

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**EVALUATION DES FACTEURS BIOLOGIQUES PRÉDICTIFS D'UNE
FORME SÉVÈRE À COVID-19 À L'ARRIVÉE AUX URGENCES DE
LENS : UNE ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MONOCENTRIQUE.**

Présentée et soutenue publiquement le 28/09/2021 à 18h
au Pôle Formation
par **Pauline PADOVANI**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseur :

Monsieur le Docteur Olivier NIGEON

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Amélie KLEIN

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux options émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Sommaire

Liste des abréviations :	5
Introduction	7
I. Matériel et méthode	11
1. Type d'étude	11
2. Critères d'inclusion et d'exclusion	11
2.1. Critères d'inclusion.....	11
2.2. Critères d'exclusion.....	11
3. Définition d'une forme sévère.....	11
4. Recueil des données	11
5. Analyses statistiques	13
6. Aspects éthiques	14
II. Résultats.....	15
1. Population Globale	15
1.1 Âge et sexe.....	15
1.2. Antécédents.....	16
1.3. Données cliniques (score clinique de gravité NEWS 2).....	17
1.4. Données biologiques	17
1.5. Données évolutives.....	19
2. Facteurs liés à la sévérité.....	21
2.1. Âge	21
2.2. Antécédents.....	22
2.3. Score clinique de gravité NEWS 2.....	23
2.4. Données biologiques	23
3. Valeurs seuils	32
3.1. Valeur seuil des facteurs biologiques prédictive d'une forme sévère	32
3.2. Valeur seuil du score clinique de gravité NEWS 2	33
4. Analyses secondaires.....	34
III. Discussion	35
1. Limites de l'étude.....	35
2. Force de l'étude.....	36
3. Résultats et littérature.....	37
Conclusion	42
Annexes :	43
Bibliographie :	45

Liste des abréviations :

ATCD : Antécédents

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CH : Centre Hospitalier

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CRP : C-Reactive Protein

EIQ : Ecart Inter Quartile

GGT : Gamma Glutamyl-Transférase

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

IC : Insuffisance Cardiaque

IMC : Indice de Masse Corporelle

IR : Insuffisance Rénale

LDH : Lactate déshydrogénase

NEWS 2 : National Early Warning Score 2

OR : Odd Ratio

ORL : Oto-rhino-laryngologie

p : p-value

PAL : Phosphatases alcalines

PAs : Pression Artérielle Systolique

PNB : Polynucléaires basophiles

PNE : Polynucléaires éosinophiles

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PNN/L : Rapport Polynucléaires neutrophiles sur lymphocytes

Q : Quartile

ROC : Receiver Operating Characteristic

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymérase Chain Reaction

SARS-CoV2 : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SOFA : Sepsis-related Organ Failure Assesment

TCA : Temps de céphaline activée

TP : Taux de prothrombine

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

Introduction

Le SARS-CoV2 est un virus, de la famille des Coronavirus, pathogène pour l'homme. Il peut être responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère et de la maladie communément appelée COVID-19 (1).

L'année 2020 a été marquée par une pandémie à SARS-CoV2 qui a débuté, à WUHAN en Chine, dès décembre 2019 (2). Début septembre 2021, on pouvait comptabiliser dans le monde plus de 219 millions de personnes infectées par le virus SARS-CoV2 et plus de 4,5 millions de décès. En France, plus de 6,85 millions de cas Sars-COV2 ont été recensés avec 115 000 décès dont quasiment 2 000 dans le département du Pas-de-Calais (Hauts-de-France) (3).

La présentation clinique du virus est très variée, aspécifique et cela rend parfois son diagnostic clinique difficile. En effet, la symptomatologie est dominée par une hyperthermie, une asthénie majeure ainsi qu'une atteinte des voies respiratoires et de la sphère ORL. Cependant, elle peut également prendre une forme plutôt digestive et/ou neurologique avec l'apparition d'une confusion ou de signes plus généraux (tels que les chutes...), surtout chez les personnes âgées (4).

Le diagnostic d'infection aiguë à SARS-CoV2 repose donc sur un résultat biologique: la RT-PCR ou le test antigénique à COVID-19. L'examen peut être, et doit être, réitéré s'il existe une forte suspicion clinique et/ou scanographique (5). Les arguments scanographiques sont non spécifiques mais ont une sensibilité importante en termes de performance diagnostique. On observe, chez les patients infectés, des opacités en verre dépoli bilatérales, non systématisées de localisation préférentiellement sous pleurale et prédominantes en zone postéro-basale.

Les études ont montré, qu'au-delà de la clinique et des images scanographiques, cette pathologie engendrait des anomalies biologiques avec principalement une élévation des marqueurs biologiques de l'inflammation, de la coagulation ainsi qu'une altération de la formule leucocytaire. Par ailleurs, la recherche médicale sur cette pathologie a permis de définir des facteurs de risque de présenter une forme sévère à SARS-CoV2. Avec tout d'abord les antécédents : l'hypertension artérielle, les coronaropathies, la chirurgie cardiaque, l'insuffisance cardiaque, les pathologies

respiratoires, l'accident vasculaire cérébral, l'insuffisance rénale dialysée, les cancers évolutifs, l'immunosuppression, le diabète, l'obésité. Mais également, l'âge (supérieur à 65 ans) ainsi que la grossesse (6) (7).

Bien que la description de l'éventail des formes cliniques de la maladie ait rapidement progressé grâce aux nombreuses publications scientifiques, la prise en charge hospitalière reste encore mal codifiée. Les consensus établis par les sociétés savantes françaises admettent qu'il faut isoler le patient, administrer une oxygénothérapie (dès une saturation inférieure à 94%), une corticothérapie par dexaméthasone et une anticoagulation renforcée dès l'hospitalisation du patient (8).

Cependant, en pratique, la mise en place d'une oxygénothérapie haut débit, d'une ventilation invasive ou non invasive, la posologie des corticoïdes et l'instauration de traitements émergents (tels que les anticorps monoclonaux) restent à l'appréciation des praticiens et, chaque centre hospitalier a déterminé ses propres protocoles.

Afin d'aider les praticiens hospitaliers dans leurs prises en charge et l'orientation des patients, la Société Française d'Anesthésie et Réanimation a défini l'admission en soins critiques selon certains critères (9) :

- Un principe de décision collégiale ;
- Le respect de la volonté du patient ou des familles ;
- L'état antérieur du patient (utilisation de l'échelle de fragilité clinique à partir de Rockwood) ;
- La gravité clinique (critères respiratoires : hypoxémie nécessitant une oxygénothérapie > 6l/min d'O₂ ou détresse respiratoire, hémodynamiques : PAs < 90mmHg, neurologiques : score de Glasgow < 12, la cinétique de dégradation des défaillances d'organes, l'utilisation éventuelle du score de SOFA) ;
- Le confort du patient ;
- La garantie d'un accompagnement et de soins pour tous.

Les décisions d'admission en réanimation ont pu être difficiles pour un grand nombre de patients présentant un état de gravité intermédiaire. Ainsi face à l'inadéquation entre les besoins médicaux et les ressources disponibles, notamment dans le département du Pas-de-Calais, il a fallu prioriser l'urgence et redéfinir les critères d'accès à la réanimation.

En somme, devant l'émergence de cette pathologie, de son évolution imprévisible et de la tension des lits au sein de l'hôpital, le choix d'une orientation dans le service le plus adapté (conventionnel, soins palliatifs ou soins critiques) fût un exercice complexe dont il apparaît capital de tirer les enseignements.

Des chercheurs ont essayé de déterminer des scores cliniques et/ou biologiques présageant d'une évolution vers une forme sévère à SARS-CoV2 afin de permettre une meilleure orientation et une prise en charge adaptée des patients.

Le premier score utilisé dans l'infection à SARS-CoV2 a été le score clinique de gravité NEWS 2 (10). Bien connu et d'origine anglo-saxonne, il est validé par la National Health Service et permet de classer l'urgence d'un patient. Il s'établissait initialement sur 20 points mais, il a par la suite été modifié pour son utilisation dans le cadre d'une infection à COVID-19, avec l'ajout de l'âge supérieur ou non à 65 ans, entraînant un score sur 23 points. Il a permis de catégoriser les patients à risque de se dégrader (risque faible de 0 à 4 points, risque modéré de 5 à 6 points ou risque élevé de 7 à 23 points). Les critères le composant comprennent la saturation, l'oxygénothérapie, la température, la fréquence respiratoire, la pression artérielle, la fréquence cardiaque ainsi que l'âge (*Annexes 1 et 2*). Il a pu s'appliquer au niveau mondial.

Par la suite, des scores clinico-biologiques prédictifs d'une forme sévère ont été décrits mais n'ont jamais été validés au niveau international. Ils restent donc utilisés uniquement dans les pays les ayant développés. En conséquence, il n'existe, à ce jour, aucune recommandation quant à l'utilisation d'un score biologique/clinico-biologique dans cette maladie de façon consensuelle. Cependant, de nombreuses études montrent que certains facteurs biologiques seraient prédictifs d'une évolution vers une forme sévère à SARS-CoV2 et, permettraient d'effectuer un triage précoce des patients susceptibles de s'aggraver.

Au-delà du bénéfice pour le patient, il faut noter qu'une prise en charge rapide et optimale permettrait une meilleure gestion des ressources hospitalières (matériels, lits, transferts, ressources humaines, réduction des coûts...).

C'est dans ce contexte que nous avons essayé de déterminer quels marqueurs biologiques pourraient prédire l'évolution des patients.

L'objectif principal de notre étude a été de rechercher, dès l'admission aux urgences, les facteurs biologiques prédictifs d'une forme sévère à COVID-19.

L'objectif secondaire a été de déterminer les valeurs seuils des facteurs biologiques prédictifs d'une forme sévère à COVID-19.

Par ailleurs, nous avons comparé, la valeur seuil du score clinique de gravité NEWS 2 (indiquant un groupe à haut risque de se dégrader) de notre étude, à celle prédéfinie par le test lui-même.

Le but de notre étude était d'apporter une aide à l'orientation adéquate du patient afin d'optimiser les prises en charge et ainsi, réduire la morbi-mortalité.

I. Matériel et méthode

1. Type d'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique au sein du Centre Hospitalier de Lens (Pas-de-Calais – Hauts-de-France, France).

2. Critères d'inclusion et d'exclusion

2.1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tous les patients de 16 ans ou plus se présentant aux urgences de Lens sur la période s'étendant du 01/09/2020 au 12/12/2020 (période correspondante à la 2^{ème} vague en France métropolitaine) (*Annexe 3*) et, ayant présenté une RT-PCR COVID-19 ou un test antigénique positif. Les patients devaient être hospitalisés (a minima dans l'UHCD ou dans un service intra ou extra du CH de Lens).

2.2. Critères d'exclusion

Nous avons exclu les enfants de moins de 16 ans, les femmes enceintes, les patients présentant une RT-PCR COVID-19 négative ainsi que les patients non hospitalisés.

Enfin, ont été exclus les patients dont le suivi de l'évolution (permettant de déterminer la sévérité de l'atteinte) n'a pas été possible. Souvent en raison de transferts vers d'autres hôpitaux au cours de la prise en charge.

3. Définition d'une forme sévère

Nous avons défini la sévérité d'un patient selon les critères suivants :

- Un séjour en soins critiques ;
- Et/ou une oxygénorequérance supérieure à 6 l/min ;
- Et/ou le décès du patient.

4. Recueil des données

Les données ont été recueillies dans le service des urgences du CH de Lens à partir du compte rendu des urgences sur le logiciel MILLENIUM (Cerner) ainsi que dans

les dossiers d'hospitalisation.

Si un patient s'est présenté plusieurs fois aux urgences dans le cadre de son COVID-19, il a été considéré à chaque fois comme un nouveau patient.

L'évolution des patients ayant été transférés dans les hôpitaux alentours a été récupérée, quand ce fût possible, par demande auprès des services.

Les données socio-démographiques suivantes ont été relevées : Le sexe et l'âge.

Nous avons également recueilli, dans les dossiers, l'ensemble des antécédents définis, par l'HAS, comme des facteurs de risque de développer une forme sévère à COVID-19 :

- Âge supérieur à 65 ans ;
- Hypertension artérielle ;
- Coronaropathies ;
- Chirurgie cardiaque ;
- Insuffisance cardiaque,
- Pathologies respiratoires ;
- Diabète ;
- Insuffisance rénale dialysée ;
- Indice de Masse Corporelle supérieur à 30 ;
- Immunodépression ;
- Cancer évolutif ;
- Cirrhose avec un stade supérieur au Child B9.

Les données cliniques suivantes ont été collectées afin de calculer le score clinique de gravité NEWS 2 à l'arrivée aux urgences :

- Âge ;
- Fréquence respiratoire ;
- Fréquence cardiaque ;
- Température ;
- Saturation ;

- Nécessité d'une oxygénothérapie (introduite dès une saturation inférieure à 94%) ;
- État de conscience (défini par le score de Glasgow) ;
- Pression artérielle systolique.

Chacune des variables était cotée de 0 à 3 sauf pour le besoin en oxygène côté 0 ou 2. Le score était noté sur 23.

Nous avons enregistré les données biologiques suivantes à partir des bilans effectués dans les 24 premières heures post admission aux urgences :

- Lactate déshydrogénase / C-Reactive Protein ;
- D-Dimères / Fibrinogène / Taux de prothrombine / Temps de céphaline activée ;
- Aspartates aminotransférases / Alanines aminotransférases / Phosphatases alcalines / Gamma Glutamyl-Transférases ;
- Leucocytes / Lymphocytes / Polynucléaires neutrophiles / Polynucléaires éosinophiles / Polynucléaires basophiles / Monocytes ;
- Rapport Polynucléaires neutrophiles sur lymphocytes ;
- Plaquettes.

5. Analyses statistiques

Les variables qualitatives sont exprimées en fréquences et en pourcentages. Les variables quantitatives sont exprimées en moyenne et écart type ou en médiane et intervalle interquartile en cas de distribution non Gaussienne. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

La recherche des paramètres biologiques, prédictifs d'une forme sévère au cours d'un séjour à l'hôpital des patients infectés par le SARS-CoV2, a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique. D'après leur distribution, certains paramètres biologiques ont été transformés en logarithme. L'hypothèse de log-linéarité a été testée pour chaque paramètre biologique, en cas d'hypothèse non vérifiée, les paramètres ont été découpés selon les quartiles.

Les facteurs associés à la forme sévère au seuil de 0,10 en analyses univariées ont été introduits dans un modèle de régression logistique multivarié. Les analyses uni et multivariées ont été ajustées sur les facteurs cliniques connus comme étant associés à la sévérité, soit : l'âge supérieur à 65 ans, l'hypertension artérielle, le diabète, les pathologies respiratoires, un IMC supérieur à 30 et le score clinique de gravité NEWS 2.

Pour les paramètres biologiques significativement associés à la sévérité, la recherche du seuil a été réalisée par la méthode de la courbe ROC.

Pour l'ensemble des analyses, les paramètres ayant des valeurs manquantes ont été traités par imputation multiple. Les données manquantes ont été imputées sous l'hypothèse « missing at random » en utilisant la méthode des équations chaînées avec $m=20$ imputations. Les variables quantitatives ont été imputées par la méthode « predictivemeanmatchingmethod » et les variables qualitatives par des modèles de régression logistique (binomial, ordinaire ou multinomial selon le nombre et ordre des modalités) (12). La procédure d'imputation a été réalisée en utilisant les caractéristiques de baseline et les outcomes. Les estimations obtenues dans chaque jeu de données imputé ont été combinés à l'aide des règles de Rubin (13).

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

6. Aspects éthiques

Notre étude était observationnelle non interventionnelle et la prise en charge des patients faisait partie des soins de routine. Le consentement individuel du patient n'était pas requis selon la loi française sur la recherche conforme à la norme MR-003 (JORF n° 0160 du 13 juillet 2018. Texte n° 109). Notre base de données a été déclarée à la CNIL (inscription n°2223344V0).

II. Résultats

1. Population Globale

1.1 Âge et sexe

Nous avons inclus dans cette étude au total 359 patients.

La moyenne d'âge était de 71 ans avec un sex-ratio à 1,2 (*Figures 1 et 2*).

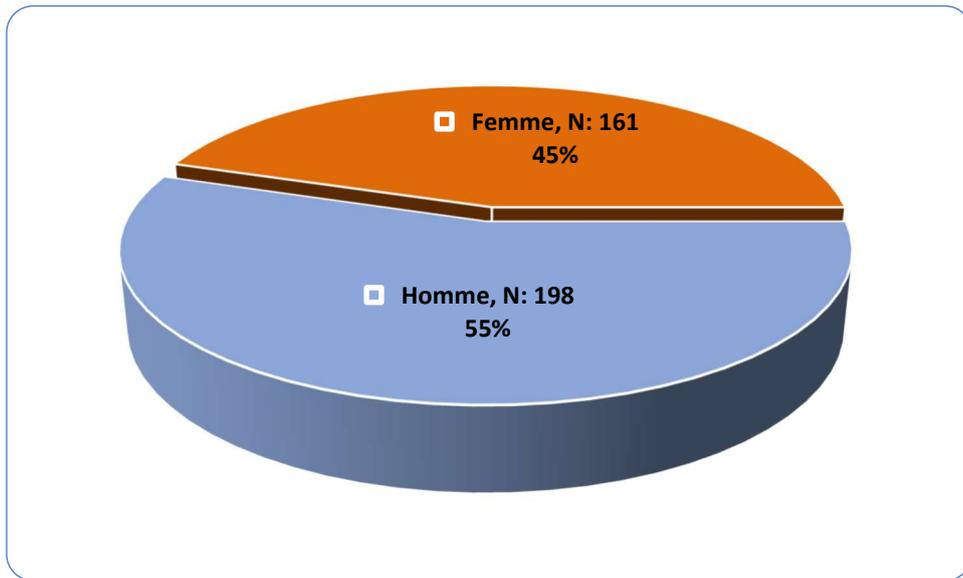


Figure 1 : Répartition de la population en fonction du sexe.

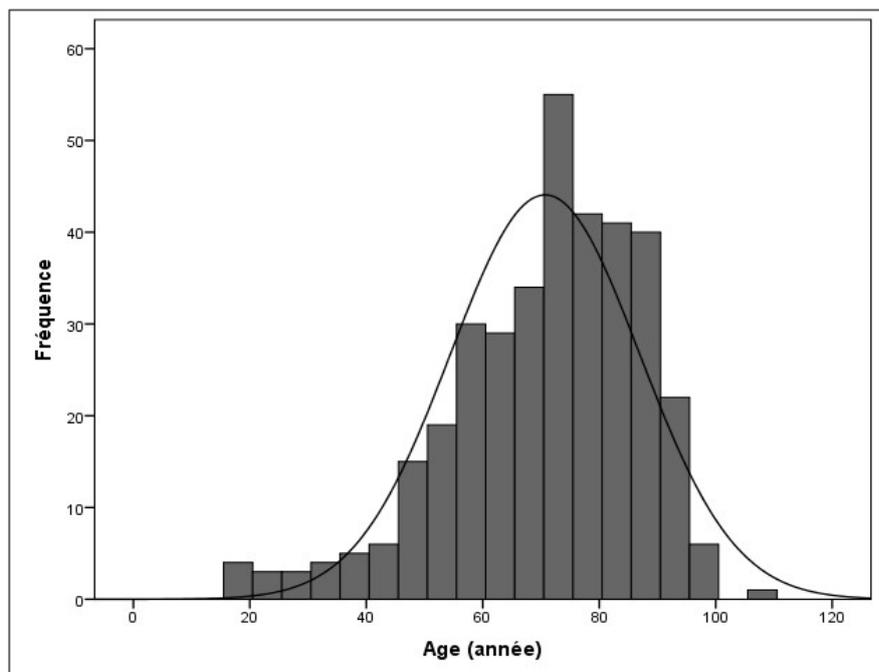


Figure 2 : Répartition de la population en fonction de l'âge.

1.2. Antécédents

Dans notre population, les antécédents les plus représentés étaient l'hypertension artérielle (N= 209), les cardiopathies (N= 151), les pathologies respiratoires (N= 77) ainsi que le diabète (N= 119) (Figure 3 et Tableau 1).

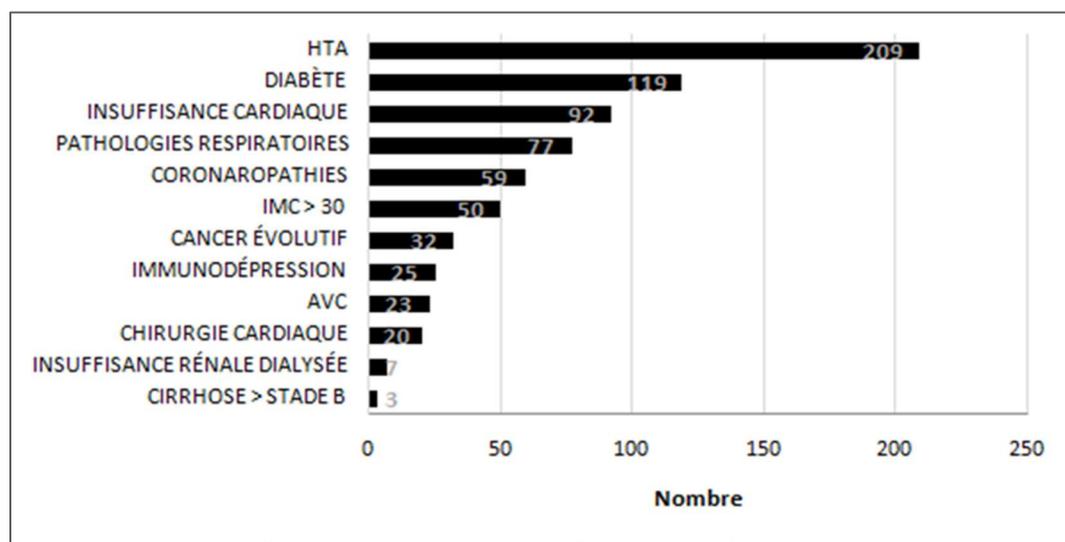


Figure 3 : Répartition des antécédents dans la population.

Tableau 1 : Répartition des antécédents dans la population.

	Données recueillies	Résultats N (%)
Age (années)	359	73 (61 – 82) *
Age > 65 ans	359	246 (68,5%)
ATCD		
HTA	357	209 (58,5%)
AVC	357	23 (6,4%)
Coronaropathies	357	59 (16,5%)
Chirurgie cardiaque	357	20 (5,6%)
Insuffisance cardiaque	357	92 (25,8%)
Diabète	357	119 (33,3%)
Pathologies respiratoires	357	77 (21,6%)
Insuffisance rénale dialysée	357	7 (2%)
Cancer évolutif	357	32 (9%)
Immunodépression	357	25 (7%)
Cirrhose > Stade B	357	3 (0,8%)
IMC > 30	357	50 (14%)

*Médiane (Q1-Q3)

1.3. Données cliniques (score clinique de gravité NEWS 2)

Dans notre étude, la moyenne du score clinique de gravité NEWS 2 était de 6,5.

Sa distribution a permis de déterminer une médiane à 6 avec un espace interquartile défini par un Q1 à 4 et un Q3 à 9 (*Figure 4*).

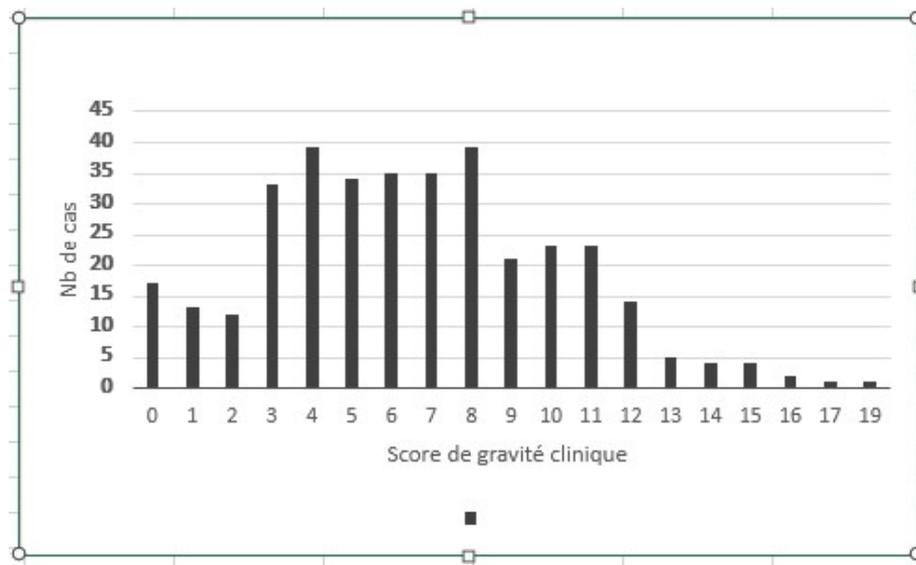


Figure 4 : Répartition du score clinique de gravité NEWS 2 en fonction du nombre de cas.

1.4. Données biologiques

Nous avons observé que le taux de LDH avait une médiane à 349 UI/L. Celle-ci est nettement supérieure à sa norme.

Les autres marqueurs de l'inflammation caractérisés par la CRP, le fibrinogène et les D-dimères avaient des médianes également supérieures à la norme.

Les lymphocytes avaient quant à eux une médiane inférieure à leur norme.

L'ensemble des autres facteurs présentait une médiane dans la norme (*Tableau 2*).

A noter que la CRP a été le facteur le plus dosé dans notre étude (chez 358 patients) et le LDH le moins dosé (chez seulement 184 patients).

Tableau 2 : Répartition des données biologiques dans la population.

Paramètres biologiques	Nombre de données (%)	Norme	Médiane (EIQ)
LDH	184 (51,3)	< 250 UI/L	349 (276 - 450)
ASAT	288 (80,2)	< 50 UI/L	43 (30 - 66)
ALAT	290 (80,8)	< 50 UI/L	27 (17 - 45)
GGT	290 (80,8)	< 60 UI/L	45 (27 - 89,75)
PAL	290 (80,8)	40-130 UI/L	75 (59 - 97)
CRP	358 (99,7)	0-5 mg/l	59,5 (26 - 109)
Fibrinogène	191 (53,2)	2-4,3 g/l	6,2 (5 - 7,5)
D-dimères	231 (64,3)	0-0,5 µg/ml	1,17 (0,73 - 2,025)
TP	346 (96,4)	70-100 %	95 (81 - 100)
TCA	318 (88,6)	28-40 s	38 (35 - 44)
Leucocytes	355 (98,9)	4-11 /mm ³	6,3 (4,7 - 8,95)
PNN	263 (73,3)	1500-7500 /mm ³	4585 (3018 - 6987)
PNE	263 (73,3)	0-600 /mm ³	0 (0 - 14)
PNB	263 (73,3)	0-200 /mm ³	15 (7 - 28)
Lymphocytes	263 (73,3)	1100-4400 /mm ³	796 (532 - 1053,5)
Monocytes	263 (73,3)	200-800 /mm ³	470 (329 - 706,5)
Plaquettes	356 (99,2)	150-400 x10 ³ /mm ³	198 (160 - 262)
PNN/L	263 (73,3)		5,7 (3,3 - 10,2)

1.5. Données évolutives

A. Répartition des patients en fonction du service d'orientation et du devenir :

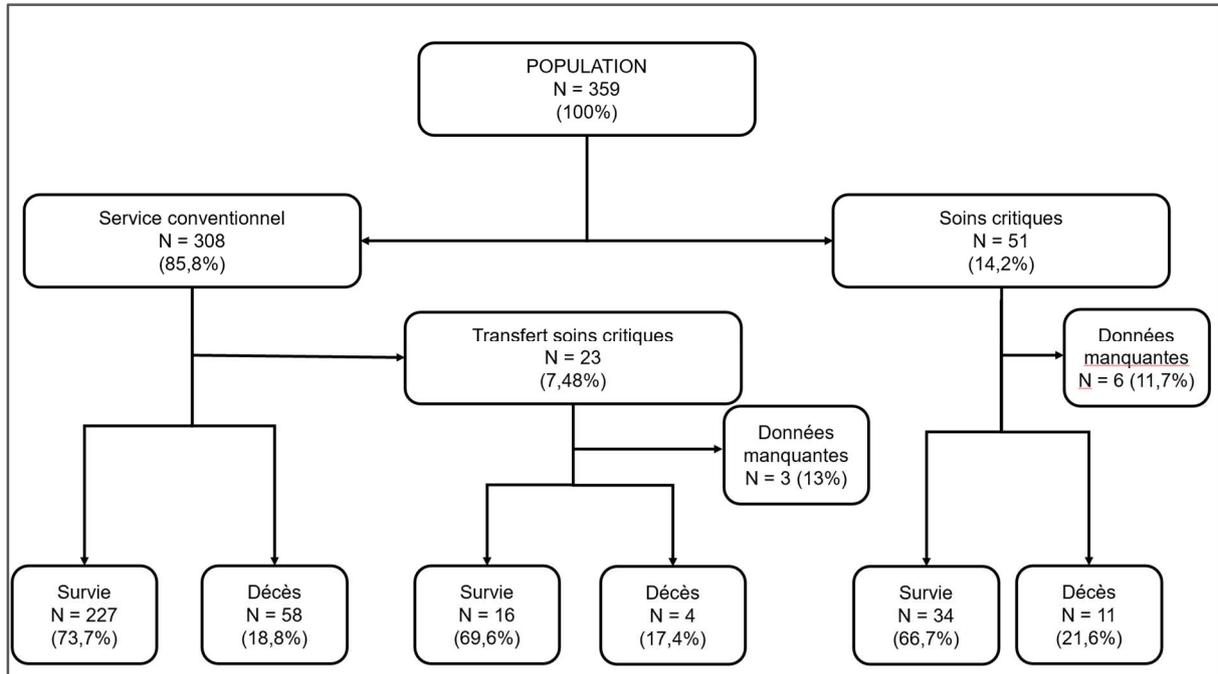


Figure 5 : Diagramme de flux.

B. Sévère / non sévère (Figure 6) :

Dans notre population,

- 39,3% des patients ont développé une forme sévère à SARS-CoV2, soit 141 patients ;
- 60,7% des patients ont présenté une forme non sévère à SARS-CoV2, soit 218 patients.

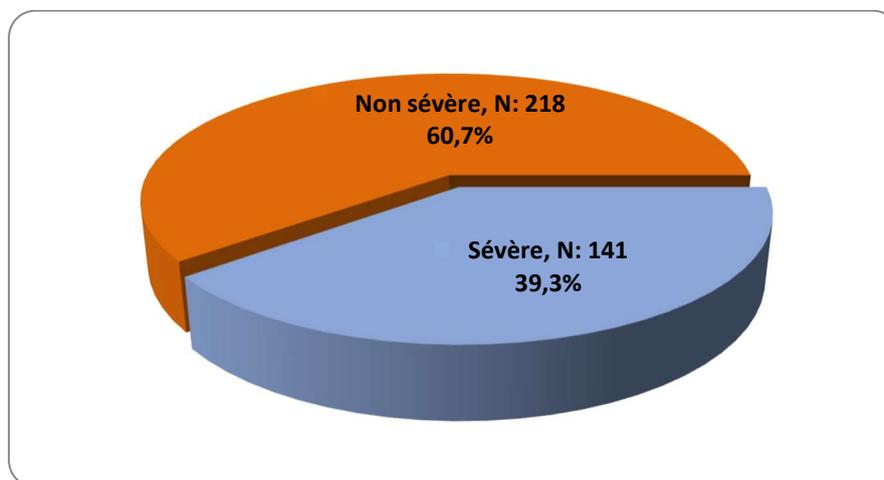


Figure 6 : Répartition de la population en fonction de la sévérité.

C. Réanimation / UCS / conventionnel (Figure 7) :

Sur ce même échantillon de patients,

- 51 patients, soit 14,3%, ont été hospitalisés dans un service de soins critiques ;
- 308 patients, soit 85,7%, ont été hospitalisés en service conventionnel.

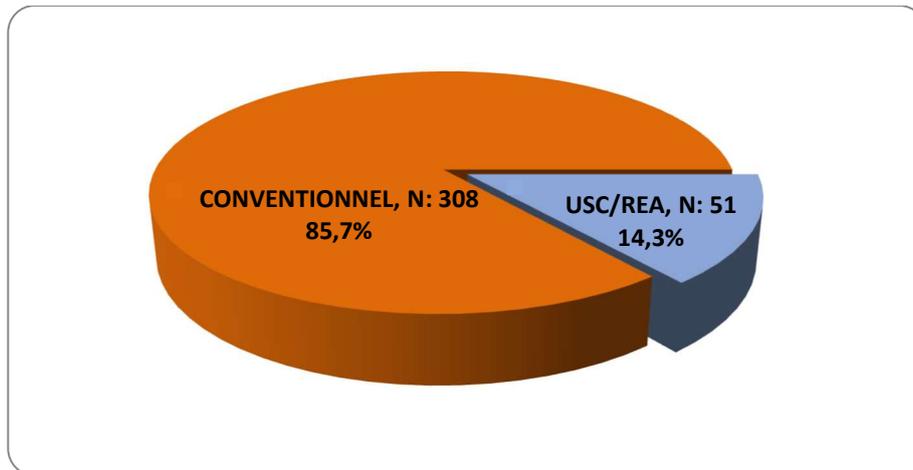


Figure 7 : Répartition de la population en fonction du service d'hospitalisation.

D. Transfert en service de soins critiques :

Dans notre étude, 23 patients ont été hospitalisés initialement en service conventionnel puis transférés dans un service de soins critiques, soit 7,5% de notre population.

E. Décès :

Parmi les 308 patients hospitalisés en service conventionnel et non transférés en soins critiques par la suite, 58 sont décédés (soit 16%). Dans le service de soins critiques 11 patients sont décédés sur les 51 patients (soit 21,6%). Parmi les patients hospitalisés initialement en service conventionnel puis transférés en soins critiques par la suite, 4 patients sont décédés (soit 17,4% des patients transférés).

On observe 6 données manquantes sur le devenir des patients hospitalisés en soins critiques et 3 données manquantes chez les patients hospitalisés en service conventionnel puis transférés en soins critiques.

Dans la population présentant une forme sévère 73 patients sont décédés (soit 51,8%).

A la fin de l'étude, parmi les 67 patients ayant présenté une forme sévère et ayant été hospitalisés en service conventionnel sans transfert secondaire (patients récusés des soins critiques), 58 patients sont décédés (soit 86,6%).

2. Facteurs liés à la sévérité.

2.1. Âge

On observe dans notre population qu'il existait une corrélation entre l'âge avancé des patients et l'augmentation des cas ainsi que des formes sévères (*Figure 8*).

Dans les formes non sévères, la population semblait se répartir de façon quasi similaire entre les plus et les moins de 65 ans. En revanche dans les formes sévères, la population est majoritairement âgée de plus de 65 ans (*Figure 9*).

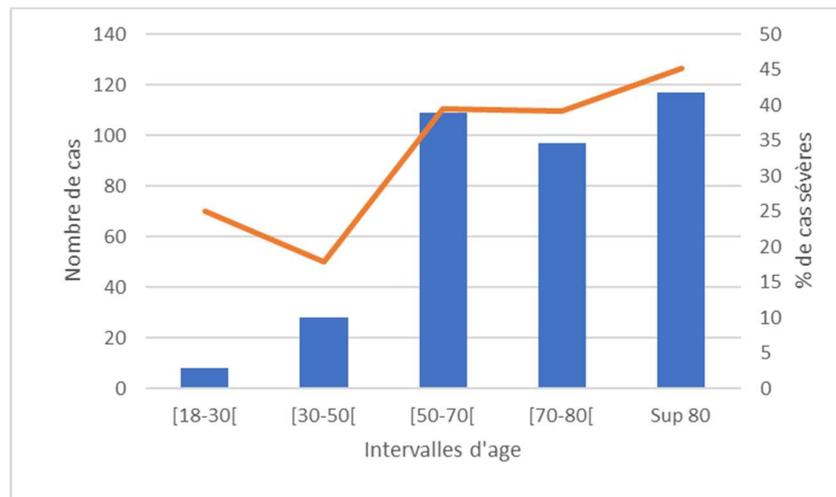


Figure 8 : Nombre de cas et pourcentage de cas sévères en fonction de l'âge

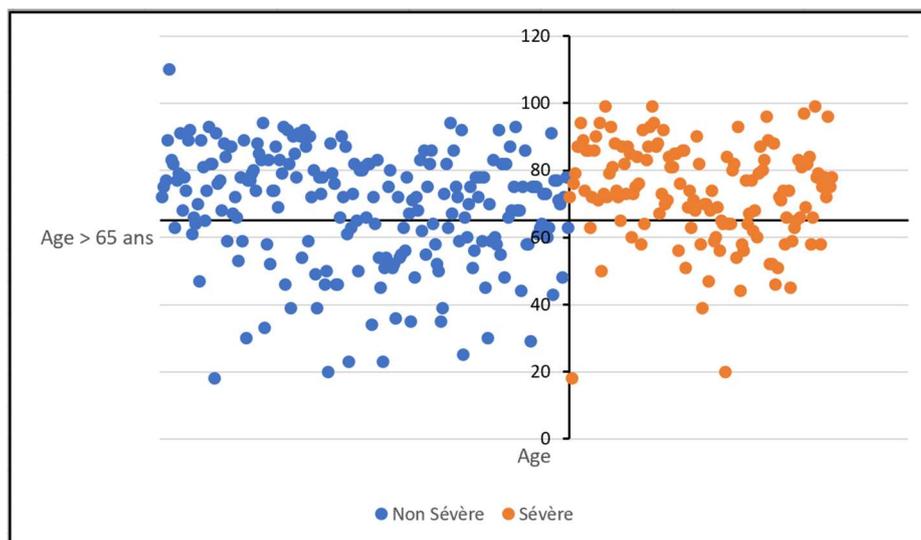


Figure 9 : Répartition de la population en fonction de l'âge et de la sévérité.

2.2. Antécédents

Il existait des différences significatives entre notre population ayant présenté une forme sévère et celle ayant présenté une forme non sévère.

En effet, les taux de coronaropathies, d'insuffisance cardiaque et d'immunodépression étaient significativement plus élevés chez les patients ayant présenté une forme sévère.

On observe également, que la population présentant une forme sévère était, plus souvent, âgé de plus de 65 ans. La comparaison entre les 2 groupes (forme sévère vs forme non sévère) retrouvait un p à la limite de la significativité : $p = 0,051$ (Tableau 3).

Tableau 3 : Répartition des ATCD, du sexe et de l'âge en fonction de la sévérité.

	Forme clinique		p
	Sévère N =140	Non sévère N =217	
Age > 65 ans	107 (74,5%)	141 (64,7%)	0,051
ATCD			
HTA	84 (60%)	125 (57,6%)	0,654
AVC	11 (7,9%)	12 (5,5%)	0,382
Coronaropathies	31 (22,1%)	28 (12,9%)	0,022
Chirurgie cardiaque	10 (7,1%)	10 (4,6%)	0,309
Insuffisance cardiaque	47 (33,6%)	45 (20,7%)	0,007
Diabète	46 (32,9%)	73 (33,6%)	0,878
Pathologies respiratoires	36 (25,7%)	41 (18,9%)	0,126
Insuffisance rénale dialysée	4 (2,9%)	3 (1,4%)	0,327
Cancer évolutif	17 (12,1%)	15 (6,9%)	0,091
Immunodépression	16 (11,4%)	9 (4,1%)	0,008
Cirrhose > Stade B	1 (0,7%)	2 (0,9%)	0,834
IMC > 30	17 (12,1%)	33 (15,2%)	0,415

2.3. Score clinique de gravité NEWS 2

Parmi les formes sévères, la médiane du score clinique de gravité NEWS 2 était de 8, soit supérieure à la valeur seuil définie par le test. Pour rappel la valeur seuil du test aide à déterminer les patients fortement susceptibles de se dégrader.

Parmi les formes non sévères, la médiane du score clinique de gravité NEWS 2 était de 5, soit inférieure à la valeur seuil définie par le test.

Le score clinique de gravité NEWS 2 était significativement plus élevé chez les patients ayant présenté une forme sévère ($p= 0,001$) (Tableau 4).

Tableau 4 : Répartition du score de gravité clinique NEWS 2 en fonction de la sévérité.

	Forme clinique		
	Sévère N =138	Non sévère N =217	p
Score clinique de gravité NEWS 2	8 (6 - 11)	5 (3 - 7)	0,001

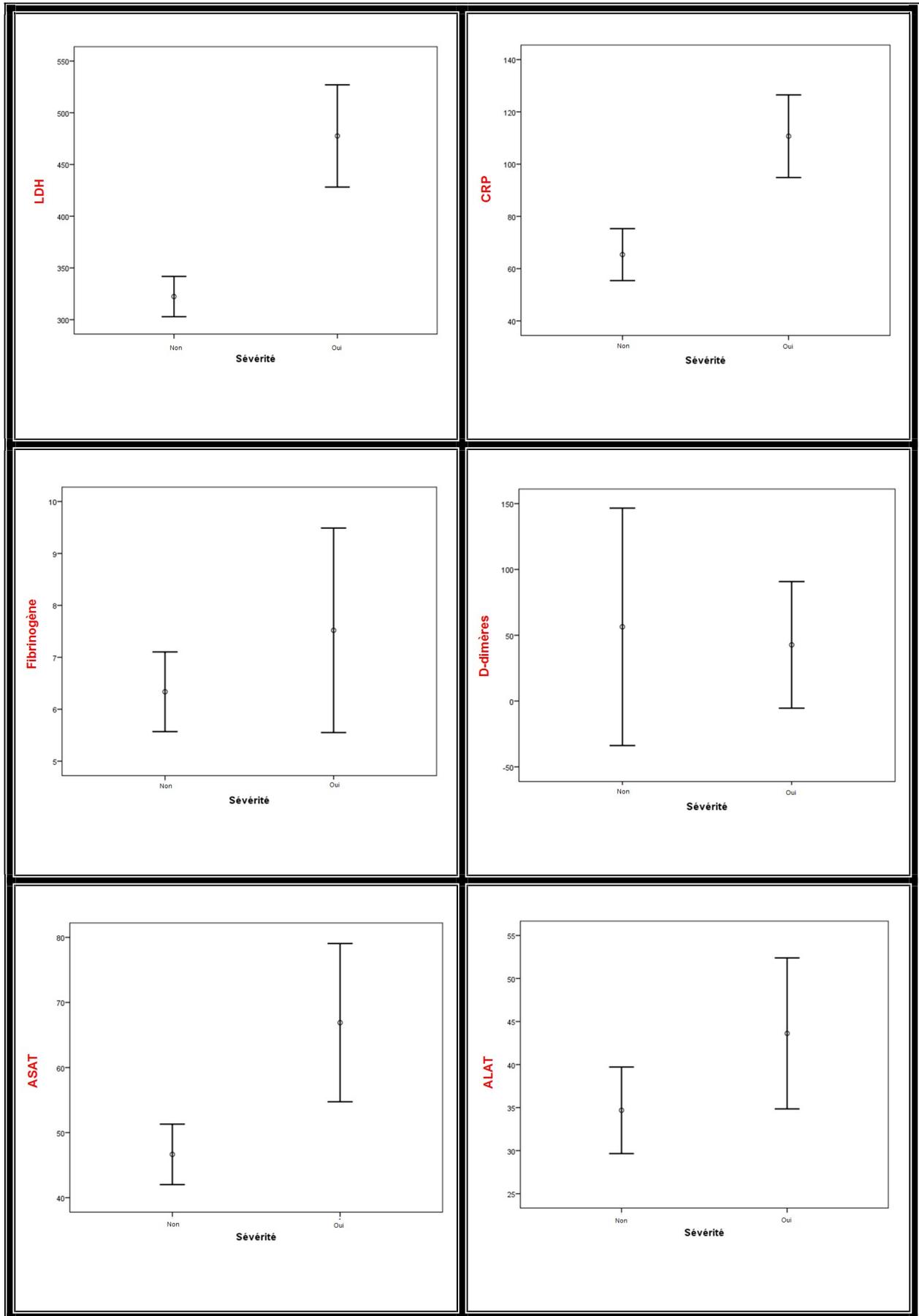
2.4. Données biologiques

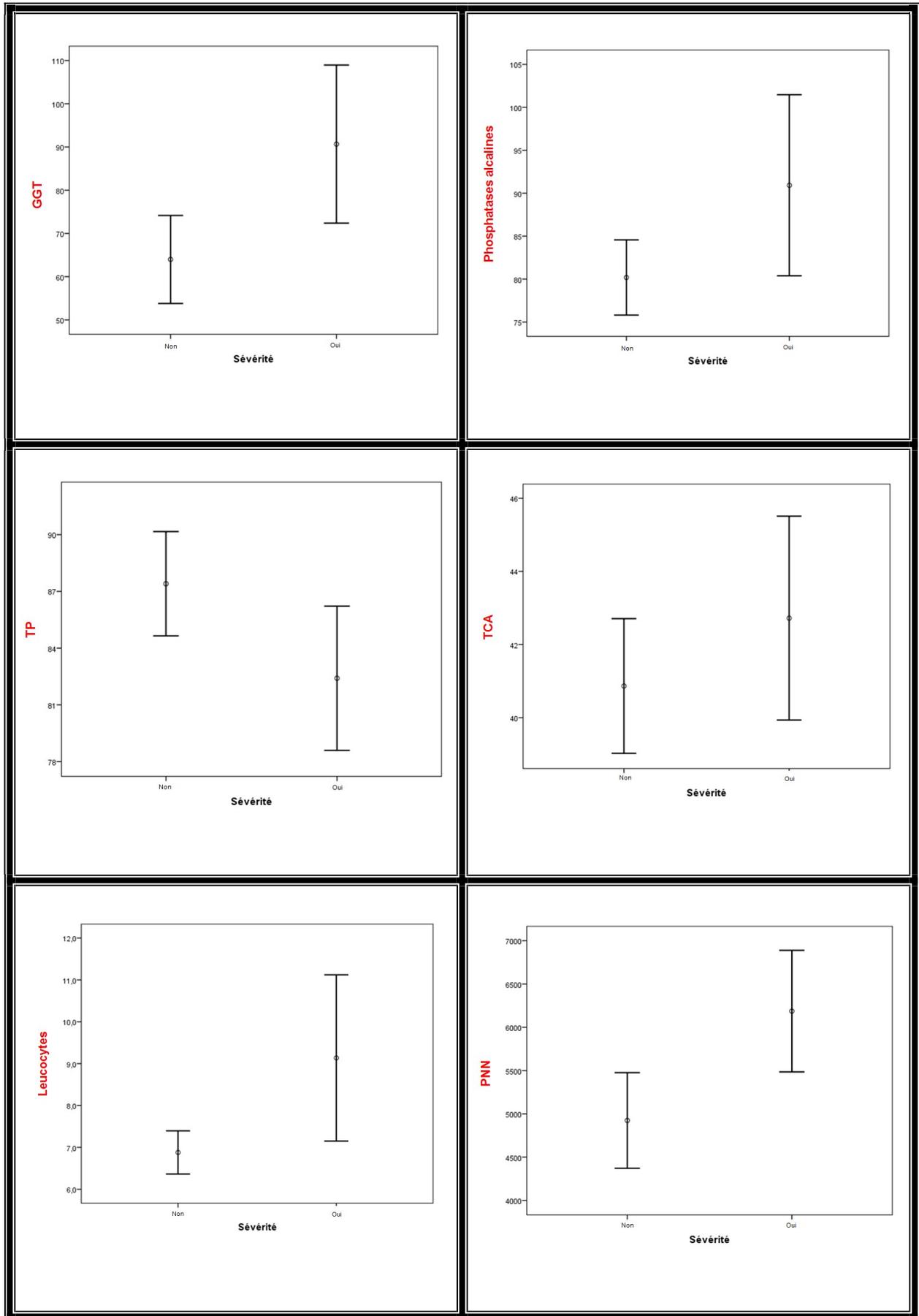
A. Analyse univariée des paramètres biologiques sans ajustement (Figure 10).

À la suite de l'analyse univariée de nos facteurs biologiques nous avons pu constater les résultats suivants :

- En ce qui concerne les marqueurs de l'inflammation, les taux de LDH et de CRP étaient significativement plus élevés chez les patients présentant une forme sévère à COVID-19.
- L'analyse des enzymes hépatiques a montré qu'il existait un taux significativement plus élevé d'ASAT, ALAT et GGT chez les personnes présentant une forme sévère à COVID-19.
- Dans la numération sanguine, le taux de leucocytes était significativement plus élevé chez les personnes sévères. On observait un taux significativement plus élevé pour les polynucléaires neutrophiles mais significativement moins élevé pour les lymphocytes dans les formes sévères.

- Le rapport PNN/L était quant à lui significativement plus élevé chez les patients sévères.
- Il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes pour le taux de D-dimères et le taux de fibrinogène.
- Le taux de TP et TCA n'était pas non plus significativement différent. Leurs résultats étant difficilement interprétables car modifiés, parfois, par le traitement habituel du patient.





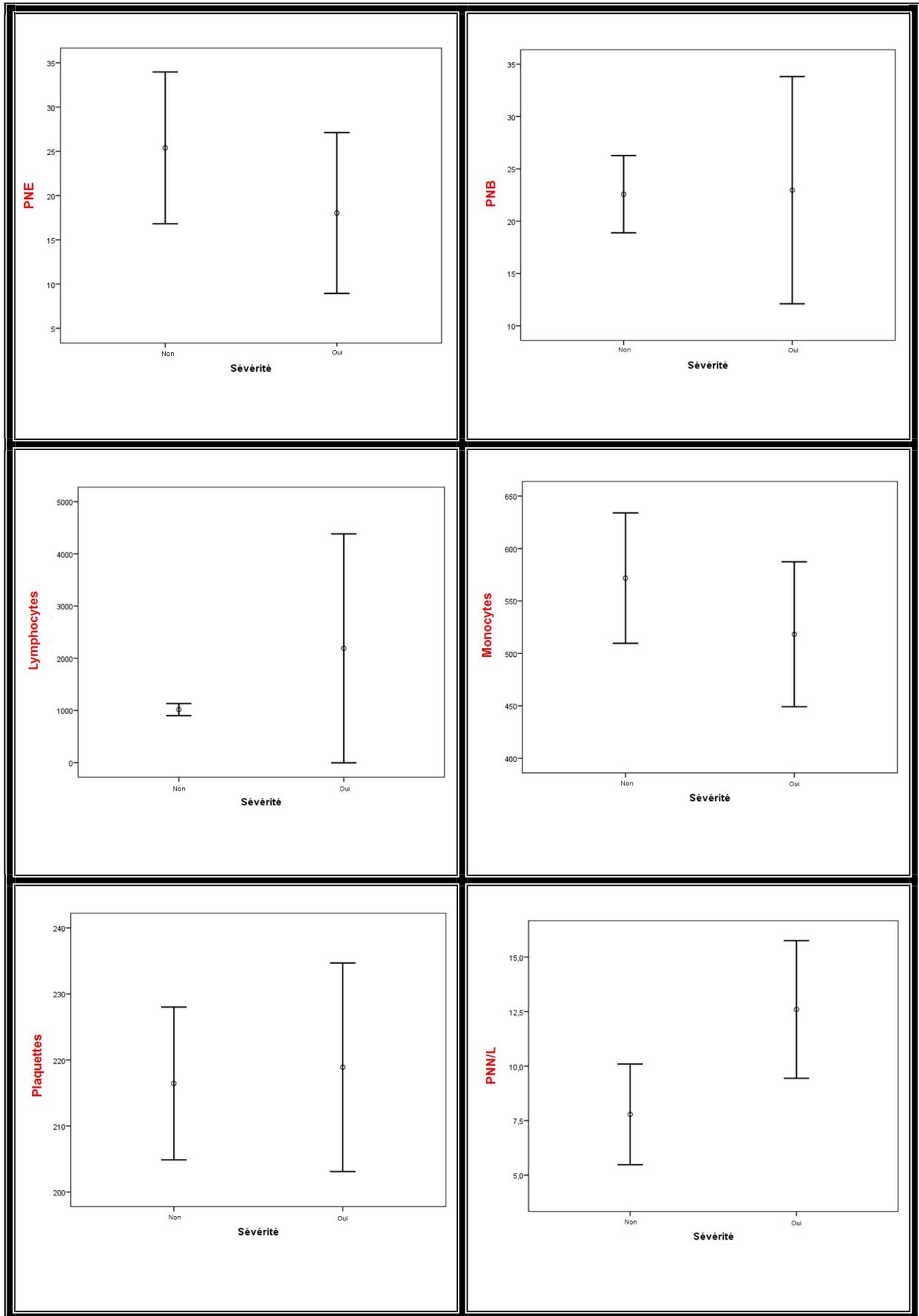


Figure 10.: Analyse univariée des facteurs biologiques.

B. *Analyse univariée des paramètres biologiques avec ajustement aux facteurs de confusion.*

Parmi les comorbidités pouvant représenter des facteurs de confusion nous avons choisi d'analyser les données biologiques en les ajustant à celles-ci.

A partir des facteurs de confusion suivant : l'âge supérieur à 65 ans, l'HTA, le diabète, les pathologies respiratoires et l'IMC > 30 (étant défini par l'HAS comme des facteurs de gravité) ainsi que du score clinique de gravité NEWS 2, nous avons réalisé une analyse univariée des paramètres biologiques ajustés à ces facteurs (*Tableau 5*).

Tableau 5 : Analyse univariée des paramètres biologiques ajustés aux facteurs de confusion.

Paramètres	OR	p	P global
LDH	2,42865	0,0014	
log_CRP	1,38104	0,0065	
log_Ddimere	1,02752	0,7895	
log_ASAT	2,37588	0,0010	
log_ALAT	1,80400	0,0052	
log_GGT	1,64398	0,0036	
log_Leucocytes	1,36094	0,1894	
TCA_Q1	1,10760	0,7864	0,1271
TCA_Q2	1,93488	0,0820	
TCA_Q3	2,07083	0,0587	
Fibri_Q1	0,96743	0,9444	0,4264
Fibri_Q2	1,31387	0,5584	
Fibri_Q3	1,82883	0,2025	
Phosphatases_alc_Q1	0,69818	0,3825	0,7091
Phosphatases_alc_Q2	0,86711	0,7306	
Phosphatases_alc_Q3	1,03215	0,9341	
Lymphocyte_Q1	1,13359	0,7227	0,0568
Lymphocyte_Q2	0,44024	0,0464	
Lymphocyte_Q3	0,51907	0,1028	
PNN_Q1	1,05837	0,8879	0,7640
PNN_Q2	1,28805	0,4824	
PNN_Q3	1,37732	0,3909	
PNN_L_Q1	1,08703	0,8497	0,0192
PNN_L_Q2	2,49534	0,0219	
PNN_L_Q3	2,92810	0,0139	
PNE	0,75239	0,3240	
Monocytes	0,99943	0,1030	
Plaquettes	1,00065	0,6353	
PNB_Q1	0,91702	0,8598	0,7548
PNB_Q2	0,84218	0,6671	
PNB_Q3	0,73808	0,4703	
TP	0,99040	0,1095	

À la suite de cette analyse, seuls les paramètres suivants sont apparus comme significativement plus élevés dans les formes sévères :

- Le taux de LDH, avec un Odd Ratio à 2,43 et un p à 0,001 ;
- Le taux de CRP avec un Odd Ratio à 138 et un p à 0,006 ;
- Le taux d'ALAT avec un Odd Ratio à 1,8 et un p à 0,005 ;
- Le taux d'ASAT avec un Odd Ratio à 2,37 et un p à 0,001 ;
- Le taux de GGT avec un Odd Ratio à 1,64 et un p à 0,003 ;
- Le rapport PNN/L avec un p à 0,019.

Après ajustement aux facteurs de confusion, les D-dimères ainsi que le fibrinogène, n'étaient toujours pas corrélés de manière significative à une forme sévère.

On a également remarqué qu'après ajustement aux facteurs de confusion, les leucocytes ainsi que les PNN n'apparaissaient plus significativement liés à une forme sévère.

En revanche, l'analyse en univariée non ajustée aux facteurs de confusion dans laquelle les lymphocytes étaient significativement moins élevés, avait un p proche de la significativité lorsque l'on ajustait son taux aux facteurs de confusion. En effet, le p global était de 0,0568.

C. Analyse multivariée des paramètres biologiques avec ajustement aux facteurs de confusion.

En analyse multivariée des paramètres biologiques ajustés aux facteurs de confusion, seul le taux de LDH était significativement corrélé à l'apparition d'une forme sévère (*Tableau 6*).

Tableau 6 : Analyse multivariée des paramètres biologiques.

Paramètres	OR	Probabilité
LDH	2,26181	0,0121
log_CRP	1,14407	0,3180
log_ASAT	1,07965	0,8349
log_GGT	1,47999	0,0501
Lymphocyte_Q1	1,43926	0,4055
Lymphocyte_Q2	0,57964	0,3159
Lymphocyte_Q3	0,92938	0,8870
PNN_L_Q1	0,93268	0,8876
PNN_L_Q2	1,77063	0,2620
PNN_L_Q3	2,11215	0,1965
Score clinique gravité NEWS 2	1,27644	<0,0001
Age > 65 ans	0,72361	0,3586
HTA	1,13245	0,6757
Diabète	0,79517	0,4773
Pathologies respiratoires	1,08484	0,8093
IMC > 30	0,49771	0,1309

3. Valeurs seuils

3.1. Valeur seuil des facteurs biologiques prédictive d'une forme sévère

A partir de l'ensemble des facteurs biologiques, seul le taux de LDH présentait un pouvoir discriminant permettant de déterminer une valeur seuil prédictive d'une évolution vers une forme sévère, que ce soit en analyse uni ou multivariée.

A partir d'un seuil de LDH de 500 UI/L nous observons que le pourcentage de cas sévères était supérieur à 90%. Cette valeur seuil a une faible sensibilité de 35% mais une spécificité de 97,2% (*Figure 11*).

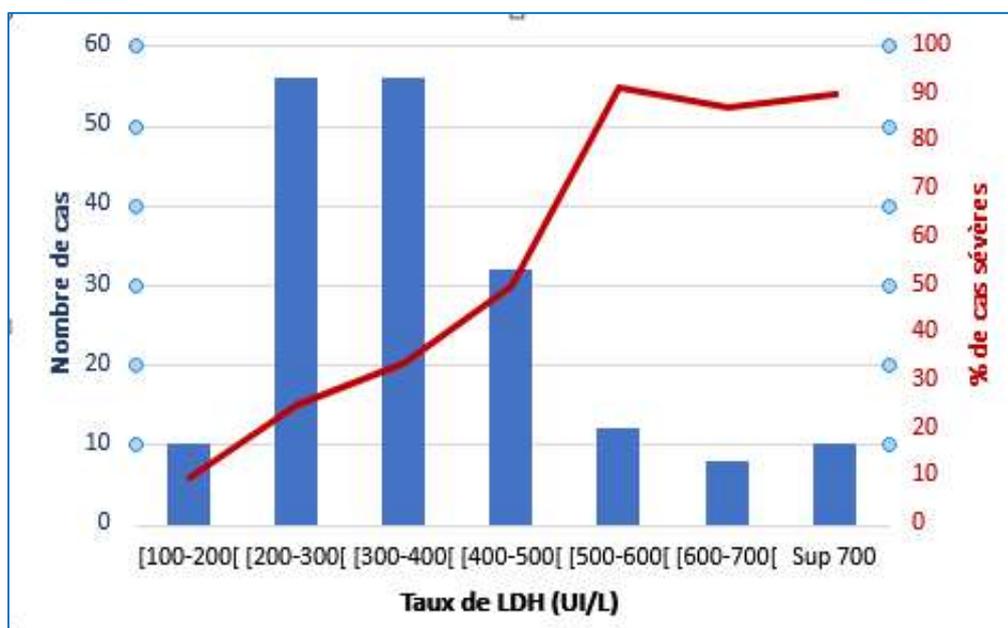


Figure 11 : Proportion de cas sévères en fonction du taux de LDH.

3.2. Valeur seuil du score clinique de gravité NEWS 2

Nous observons, dans notre étude, que les patients ayant présenté une forme sévère à SARS-CoV2, avaient un score clinique de gravité NEWS 2 calculé à leur entrée aux urgences supérieur à 7, en accord avec le seuil défini par le score lui-même.

Ce score présente, dans notre étude, une sensibilité à 72,4% et une spécificité à 66,8% (Figure 12 et Tableau 7).

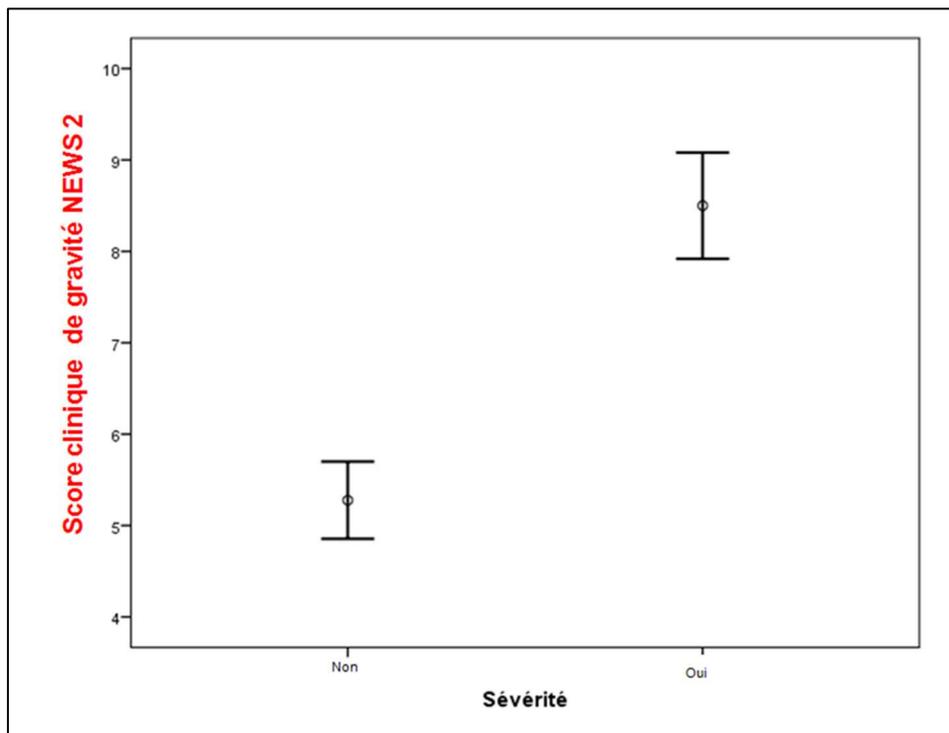


Figure 12 : Analyse du score clinique de gravité NEWS 2 selon la sévérité.

Tableau 7 : Analyse du score clinique de gravité NEWS 2 selon la sévérité.

Score clinique de gravité NEWS 2	Sensibilité	Spécificité	Valeur Prédictive Positive	Valeur Prédictive Négative
7	0.72464	0.66820	0.58140	0.79235

4. Analyses secondaires

Seuls 23 patients ont été hospitalisés dans un service conventionnel puis ont été transférés en service de soins continus et réanimation. Pour 8 d'entre eux, aucun dosage de LDH à leur entrée aux urgences, n'a été effectué.

Sur les 15 patients restants, 4 présentaient un taux de LDH supérieur à 500 UI/L soit 26,7%.

La moyenne du taux de LDH de ces 15 patients était de 379 UI/L.

7 des 23 patients présentaient un score clinique de gravité NEWS 2 supérieur ou égal à 7.

Le score clinique de gravité NEWS 2 moyen de ces patients était de 5.

73 décès ont pu être constatés dont 38 n'ont pas bénéficié d'un dosage de LDH.

Et parmi les 35 restants et bénéficiant d'un dosage de LDH, 14 patients présentaient un taux de LDH supérieur ou égal à 500 UI/L (soit 40%).

Le taux moyen de LDH chez les patients décédés était de 512 UI/L et de 350 UI/L chez les vivants.

Le taux moyen de LDH chez les patients sévères et de 477 UI/L et de 322 UI/L chez les non sévères.

III. Discussion

1. Limites de l'étude

Il est important de souligner, dans un premier temps, que notre étude présente des limites.

Tout d'abord, il existe probablement des erreurs de saisie. En effet, toutes les données ont été retranscrites manuellement dans un tableur (Excel), notamment des données numériques.

Il existe également de nombreuses données manquantes :

- Des données biologiques : du fait de l'absence de bilan standardisé aux urgences dans le cadre d'une infection à SARS-Cov2.
- Des données anthropologiques : le statut pondéral n'était pas toujours renseigné dans le dossier médical. À défaut les patients étaient présumés non obèses. Il existe probablement une sous-estimation de ce facteur.
- Des données concernant le suivi des patients : nous constatons une perte d'information quant au devenir de certains patients (11 données manquantes sur 359 pour la modalité décès). En effet, la mise en place d'une réanimation COVID-19 au sein de l'hôpital de Lens n'a pu avoir lieu, lors de la 2ème vague, qu'en novembre. Les patients ayant présenté une forme sévère entre septembre et novembre ont été transférés dans les réanimations de la région et leur devenir n'a pas toujours pu être tracé.

Pour notre étude nous avons exclu les patients non hospitalisés (et donc les moins graves). Effectivement, la liste des patients positifs à une infection SARS-CoV2 mais non hospitalisés au sein du CH Lens n'était pas accessible. Ces exclusions ont pu limiter le nombre de résultats significatifs (pouvoir discriminant biologique probablement plus important entre les formes sévères et non sévères avec l'ajout de cette population) et limiter, de ce fait, la puissance de notre étude.

Lors de nos analyses ajustées aux facteurs de confusion, le nombre de patients dans notre étude ne nous permettait pas d'ajuster les paramètres biologiques sur l'ensemble des antécédents. Nous avons donc choisi les facteurs de confusion suivants : l'âge supérieur à 65 ans, l'HTA, le diabète, les pathologies respiratoires et l'IMC > 30 (étant défini par l'HAS comme des facteurs de gravité) ainsi que le score

clinique de gravité NEWS 2. Notre choix s'est porté sur ces facteurs en raison de leur fréquence et de leur pertinence.

De plus, nous avons recruté uniquement les patients du centre hospitalier de Lens. Population issue d'un ancien milieu minier et, décrite comme une population précaire (7^{ème} département le plus pauvre de France métropolitaine), le taux de mortalité des 0-64 ans (prématuré) en 2019 était de 2,6‰ pour une moyenne à 1,9‰ en France métropolitaine, soit un taux de surmortalité de 13,7% dans le bassin lensois. L'espérance de vie de la population du bassin lensois est presque de 3 ans inférieure à l'espérance de vie moyenne en France (avec une moyenne à 76,1 ans pour les hommes du Pas-de-Calais contre 79,1 pour les hommes de France et 82,8 ans pour les femmes du Pas-de-Calais contre 85,1 pour les femmes de France) (14). Du fait de sa précarité, cette population cumule les facteurs de risque de présenter des pathologies à un stade avancé. L'accès à la prévention et plus largement aux soins paraît plus compliqué. Nos résultats semblent difficilement extrapolables à la population générale.

Enfin, la consultation aux urgences n'a pas toujours été faite au même stade de la maladie et les bilans n'ont pas été interprétés en fonction du premier jour des symptômes. Or la littérature a montré que les patients étaient plus à risque de se dégrader entre J7 et J10 (correspondant à l'orage cytokinique) (15).

Toutefois, la date de début des symptômes n'étant pas toujours clairement défini, ni renseignée, l'intégrer à nos analyses semblait complexe.

2. Force de l'étude

Notre étude traite d'un sujet toujours d'actualité et pourrait faire évoluer les pratiques, en aidant sur l'orientation du patient, au sein du centre hospitalier de Lens.

Malgré un manque de puissance, des résultats significatifs ont été mis en évidence dans notre étude.

Notre population était, de plus, non négligeable avec environ 360 patients.

3. Résultats et littérature

De nombreuses études ont été réalisées, notamment en Chine et aux États-Unis, à la suite de l'apparition de ce nouveau virus au début de l'année 2019.

En peu de temps, les scientifiques se sont efforcés de comprendre cette pathologie, son origine, sa physiopathologie et d'en comprendre également son évolution afin de permettre une meilleure prise en charge des patients, d'en optimiser le traitement et de développer, au plus large, les connaissances de la communauté scientifique et de la population.

Les études ont tout d'abord voulu déterminer des facteurs de risque qualitatifs d'évolution vers une forme sévère afin d'en déterminer une population cible dont il faudrait être particulièrement vigilant. Elles concordent toutes à dire que l'âge, les facteurs de risque cardio-vasculaires, l'obésité ainsi que les pathologies respiratoires sont déterminants dans l'évolution de l'infection à SARS-CoV2 (6) (7). C'est pourquoi nous les avons communément admis comme facteurs de risque sans même les évaluer au sein de notre étude.

Ensuite, des scores cliniques, clinico-biologiques ou simplement biologiques ont été créés afin de permettre un meilleur triage des patients et de meilleures prises en charge.

Un des scores cliniques, fréquemment utilisé en Europe et permettant la classification de l'urgence d'un patient lors du triage, est le score clinique de gravité NEWS 2.

Ce score a déjà été étudié dans différents contextes :

- Dans les décompensations respiratoires évoluant vers une forme sévère, le score clinique de gravité NEWS 2, semblait avoir une sensibilité faible à 28% mais une forte spécificité à 93% (16).
- Dans le cadre d'un sepsis, il a été montré que le score clinique de gravité NEWS 2 utilisé dans la détection des formes graves avait une sensibilité de 92,6% et une spécificité de 77% (17).

Concernant l'épidémie à SARS-CoV2 :

- Une première étude réalisée en Norvège avait démontré que ce score avait de meilleures performances dans la détection des cas graves que les scores couramment utilisés tels que le QSOFA, le SIRS et le CRB65 (18).
- Une seconde étude réalisée en Corée du sud a montré que le score clinique de gravité NEWS 2 était plus performant que les autres scores (QSOFA et SIRS). Il présentait pour un score > 7, un risque accru pour le patient de se dégrader, avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 96,8% (19).

Dans notre étude, la valeur seuil du score clinique de gravité NEWS 2 indiquant un groupe à haut risque de se dégrader (soit une valeur supérieure à 7) était similaire au seuil fixé par le score lui-même. Sa sensibilité était de 72% et sa spécificité de 66%.

Nos résultats quant à ce score semblent donc en accord avec la littérature (20) (10).

Néanmoins, la littérature retrouve une étude démontrant que le score clinique de gravité NEWS 2 seul présentait une discrimination faible à modérée pour l'évolution des patients à moyen terme dans le cadre d'une infection à SARS-CoV2. Il a été montré que la stratification du risque peut être améliorée si le score clinique de gravité NEWS 2 est associé à des paramètres sanguins (21).

L'utilisation de ce score, pour tout patient se présentant aux urgences, semblait donc pertinent mais son association à des facteurs biologiques le rendait plus performant.

C'est pourquoi d'autres études ont essayé de créer des scores clinico-biologiques.

En Chine, un score clinico-biologique prédictif d'une évolution défavorable a été créé à partir de l'étude Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19, Liang W (22).

Ce score reprenait comme facteur les anomalies scanographiques, l'âge, la présence de certains signes cliniques (hémoptysie, dyspnée, l'état de conscience), les comorbidités, les antécédents de cancer évolutif et les facteurs biologiques (LDH, le rapport PNN/L et la bilirubine).

Actuellement appliqué sur l'ensemble du territoire chinois, il n'a pas pu être étendu

au niveau mondial. Néanmoins, il a permis un triage et une prise en charge précoce des patients à risque d'évoluer vers une forme sévère.

Une autre étude, au Koweït, s'est basée uniquement sur des facteurs biologiques afin de stratifier les patients en fonction de leur risque de progression vers une forme sévère : " faible ", " incertain " ou " élevé ". Les facteurs biologiques étaient les suivants : l'âge, la procalcitonine, les lymphocytes, les monocytes et l'albumine. Son score clinique avait un pouvoir discriminant à 90% (23).

Ces 2 scores utilisent des facteurs biologiques différents mais il semble que l'augmentation des marqueurs biologiques de l'inflammation (LDH, D-dimères, fibrinogène, CRP) ainsi que les anomalies de la formule leucocytaire (hyperneutrophilie et une lymphopénie importante) sont souvent associées à des formes sévères.

Des articles de la littérature ont démontré, d'ailleurs, qu'un taux élevé de LDH, de CRP, de fibrinogène et de D-dimères était corrélé à une sévérité (24) (25) (26). Une étude a déterminé une valeur seuil de D-dimères afin de prédire une forme sévère et a conclu à une valeur seuil de 2 000 µg/l (27).

Dans notre étude, à l'inverse des publications internationales, l'augmentation des marqueurs : fibrinogène et D-dimères, ne sont pas significativement associés au risque de développer une forme sévère que ce soit en analyse uni ou multivariée ajustée ou non sur les facteurs de confusion.

Cette différence peut s'expliquer par le grand nombre de données manquantes dans notre étude en ce qui concerne ces deux paramètres (232 données manquantes pour les D-dimères et 192 pour le fibrinogène) ainsi que par l'exclusion des patients non hospitalisés, a fortiori non graves.

En revanche, la CRP et le taux de LDH sont directement corrélés avec l'apparition d'une forme sévère dans notre étude, que ce soit en analyse uni ou multivariée. Cela concorde avec les résultats que l'on retrouve dans la littérature.

Dans une autre étude, nous avons pu observer que le rapport PNN/L était directement lié à l'apparition d'une forme sévère, ce qui est également le cas dans

notre étude (28).

L'augmentation du taux des enzymes hépatiques est également plus élevée dans une infection à SARS-Cov2 sévère (29) ; ce que nous retrouvons dans notre étude.

Les études concordent donc à dire que le taux initial ainsi que la cinétique des marqueurs de l'inflammation sont corrélés à la sévérité du patient.

L'un des marqueurs biologiques, très étudié est le taux de LDH.

La lactate déshydrogénase est une enzyme, de la glycolyse, catalysant la transformation du lactate en pyruvate. Ces deux acides permettent un transfert énergétique entre les cellules.

Présente au sein de tous les tissus de l'organisme et des cellules sanguines, son augmentation traduit une agression cellulaire avec une altération tissulaire. Dans notre étude, le taux de LDH ressort comme un paramètre statistiquement significatif. Cela peut être lié aux dommages cellulaires provoqués par la maladie. En effet, l'un de ces isomères, la LDH-3, se situe préférentiellement dans les poumons et augmente en cas d'atteinte pulmonaire.

Des méta-analyses ont permis de constater qu'un taux de LDH élevé augmentait de 5 à 6 fois le risque pour le patient d'avoir une évolution défavorable (30) (31).

Dans l'étude de Li X et al, un taux de LDH supérieur à 445 UI/L était associé à des formes sévères de COVID-19. Son taux était présenté comme un facteur de risque de décès à l'hôpital (32).

De plus, une nouvelle étude a, quant à elle, montré qu'un taux de LDH supérieur à 334 UI/L était prédictif d'une forme sévère avec une sensibilité de 68,8% et surtout une spécificité de plus de 96% (33).

Le taux de LDH est également, dans notre étude, le marqueur prédictif le plus pertinent pour prédire l'apparition d'une forme sévère. Seul marqueur biologique dont nous avons pu déterminer une valeur seuil axée sur la spécificité.

En effet, nous observons qu'à partir d'un taux supérieur ou égal à 500 UI/L de LDH, plus de 90% de notre population a présenté une forme sévère. Dans notre étude, sa

spécificité s'élevait à plus de 97%. Ce seuil nous permet donc de détecter la quasi-totalité des formes sévères. En revanche, sous ce seuil, il nous est impossible de prédire l'évolution du patient.

A noter que dans notre étude, sur les 15 patients transférés d'un service conventionnel vers un service de soins critiques, 11 patients n'avaient pas un taux de LDH supérieur à 500 UI/L. Leur orientation initiale semblait adaptée. Il conviendrait d'étudier la cause de leur dégradation secondaire. Elle pourrait être due à l'évolution naturelle du COVID-19 mais également à une surinfection bactérienne ou un évènement thrombo-embolique. Une consultation trop précoce aux urgences pourrait également expliquer cela. Nous n'avons pas pu étudier la corrélation entre le taux de LDH et le début des symptômes ni même le temps d'hospitalisation avant transfert, ce qui pourrait influencer l'interprétation du taux de LDH.

Son dosage systématique dans le bilan d'entrée des patients suspects ou atteints d'une infection à SARS-CoV2, pourrait présenter un intérêt. En effet, cela étayerait la réflexion quant à la prise en charge des patients présentant un état de gravité intermédiaire, dès l'arrivée aux urgences, et aider pour les décisions d'orientation.

Bien que le taux de LDH ainsi que l'utilisation du score clinique de gravité NEWS 2 semblent de bons outils pour supputer une évolution défavorable ; coupler le taux de LDH à d'autres paramètres biologiques et/ou cliniques, rendrait son pouvoir discriminant plus important.

Sur la base d'une population plus conséquente, des valeurs seuils pour chacun des marqueurs biologiques prédictifs d'une forme sévère pourraient être définis et permettre, sur un faisceau d'arguments plus grand, la décision d'une orientation et d'une prise en charge plus adaptée à chaque patient notamment pour les patients présentant un état de gravité intermédiaire.

Conclusion

La littérature ainsi que notre étude semblent tendre vers le fait que bien que les facteurs biologiques soient associés aux formes sévères, ils ne peuvent pas, à eux seuls déterminer une prise en charge. Leur utilisation doit faire partie intégrante d'une réflexion alliant clinique et biologie.

La réalisation d'une même étude à l'échelle nationale permettrait peut-être de déterminer une valeur seuil de LDH avec une spécificité et une sensibilité plus importante.

De plus, il serait également intéressant de réaliser des analyses à l'aide de critères composites et ainsi d'associer les facteurs biologiques (dont le LDH) et/ou cliniques.

Annexes :

Annexe 1 : Score clinique de gravité NEWS 2 dans l'infection à COVID-19

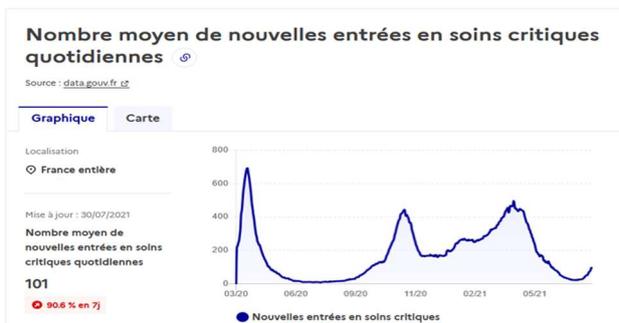
Early warning score for 2019-nCoV Infected Patients							
PARAMETERS	3	2	1	0	1	2	3
Age				<65			≥65
Respiration Rate	≤8		9 - 11	12 - 20		21 - 24	≥25
Oxygen Saturations	≤91	92 - 93	94 - 95	≥96			
Any Supplemental Oxygen		Yes		No			
Systolic BP	≤90	91 - 100	101 - 110	111 - 219			≥220
Heart Rate	≤40		41 - 50	51 - 90	91 - 110	111 - 130	≥131
Consciousness				Alert			Drowsiness Lethargy Coma Confusion
Temperature	≤35.0		35.1 - 36.0	36.1 - 38.0	38.1 - 39.0	≥39.1	

Annexe 2 : Interprétation du score clinique de gravité NEWS 2

Early warning rules for 2019-nCoV Infected Patients					
Score	Risk Grading	Warning Level	Monitoring Frequency	Clinical Response	Solution
0	/		Q12h	Routine Monitoring	/
1 - 4	Low	Yellow	Q6h	Bedside evaluation by nurse	Maintain existing monitoring/ Increase monitoring frequency/ Inform doctor
5 - 6 or 3 in one parameter	Medium	Orange	Q1-2h	Bedside nurse notifies doctor for evaluation	Maintain existing treatment/ Adjust treatment plan/ CCRRT* remote consultation
≥7	High	Red	Continuous	Bedside nurse notifies doctor for emergency bedside evaluation/ CCRRT remote consultation	CCRRT on-site consultation
≥7	High	Black	Continuous	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Patients are extremely severe with irreversible end-stage diseases facing death, such as serious irreversible brain injury, irreversible multiple organ failure, end-stage chronic liver or lung disease, metastatic tumors, etc. ✓ Should be discussed urgently by the expert group about the admission decision. 	

Fig. 1 Early warning score and rules for 2019-nCoV infected patients. *CCRRT: Critical Care Rapid Response Team

Annexe 3 : Période 2ème vague COVID-19



Bibliographie :

1. inserm [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov/>
2. OMS [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/novel-coronavirus-2019-ncov>
3. coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde [Internet]. [cité 12 sept 2021]. 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>
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. févr 2020;395(10223):507-13.
5. Spearman P. Diagnostic testing for SARS-CoV-2/COVID19. *Current Opinion in Pediatrics*. févr 2021;33(1):122-8.
6. Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, Cagliostro M, Joshi AA, Rivas-Lasarte M, et al. Prognostic Impact of Prior Heart Failure in Patients Hospitalized With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology*. nov 2020;76(20):2334-48.
7. Shi C, Wang L, Ye J, Gu Z, Wang S, Xia J, et al. Predictors of mortality in patients with coronavirus disease 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. déc 2021;21(1):663.
8. Avis relatif à l'actualisation des recommandations thérapeutiques dans la prise en charge du Covid-19 (hors hydroxychloroquine, remdésivir et tocilizumab). 2021;88.
9. decision-dadmission-des-patients-en-unites-de-reanimation-et-unites-de-soins-critiques-dans-un-contexte-depidemie-a-covid-19 [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://sfar.org/decision-dadmission-des-patients-en-unites-de-reanimation-et-unites-de-soins-critiques-dans-un-contexte-depidemie-a-covid-19/>
10. national-early-warning-score-news-2 [Internet]. [cité 12 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>
11. NEWS2 final report_0_0.pdf.
12. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. :68.
13. Rubin DB, éditeur. *Frontmatter*. In: *Wiley Series in Probability and Statistics* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1987 [cité 12 sept 2021]. p. i-xxix. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470316696.fmatter>
14. insee [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-62>
15. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *Journal of Infection*. juin 2020;80(6):607-13.
16. Hodgson LE, Congleton J, Venn R, Forni LG, Roderick PJ. NEWS 2 – too little evidence to implement? *Clin Med*. oct 2018;18(5):371-3.
17. Keep J, Messmer A, Sladden R, Burrell N, Pinate R, Tunnicliff M, et al. National early warning score at Emergency Department triage may allow earlier identification of patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective observational study. *Emerg Med J*. janv 2016;33(1):37-41.
18. Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, Andersen EL, Nygård S, Tveit A, et al. National

- Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 – a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* déc 2020;28(1):66.
19. Jang JG, Hur J, Hong KS, Lee W, Ahn JH. Prognostic Accuracy of the SIRS, qSOFA, and NEWS for Early Detection of Clinical Deterioration in SARS-CoV-2 Infected Patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(25):e234.
 20. Liao X, Wang B, Kang Y. Novel coronavirus infection during the 2019–2020 epidemic: preparing intensive care units—the experience in Sichuan Province, China. *Intensive Care Med.* févr 2020;46(2):357-60.
 21. Carr E, Bendayan R, Bean D, Stammers M, Wang W, Zhang H, et al. Evaluation and improvement of the National Early Warning Score (NEWS2) for COVID-19: a multi-hospital study. *BMC Med.* déc 2021;19(1):23.
 22. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 1 août 2020;180(8):1081.
 23. Al Youha S, Doi SA, Jamal MH, Almazeedi S, Al Haddad M, AlSeaidan M, et al. Validation of the Kuwait Progression Indicator Score for predicting progression of severity in COVID19 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 mai [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.21.20108639>
 24. Ji D, Zhang D, Xu J, Chen Z, Yang T, Zhao P, et al. Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score. *Clinical Infectious Diseases.* 12 sept 2020;71(6):1393-9.
 25. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China [Internet]. *Public and Global Health*; 2020 mars [cité 10 sept 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.17.20037515>
 26. Gottlieb M, Sansom S, Frankenberger C, Ward E, Hota B. Clinical Course and Factors Associated With Hospitalization and Critical Illness Among COVID-19 Patients in Chicago, Illinois. *JAMA.* Jang T, éditeur. *Acad Emerg Med.* oct 2020;27(10):963-73.
 27. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* juin 2020;18(6):1324-9.
 28. Mutinelli Szymanski P, Hude I, Merle E, Lombardi Y, Seris P, Bourgain C, et al. Le rapport polynucléaire neutrophile/lymphocyte comme marqueur prédictif précoce de COVID-19 sévère. *Néphrologie & Thérapeutique.* sept 2020;16(5):251.
 29. Zhang C, Shi L, Wang F-S. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology.* mai 2020;5(5):428-30.
 30. Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, et al. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *The American Journal of Emergency Medicine.* sept 2020;38(9):1722-6.
 31. Malik P, Patel U, Mehta D, Patel N, Kelkar R, Akrmah M, et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and meta-analysis. *BMJ EBM.* juin 2021;26(3):107-8.
 32. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* juill 2020;146(1):110-8.

33. Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging*. 24 juin 2020;12(12):11245-58.

AUTEUR : Pauline PADOVANI

Date de soutenance : 28 septembre 2021 à 18h00 au pôle recherche.

Titre de la thèse : Evaluation des facteurs biologiques prédictifs d'une forme sévère à COVID-19 à l'arrivée aux urgences de Lens : une étude rétrospective mono-centrique.

Thèse - Médecine – Lille 2021

Cadre de classement : Médecine d'Urgence

DES + spécialité : Médecine d'Urgence

Mots-clés : Pandémie, Sars-Cov2, facteurs biologiques, urgences, formes sévères, LDH.

Résumé

Contexte : L'année 2020 a été frappée par une pandémie à la suite de l'émergence du virus SARS-CoV2. Les recommandations quant à sa prise en charge ont évolué au fil des études. Néanmoins, pour les patients présentant une forme modérée à sévère, les décisions d'orientation et de thérapeutiques restaient à l'appréciation du praticien. Devant une évolution imprévisible, une tension des lits au sein de l'hôpital, l'aiguillage vers le service le plus adapté a été un exercice complexe. L'objectif de notre étude était de rechercher les facteurs biologiques prédictifs d'une forme sévère à COVID-19 afin d'optimiser les prises en charge et de réduire la morbi-mortalité.

Matériel et méthode : Une étude rétrospective, observationnelle et monocentrique a été réalisée au CH Lens. Ont été inclus tous les patients de plus de 16 ans s'étant présentés aux urgences lors de la 2^{ème} vague COVID-19 et ayant été hospitalisés. A partir de leur bilan biologique d'entrée, les facteurs biologiques des patients présentant une forme non sévère ont été comparés avec ceux présentant une forme sévère. Des analyses univariées et multivariées avec et sans ajustement aux facteurs de confusion ont été réalisées.

Résultats : 359 patients ont été inclus dont 308 initialement hospitalisés en service conventionnel et 51 en soins critiques. 218 (soit 60,7%) ont présenté une forme non sévère et 141 (soit 39,3%) une forme sévère. 23 patients ont été transférés d'un service conventionnel à un service de soins critiques. Le taux de LDH, de CRP, des ALAT, des GGT, ainsi que du rapport PNN/L étaient significativement plus élevés dans les formes sévères en analyses univariées. Le taux de lymphocytes était quant à lui significativement moins élevé dans les formes sévères en analyse univariée. Le taux de Dimères ainsi que le taux de fibrinogène n'étaient, quant à eux, pas significativement différents dans les deux groupes contrairement à la littérature. En analyse multivariée ajustée aux facteurs de confusion, le taux de LDH apparaissait comme le facteur le plus déterminant d'une forme sévère. Avec une valeur seuil fixée à 500 UI/L, plus de 90% de notre population présentait une forme sévère.

Conclusion : Le taux de LDH semble être le facteur biologique le plus prédictif d'une forme sévère. Un seuil à 500 UI/L permettrait de détecter la majeure partie des formes sévères. Il serait donc intéressant de l'inclure dans la réflexion clinico-biologique de prise en charge du patient.

COMPOSITION DU JURY:

Président : Monsieur le Professeur Éric WIEL

Assesseur : Monsieur le Docteur Olivier NIGEON

Directeur de thèse : Madame le Docteur Amélie KLEIN