANCHE, PH, Pharmacien Mr Mathieu BOULIN, PU-PH Pharmacien Mr Sébastien MIREK, PH, Médecin réanimateur</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 10/11/2020</p> <p align="center">Le Président du Jury Directeur de Thèse Et Co-Directeur</p> <p align="center">Mme BEATRICE DEMORE Mme LUCIE VADOT</p> <p align="center">  B. DEMORE Pharmacien gérant section 105832 H CHRU NANCY </p> <p align="center">  </p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 10.11.2020</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pr. Raphaël DUVAL </p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 24 NOV. 2020</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">  Pierre MUTZENHARDT </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 11534C</p>