



EVALUATION DE LA PRISE EN CHARGE DES CAS GRAVES DE COVID 19 AUX SOINS INTENSIFS DANS UN ENVIRONNEMENT A RESSOURCES LIMITEES : EXPERIENCE DU CENTRE DE TRAITEMENT DES EPIDEMIES (CTE) D'ALLADA

Ahounou E², Glèlè Aho L R. G¹, Akodjenou J³, Sètonji F¹, Yétongnon D⁴, Yedonou P⁶, Dossou D⁴, Assani S⁵, Agbalika P⁷, Zoumènou E².

1/Centre de traitement des épidémies d'Allada

2/Centre National Hospitalier Universitaire HKM (CNHU-HKM)

3/Centre Hospitalier Universitaire Mère-Enfant lagune (CHUMEL)

4/Hôpital d'Instruction Armée de Cotonou (HIA)

5/Hôpital Départemental de Lokossa

6/ Hôpital de Zone d'Allada

7/Centre Hospitalier Universitaire de Zone Suru-Léré

Auteur correspondant : Dr Ahounou Ernest, ahounousteph@yahoo.fr, Tél : 0022996983777

RESUME

Introduction : Dans sa politique de riposte contre la pandémie liée à l'infection au SARS-COV2, le Bénin a opté pour la construction d'Hôpitaux dédiés exclusivement à la prise en charge des COVID19. Pendant la première vague de la pandémie en Afrique, les systèmes de santé n'étaient pas encore bien outillés pour faire face à cette pandémie. Nous vous rapportons l'expérience des soins intensifs du Centre de traitement des épidémies (CTE) d'ALLADA. **Objectifs** : évaluer la prise en charges des cas graves de COVID19 à l'USI du CTE ALLADA. **Matériels et méthode** : Il s'est agi d'une étude prospective, descriptive et analytique, réalisée aux soins intensifs du centre de traitement des épidémies d'ALLADA, du 1^{er} juin au 31 Août 2020. **Résultats** : Quatre-vingt-quatorze malades étaient éligibles pour notre étude. L'âge moyen des malades était de 58,41 ans, le sex-ratio 1,61. Les comorbidités les plus représentatives étaient l'hypertension artérielle (70,21%), le diabète (31,91%), l'obésité morbide (21,28%) et l'asthme (15,96%). Selon le score de gravité adopté au Bénin, trente-six malades (38,30%) étaient classés cas graves grade3 et ont bénéficié d'une ventilation mécanique. La VNI était la technique de ventilation la plus utilisée (75% des cas). Le plateau technique était limité et les ressources humaines qualifiées insuffisantes. Les associations chloroquine/azithromycine ou lopinavir/ritonavir/ribavirine étaient les traitements spécifiques utilisés. La mortalité était de 27,66%. **Conclusion** : Malgré les conditions de travail difficiles, notamment le plateau technique limité et les ressources humaines qualifiées insuffisantes, les résultats obtenus après traitement des cas graves de COVID19 à l'USI du CTE ALLADA étaient encourageants.

Mots clés : Covid 19 grave, soins intensifs, CTE ALLADA

ABSTRACT

Introduction: To respond to the pandemic linked to the SARS-COV-2 infection, Benin has opted for the construction of hospitals dedicated exclusively to the treatment of COVID-19. During the first wave of the pandemic in Africa, health systems were not yet well equipped to deal with this pandemic. We here report the Intensive CareUnit (ICU) experience of the Epidemic Treatment Center of ALLADA (ETCA). **Purpose**: To assess the management of serious cases of COVID-19 in the ICU of ETCA. **Materials and method**: This was a prospective, descriptive and analytical study, carried out in the ICU of ETCA, from June 1 to August 31, 2020. **Results**: Ninety-four patients were eligible for our study. The average age of the patients was 58.41 years with a sex ratio of 1.61. The most representative comorbidities were arterial hypertension (70.21%), diabetes (31.91%), morbid obesity (21.28%) and asthma (15.96%). According to the severity score adopted in Benin, thirty-six patients (38.30%) were classified as severe grade III cases and received mechanical ventilation. Non-Invasive Ventilation (NIV) was the most used ventilation technique (75% of cases). The technical platform was limited and the qualified human resources were insufficient. Chloroquine/azithromycin or lopinavir / ritonavir/ribavirine were the specific treatments used. Mortality was 27.66%. **Conclusion**: Despite the difficult working conditions, especially the limited technical platform and insufficient qualified human resources, the results obtained after treatment of serious cases of COVID-19 at the ICU of ETCA were encouraging.

Keywords : severe COVID-19, intensive care unit, ETCA ALLADA

INTRODUCTION

Depuis la découverte des premiers cas de l'infection au SARS-COV2 en décembre 2019 à Wuhan, la maladie COVID 19 s'est répandue dans le monde de façon exponentielle [1-5]. Déclarée pandémie mondiale par l'OMS en Février 2020, l'Afrique a connu ses premiers cas, dans

les mois d'Avril et Mai 2020. Le pic de la maladie a été atteint dans les mois de Juin et Juillet 2020, après le déconfinement en Europe. Pour faire face à cette pandémie mondiale, le Bénin a adopté une politique de riposte anti-COVID, dont une des lignes directrices est la création d'Hôpitaux dédiés uniquement à la prise en charge des malades infectés au SARS-COV2.

Ces Hôpitaux beaucoup moins équipés que ceux des pays développés, ont contribué à la prise en charge des malades COVID 19 positifs. Nous rapportons dans ce travail, la prise en charge des malades COVID 19 graves, aux soins intensifs du Centre de Traitement des Epidémies d'ALLADA (CTE ALLADA).

Objectif : Décrire les cas graves d'infection au SARS-COV2 admis aux soins intensifs (USI) pendant la première vague de la pandémie.

MATERIELS ET METHODE

Il s'est agi d'une étude transversale, descriptive et analytique avec recueil prospectif des données, pendant une période de trois mois allant du 1^{er} juin au 31 Août 2020. L'étude a été réalisée au Soins Intensifs du CTE ALLADA.

Description du cadre : l'Unité de Soins Intensif du CTE ALLADA, était constituée de :

- neuf lits avec une extension à douze lits en période d'afflux.
- quatre respirateurs,
- un appareil ECG, un appareil d'échographie, quatre pompes seringue électriques, quatre glucomètres.

Le personnel soignant était constitué de :

- trois médecins réanimateurs anesthésistes dont un seul de garde par jour.
- trois infirmiers anesthésistes dont un seul de garde chaque huit heures.
- six infirmiers dont deux de garde chaque huit heures.

Définition de cas : notre définition de cas grave de COVID19 était basée sur des critères cliniques respiratoires et la présence de comorbidités chez les malades. Ainsi nous avons :

- Cas légers : malades asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, sans comorbidités, avec une $SPO_2 \geq 96\%$.
- Cas modérés : cas léger plus la présence de comorbidités
- Cas graves grade 1 : présence d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante, dont la saturation a été normalisée par la mise sous oxygène à la lunette
- Cas graves grade 2 : présence d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante, dont la saturation a été normalisée par la mise sous oxygène au masque facial à haute concentration
- Cas graves grade 3A : présence d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante, dont la saturation a été normalisée par la mise sous ventilation non invasive (VNI).
- Cas graves grade 3B : présence d'une insuffisance respiratoire hypoxémiante, dont la

saturation a été normalisée par la mise sous ventilation invasive par prothèse endotrachéale

Echantillonnage : nous avons opté pour un échantillonnage exhaustif non probabiliste de tous les cas graves COVID 19 admis à l'USI.

Critères d'inclusion :

- Tous les cas graves hospitalisés directement à l'USI, pendant la période d'étude.
- Tous les cas aggravés secondairement au CTE ALLADA et hospitalisés à l'USI, pendant la période d'étude.

Critères d'exclusion : Nous avons exclus les malades décédés à l'admission aux soins intensifs.

Variables d'études :

La variable dépendante était la prise en charge des COVID19 graves (le traitement spécifique, le traitement adjuvant, la prise en charge des détresses vitales, le ratio soignant nombre de lits). Les variables indépendantes d'études étaient composées des données sociodémographiques des malades (âge, sexe, ethnie ou race, profession, lieu de provenance), des données cliniques et évolutives malades (comorbidités, l'indice de masse corporelle, détresses vitales, durées de séjour, la mortalité).

Technique de collecte et analyse des données :

Nous avons recueilli de façon prospective les données à l'aide d'une fiche de dépouillement, à partir des dossiers des patients aux soins intensifs. Les données ont été saisies et analysées grâce aux logiciels Epi Data 3.1. Quant à la relation entre différentes variables, elle a été réalisée à l'aide du test de Khi-carré ou le test de Fischer selon le cas, au seuil de significativité de 5%.

L'avis favorable du comité éthique local a été obtenu avant l'étude. L'anonymat et la confidentialité des données ont été respectés.

RESULTATS

Deux-cent-cinquante-sept malades ont été admis au CTE ALLADA pendant la période d'étude. Cent-trois malades ont été classés cas graves et hospitalisés aux soins intensifs. Neufs malades ont été exclus parce que décédés à l'admission aux soins intensifs. Au total, quatre-vingt-quatorze malades (94) ont été éligibles pour notre étude soit une prévalence des cas graves de 36,60%.

Caractéristiques générales des cas Covid-19 graves à l'USI du CTE ALLADA

L'âge moyen de nos malades était de 58,41 ans, les extrêmes étaient de 18 ans et 88 ans. Vingt-huit malades (29,79%) avaient plus de soixante-cinq ans, cinquante-sept malades (60,64%) avaient un âge compris entre [40-65 ans] et neuf malades (9,57%) moins de 40 ans. Il y avait cinquante-huit hommes pour trente-six femmes, soit une **sex-ratio de 1,61**.

Caractéristiques cliniques des malades Covid-19 à l'USI du CTE ALLADA

Comorbidités des Covid-19 sévères à l'USI du CTE ALLADA

Quatre-vingt malades (85,10%) avaient de comorbidités. L'HTA (70,21%), le diabète (31,91%), l'obésité morbide (21,28%) et l'asthme (15,96%) étaient les plus représentatives.

Gravité des Covid-19 à l'USI CTE ALLADA en fonction de la classification clinique adoptée

Neuf malades avaient été classés graves Grade 3B (9,57%), vingt-sept malades classés graves Grade 3A (28,72%), trente-six malades classés graves Grade II (38,30%) et vingt-deux malades classés grave Grade I (23,40%).

Le tableau I répartit les malades en fonction des comorbidités et de la gravité

Tableau I : répartition des Covid-19 en fonction des comorbidités et de la gravité à l'USI

	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Comorbidités		
Hypertension artérielle	66	70,21
Diabète	30	31,91
Obésité	20	21,28
Asthme	15	15,96
AVC	7	7,45
Cardiopathie	7	7,45
Autres	8	8,51
Sans comorbidités	14	14,9
Gravité		
Grade I	22	23,4
Grade II	36	38,3
Grade IIIA	27	28,72
Grade IIIB	9	9,57

Autres : insuffisances rénales, drépanocytose, VIH, néoplasme, hépatopathies

Prise en charge des Covid-19 à l'USI du CTE ALLADA

Traitement spécifique

Le traitement spécifique était fait de la **Chloroquine/azithromycine** et de la **lopinavir/ritonavir/ ribavirine** (si contre-indication à la chloroquine ou si cas graves Grade III). Trente-un

malades ont été mis sous l'association chloroquine/azithromycine (33%) et soixante-trois sous l'association lopinavir/ritonavir (67%)

Stéroïdes et anticoagulation

La **dexaméthasone** était utilisée pendant dix jours, selon deux schémas thérapeutiques :

Dose intensive pour les malades très inflammatoires, soit 0,5 milligramme par kilogramme de poids, en deux prises par jour pendant cinq jours, puis la moitié dose du sixième au dixième jour.

Dose modérée, soit 0,3 milligrammes par kilogramme de poids en deux prises par jour pendant cinq jours, puis la moitié dose les cinq jours suivants.

Cinquante-neuf malades ont été mis sous la dose intensive soit 62,76 % des malades.

Tous les malades hypoxémiques ont été mis sous **énoxaparine**.

La dose curative a été indiquée chez ceux qui ont les D-Dimères > 1500 et/ou de gravité Grade ≥ 2.

Au total soixante-douze malades (76,60%) ont été traités à l'**énoxaparine** à dose curative

Antibiothérapie

Elle a été systématique pendant dix jours avec de la **ceftriaxone** en absence de contre-indication. Quatre-vingt-huit malades ont été traités avec de la **ceftriaxone** soit 94,61% des cas.

Ventilation mécanique

La ventilation mécanique a concerné trente-six malades (38,30%). Vingt-sept malades ont bénéficié d'une ventilation non invasive (75%) et neuf malades (25%) d'une ventilation invasive.

Hémodialyse

Trois malades ont été dialysés (3,19%). Les indications de la dialyse étaient, le coma urémique sur insuffisance rénale aiguë, et les insuffisances rénales chroniques.

Vasopresseur

Cinq malades (5,32%) ont été mis sous **dobutamine** associée à la noradrénaline pour des états de choc cardiogénique et septique.

Le tableau II résume la prise en charges des cas graves de Covid-19 à l'USI du CTE ALLADA

Tableau II : Prise en charge thérapeutique des Covid-19 grave à l'USI du CTE ALLADA

Type de traitement	Effectif (n)	Pourcentage (%)
Traitement spécifique		
Chloroquine/azithromycine	31	33
Lopinavir/ritonavir-ribavirine	63	67
Ventilation invasive	9	9,58
Ventilation non Invasive	27	28,72
Oxygénation	58	61,7
Enoxaparine préventive	22	23,4
Enoxaparine curative	72	76,6
Dexaméthasone dose modérée	35	27,24
Dexaméthasone forte dose	59	62,76
Vasopresseur	9	9,57
Hémodialyse	3	3,19%

Morbidité et mortalité

Vingt-six décès ont été enregistrés pendant la période d'étude soit un taux de mortalité de 27,66% des cas.

Les causes de décès étaient représentées par :

- Hypoxémie réfractaire : onze malades soit 42,30%

- Etat de choc septique : six malades soit 23,07%

- Embolie pulmonaire : quatre malades soit 15,39%

- Choc cardiogénique : trois malades soit 11,60%

- Arrêt cardiorespiratoire : deux malades soit 07,68 %.

La durée moyenne d'hospitalisation aux soins intensifs était de 13,39 jours

Facteurs associés au décès

Nous avons recherché les associations entre décès et durée d'hospitalisation, décès et technique d'oxygénation, décès et type de traitement spécifique, décès et tranche d'âge.

Les facteurs associés au décès des cas grave de Covid-19 ont été la durée d'hospitalisation inférieure à sept jours aux soins intensifs et la ventilation artificielle invasive. Les malades mis sous ventilation artificielle invasive ont plus de chance de décéder que ceux ayant bénéficié des moyens de ventilation ou d'oxygénation non invasive.

Tableau III : Facteurs associés au décès des cas graves de COVID-19 à l'USI du CTE ALLADA en 2020

	Décès		P-value	OR	IC95% [OR]
	Oui	Non			
Durée d'hospitalisation					
< 7Jrs	11	01		1	
] 7 - 14jrs]	12	30	0,0000	27,5	3,19 - 236,9
> 14 jrs	03	37		135,66	12,79 - 1438
Tranche d'âge					
< 40 ans	02	07		1	
[40 - 65 ans]	10	47	0,14	1,34	0,24 - 7,44
> 65 ans	14	14		0,28	0,05 - 1,62
Ventilation					
Autre oxygénation	06	52		1	
VNI	11	16	0,007	0,16	0,05 - 0,52
IOT	09	00		0,10	0,04 - 0,22
Type de traitement					
Chloroquine	09	22		1	
Lopinavir	17	46	0,83	1,1	0,42 - 2,87

DISCUSSION

Notre travail était d'évaluer la prise en charge des COVID 19 graves admis aux soins intensifs du CTE ALLADA. La prise en charge a été réalisée dans un environnement à ressources limitées, par comparaison aux soins intensifs des pays développés [6-9]. Ces insuffisances en ressources humaines mais également du plateau technique ont rendu le travail des soignants difficile et ont handicapé la prise en charge des COVID19 graves.

La prévalence des cas de COVID19 graves par rapport à l'ensemble des hospitalisés était de

36,60%. Elle est plus importante que celles rapportées dans la littérature, qui était de 5% [7]. Les raisons de cette différence étaient le score de gravité adoptée, qui intégrait plus de malades que les critères habituels d'admission en réanimation dans les pays développés. L'âge moyen de nos malades était de 58,41 ans. La moyenne d'âge est proche de celles rapportées dans la littérature, qui variait entre 50 ans et 60 ans [10-14]. C'est la preuve que l'âge constitue un critère de gravité de l'infection au SARS-COV2, [10]. Les comorbidités étaient présentes chez la majorité de malades soit 85,10% et confirme les résultats de la littérature sur la pré-

sence de comorbidités chez les malades COVID 19 graves [1, 10-13]. Plusieurs traitements spécifiques ont été utilisés dans le monde pour lutter contre le SARS-COV2. Aucun de ces traitements n'a fait la preuve de son efficacité [14]. Les deux traitements spécifiques utilisés au Bénin n'ont pas été validés par l'OMS [1,2]. La **chloroquine** serait inefficace et entraînerait plus de complications cardiaques et de décès [14]. Les antirétroviraux **lopinavir/ ritonavir/ ribavirine** seraient responsables de cytolysé hépatique et d'insuffisance rénale chez certains malades [1,2]. Les traitements symptomatiques utilisés étaient les mêmes que ceux des pays développés. Il s'agit de la **dexaméthasone**, de l'**héparine**, de l'**antibiothérapie**, de la **vitamine D** et de la prise en charge des défaillances vitales. La **dexaméthasone** a amélioré l'état respiratoire des malades à l'USI mais au prix d'un déséquilibre glycémique chez les diabétiques et d'un diabète cortico-induit chez une dizaine de malades (10,64%). Les effets à moyen et long terme de la corticothérapie chez les COVID 19 devraient être évalués pour un bénéfice plus optimum du produit.

L'**héparinothérapie** a été administrée pour prévenir et traiter les effets pro thrombotiques de l'infection au SARS-COV2 [1, 14-16]. Un seuil de D-dimères supérieur à 1500 et ou un score de gravité d'au moins Grade 3, étaient recommandés pour l'indication d'une dose curative d'héparine. L'activité antiXa, n'avait pas été évaluée chez nos malades. Ils étaient exposés à des risques d'hémorragie induite par l'**héparine**. Pour pallier à cette insuffisance, on arrêtait l'**héparine** chaque fois qu'un accident hémorragique survenait chez les malades. Au plan respiratoire, la VNI était le mode d'oxygénation qui a été le plus utilisé.

Dans la littérature, l'oxygénation nasale à haut débit (ONHD) et la VNI ont été les modes d'oxygénation les plus utilisés [16]. La ventilation invasive était un facteur de risque de mortalité comme rapporté dans la littérature [16]. Les malades qui ont été mis sous VNI n'ont pas supporté le décubitus ventral. Nous avons alterné deux heures de décubitus ventral et quatre heures de décubitus dorsal. L'achat de respirateur avec l'option d'oxygénation nasale à haut débit (ONHD) et l'installation des automates de réalisation des gaz du sang, amélioreront la prise en charge respiratoire des malades.

La noradrénaline et le remplissage ont été utilisés pour traiter les chocs septiques et la dobutamine, les chocs cardiogéniques. Malgré les conditions défavorables de travail, la mortalité était relativement faible (27,66%) par rapport

aux séries des pays développés [12,13]. Ce faible taux de mortalité est à mettre sur le compte du dynamisme et le bon sens clinique de tous les médecins intervenants. Huit malades sur les neuf mis sous ventilation invasive (88,88%) étaient décédés. 40,74% de ceux mis sous VNI étaient malheureusement décédés. La ventilation artificielle était un facteur de risque de mortalité dans notre travail, tout comme dans la littérature [13].

CONCLUSION

Les conditions de travail à l'USI du CTE AL-LADA étaient moins favorables par rapport à celles des pays développés. La chloroquine associée à l'azythromycine et des anti rétroviraux, ont été les traitements spécifiques utilisés. Ce traitement spécifique doit être réévalué par une étude clinique randomisée. Le traitement symptomatique et des défaillances d'organe doit être amélioré pour mieux faire face aux prochaines vagues de la pandémie. Malgré cet environnement à ressources limitées les résultats obtenus ont été encourageants, marqués par un taux de mortalité relativement faible de 27,66%.

REFERENCE

- 1-Novel CoroYang 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 May;8(5):475-481.
- 2-Shen X, Zou X, Zhong X, Yan J, Li L. Psychological stress of ICU nurses in the time of COVID-19. *Crit Care*. 2020 May 6;24(1):200.
- 3-Du Z, Wang L, Cauchemez S, et al. Risk for transportation of 2019 novel coronavirus disease from Wuhan to other cities in China. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(5). doi:10.3201/eid2605.200146
- 4-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*. 2020 Mar 30. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
- 5-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*. 2020 Apr 6. doi:10.1001/jama.2020.5394.
- 6-Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- 7-Qingxian C, Fengjuan C, Fang L, et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. March 13, 2020 (<https://papers.ssrn.com/sol3/papers>

.cfm?abstract_id=3556658) (preprint).DOI: 10.1056/NEJMc2010419
8-Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, LoebM, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020 May;46(5):854-887. / *Crit Care Med.* 2020 Mar 27. doi: 10.1097/CCM.0000000000004363
9-Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 May 6. doi: 10.7326/M20-2003.
10-Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Apr 15. pii: S0735-1097(20)35008-7. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.

11-Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):48-79.
12-CDC COVID-19 Response Team. Severe outcomes among patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 343-6.
13-Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020 Mar
14- Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999 Dec;26(3–4):259–65.
15-Bloomgarden ZT. Diabetes and COVID-19. *J Diabetes.* 2020 Apr;12(4):347–8.
16-Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med.* 2020 Apr 14. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.