

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Marqueurs cliniques et biologiques d'aggravation secondaire chez
le patient diagnostiqué COVID-19 aux urgences du CHRU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le jeudi 30 septembre à 14h

au Pôle Recherche

par Victor DUHAUTOIS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs :

Madame le Professeur Sophie SUSEN

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Madame le Docteur Leslie CHARBONNIER-DINNER

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Delphine GARRIGUE-HUET

Avertissement

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

ABBREVIATIONS

ACE : Enzyme de conversion de l'angiotensinogène

ARN : Acide ribonucléique

BIOCOVU : Biologie Covid Urgences

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

COVID : Coronavirus Disease

CPP : Comité de protection des personnes

CRP : Protéine C réactive

DS : Déviation standard

IC : Intervalle de confiance

IL : Interleukine

IMC : Indice de masse corporel

LICORNE : Lille Covid Research Network

MERS : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient

N/A : Non applicable

NEWS: National early warning score

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds-ratio

PCR : Réaction en chaîne par polymérase

SRAS : Syndrome respiratoire aigüe sévère

TNF : Facteur de nécrose tumoral

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
I. Descriptif de l'étude	3
A. Design de l'étude	3
B. Population, critères d'inclusion et d'exclusion	3
C. Objectifs de l'étude	4
1) Objectif principal	4
2) Objectifs secondaires	5
D. Déroulement de l'étude.....	5
E. Données recueillies.....	6
II. Analyse statistique	7
A. Calcul du nombre de sujets nécessaires.....	7
B. Analyse des objectifs primaires et secondaires	8
RESULTATS	10
I. Diagramme de flux	10
II. Description de la population	12
III. Résultat de l'analyse principale en analyse univariée	14
IV. Résultats des analyses secondaires en analyse univariée.	17
A. Analyse de la mortalité	17
B. Analyse descriptive des variables selon la survenue d'accidents thromboemboliques.....	20
C. Descriptif entre la vague 1 et la vague 2.	22
V. Analyses multivariées.....	24
A. Ajustement de l'aggravation secondaire sur le délai de consultation après apparition des symptômes.....	24
B. Analyse principale de l'aggravation secondaire, analyse multivariée.....	24
C. Ajustement de la mortalité sur la troponine.....	26
D. Analyse secondaire de la mortalité – analyse multivariée.....	27
DISCUSSION	28
CONCLUSION	38
ANNEXES	39
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	40

INTRODUCTION

Le 31 décembre 2019, la commission sanitaire municipale de Wuhan, en Chine, signale un ensemble de cas de pneumonie, avec pour origine un nouveau coronavirus. La propagation mondiale, alarmante, oblige l'OMS à déclarer la COVID-19 comme urgence de santé publique internationale le 30 janvier 2020, puis comme pandémie le 11 mars 2020 (1).

Sur l'année 2020, 83 967 975 cas étaient recensés à travers le monde, entraînant 1 832 722 décès. En France, 261 123 hospitalisations et 64 078 décès étaient comptabilisés (2).

Depuis janvier 2020, de nombreuses publications s'emploient à décrire cette maladie inédite. A l'instar du SARS-CoV (à l'origine du SRAS) et du MERS-CoV, la COVID-19 provoque une symptomatologie allant du syndrome grippal au SDRA sévère. Cependant, le SARS-CoV 2 présente une affinité pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (qui lui permet d'infecter les cellules) 10 à 20 fois supérieure à celle de ses prédécesseurs, expliquant en partie sa virulence et sa contagiosité accrue (4).

On estimait que 40 à 45% des formes étaient asymptomatiques (5). Aux Etats-Unis, le réseau COVID-NET objectivait un taux d'hospitalisation de 4,6 pour 100 000 patients infectés, entre le 1^{er} et le 28 mars 2020 (6). Parmi les patients nécessitant d'être hospitalisés, on estimait que 26 à 39% séjourneront en soins intensifs (7,8). Pour les patients symptomatiques, il apparaissait clairement que l'aggravation suivait un pattern reproductible avec une composante virale prédominante les sept premiers jours, et une réponse inflammatoire croissante apparaissant entre le septième et quatorzième jour susceptible d'aggraver la symptomatologie (9). Au cours de cette aggravation, il était également reconnu que les patients infectés par le SARS-CoV 2

étaient enclins à une coagulopathie prothrombogène, avec des concentrations de fibrinogène et de D-dimère accrues (10). Également, cette coagulopathie était objectivée par une augmentation des dosages de facteur de Willebrand et de facteur VIII au stade précoce de la maladie, témoin d'une dysfonction endothéliale (11).

Nombreuses étaient les thérapeutiques candidates à la prise en charge de la COVID-19. Pourtant, seule la corticothérapie semblait se dégager, réduisant la durée de ventilation mécanique, la mortalité (12), l'oxygène-requérance (13), et la durée d'hospitalisation (14). Ses effets bénéfiques s'expliqueraient par son action sur l'important relargage cytokinique et une forte réponse inflammatoire (15). Malgré tout, la corticothérapie continuait de faire débat, une méta-analyse de Yang et al ne permettant pas de mettre en évidence d'amélioration significative sur la survie (16).

Face à ce pathogène au vaste pouvoir de propagation et source de surcharge du système hospitalier, il est difficile à ce jour de préjuger de l'évolution d'un patient diagnostiqué précocement COVID-19. A fortiori dans les services de soins intensifs qui étaient la cible de tensions importantes en termes de lits disponibles, il est primordial d'y admettre le plus précocement possible les malades à haut risque d'aggravation, sans les surcharger avec des malades qui n'en bénéficieront pas. De même, le retour à domicile précoce après consultation aux urgences doit être motivé par l'examen clinique mais peut être renforcé par l'absence d'indicateur biologiques prédictifs d'aggravation secondaire. Il paraît essentiel dans ce contexte de pandémie d'adapter au mieux le niveau de soin nécessaire et donc d'apporter des outils de tri aux soignants dès la consultation aux urgences. L'objectif de ce travail est d'objectiver les facteurs cliniques et biologiques prédictifs d'une aggravation secondaire, définie par la nécessité d'une hospitalisation en soins critiques des patients diagnostiqués COVID-19 aux urgences du CHRU de Lille.

PATIENTS ET METHODES

I. Descriptif de l'étude

A. Design de l'étude

Ce travail était une étude de cohorte, prospectif, observationnel et monocentrique.

B. Population, critères d'inclusion et d'exclusion

L'étude incluait les patients consultant aux urgences du CHRU de Lille, du 26 mars 2020 au 1^{er} novembre 2020.

Les critères d'inclusions étaient : patients majeurs, consultant aux urgences pour une symptomatologie d'infection à SARS-CoV 2, dont le diagnostic était fait par un test PCR positif. Pour les patients n'ayant pas bénéficié de test PCR lors de la première vague, ceux-ci étaient considérés comme COVID-19 selon les critères suivants :

- Présence d'un contage (1 point).
- Clinique fortement évocatrice avec deux symptômes parmi les suivants : syndrome grippal, toux, fièvre ou anosmie/agueusie (2 points) ; clinique évocatrice avec un des précédents symptômes (1 point).
- Imagerie thoracique évocatrice selon le radiologue (2 points) ; imagerie thoracique ne pouvant éliminer une infection au SARS-CoV 2 selon le radiologue (1 point).
- Présence d'un syndrome inflammatoire (CRP supérieure à 3 mg/L) (1 point).

Les patients étaient considérés comme COVID-19 s'ils avaient 3 points ou plus.

Les critères d'exclusion étaient le refus de participation, un diagnostic autre que la COVID-19, le transfert en soins intensifs dans les 12 heures de l'admission aux urgences, l'absence de prélèvement biologique spécifique à l'étude BIOCOVU, et l'absence d'affiliation à un régime de sécurité sociale.

L'accord du comité d'éthique était obtenu, à la référence CPP 20-LILL-02.

C. Objectifs de l'étude

1) *Objectif principal*

L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer les marqueurs cliniques et biologiques prédictifs d'une aggravation secondaire, disponibles en routine lors de la consultation des patients aux urgences.

L'aggravation secondaire était définie par une hospitalisation des patients en secteurs de soins intensifs (secteur de soins continus ou service de réanimation) dans les 30 jours suivants la consultation aux urgences.

Les marqueurs prédictifs d'une aggravation étudiés étaient :

- Démographiques : l'âge, le sexe, l'IMC,
- Les antécédents : le tabagisme, un antécédent respiratoire (asthme, BPCO, ou toute pneumopathie chronique) ou cardiaque (hypertension artérielle compliquée, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV, coronaropathie), un antécédent de diabète, un traitement par corticoïdes au domicile,
- Les traitements débutés aux urgences : l'instauration d'une corticothérapie ou d'une antibiothérapie à la visite J0,
- Les paramètres biologiques : le groupe sanguin, les concentrations de CRP, de leucocytes, de fibrinogène, de D-dimères et de troponines, de facteur de

Willebrand, et de facteur VIII dans le sang lors de la consultation aux urgences.

2) Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude étaient :

- D'évaluer l'impact de ces mêmes marqueurs sur la mortalité à J30.
- D'évaluer la relation entre les biomarqueurs d'hémostase (fibrinogène et D-dimères), les biomarqueurs de dysfonction endothéliale (facteur de Willebrand et facteur VIII) et l'incidence des événements thrombo-emboliques. Ces derniers étaient représentés par l'embolie pulmonaire, la thrombose veineuse profonde, et l'infarctus cérébral, cardiaque ou mésentérique (symptomatique, ou de découverte fortuite).
- D'observer entre la 1^{ère} et la 2^e vague : les différences de mortalité, de survenue d'évènement thromboembolique, ainsi que l'ensemble des variables du critère de jugement principal. La 1^{ère} vague était définie par les patients consultant aux urgences entre le 26 mars 2020 et le 31 mai 2020. La 2^e vague était définie par les patients consultant aux urgences entre le 1^{er} septembre 2020 et le 1^{er} novembre 2020.

D. Déroulement de l'étude.

L'étude était une analyse intermédiaire de l'étude BIOCovu (pour Biologie Covid Urgences), dont les données étaient consignées dans la base de données LICORNE (Lille Covid Research Network).

L'inclusion des patients se faisait au service des urgences de l'hôpital de Roger Salengro, à Lille. Après vérification des critères d'éligibilité, et la non opposition recueillie, les patients étaient inclus à l'issue de l'évaluation médicale réalisée aux

urgences (visite J0) et après prescription d'examens biologiques de soins courant (bilan biologique générique nommé « BIOCOVU » dans le logiciel CIRUS®). En plus de cette prescription, un tube d'hémostase de 3,5 mL était prélevé pour le dosage du facteur VIII et du facteur Willebrand.

Les patients étaient pris en charge, traités en ambulatoire et orientés vers leur domicile, ou hospitalisés dans un service conventionnel. Cette décision utilisait le score NEWS (National Early Warning Score), associant fréquence respiratoire, saturation en oxygène, nécessité de supplémentation en oxygène, température, pression artérielle systolique, fréquence cardiaque et conscience (17). Ce score est détaillé en annexe 1. En cas de score supérieur ou égal à 6, le patient était hospitalisé.

Tous les patients, quel que soit leur devenir (ambulatoire ou hospitalisation), bénéficiaient d'une visite téléphonique 30 jours après leur admission aux urgences (appel J30), afin d'évaluer la présence d'une aggravation secondaire, d'un décès, ou d'un évènement thromboembolique. Pour les patients encore hospitalisés ou décédés, la visite de J30 était réalisée à partir des données disponibles dans le dossier médical (Sillage®, ICIP® ...).

Après cette visite de J30, le patient sortait de l'étude.

E. Données recueillies

Lors de la consultation aux urgences (appelée visite J0), les données cliniques suivantes étaient recueillies via les logiciels RESURGENCE® et SILLAGE® : âge, sexe, IMC, le tabagisme, les antécédents médicaux et en particulier comorbidités (hypertension artérielle compliquée, insuffisance cardiaque stade NYHA III ou IV, coronaropathie, diabète, maladie respiratoire chronique comme l'asthme, la

bronchopathie chronique obstructive, ou toute pneumopathie chronique), le traitement par corticoïdes au domicile, la date de début des symptômes, et le groupe sanguin.

Les données biologiques suivantes étaient recueillies : dosage de leucocytes, CRP, fibrinogène, D-dimères, troponines, facteur VIII et facteur de Willebrand. Ce bilan générique était créé en accord avec les urgentistes, les réanimateurs et les hématologistes.

Le devenir du patient à la suite de la visite J0, c'est-à-dire le retour à domicile ou l'hospitalisation, était renseigné.

Les traitements instaurés à J0 (antibiothérapie, corticothérapie), étaient recueillis.

Lors de l'appel téléphonique de J30, les données cliniques suivantes étaient recueillies : la nécessité d'une hospitalisation en service de soins intensifs, la présence d'un événement thromboembolique, et la survenue d'un décès.

II. Analyse statistique

A. Calcul du nombre de sujets nécessaires.

L'objectif principal était de déterminer les marqueurs clinico-biologiques d'aggravation secondaire des patients admis aux urgences pour COVID-19 nécessitant secondairement un transfert en unité de soins intensifs. Il n'existait pas de consensus sur le calcul du nombre de sujets nécessaire à inclure pour un tel objectif. La justification du nombre de sujets reposait sur le recrutement, estimé à 1000 patients pendant la période épidémique. Avec 15% d'aggravation, nous aurions disposé de 150 événements ce qui aurait permis d'inclure dans un modèle prédictif multivariée 15 variables.

B. Analyse des objectifs primaires et secondaires

Les variables qualitatives étaient décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables quantitatives étaient décrites en termes de moyenne et d'écart-type en cas de distribution normale, ou en termes de médiane et d'intervalle interquartile dans le cas contraire. La normalité des variables quantitatives était vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les associations entre les caractéristiques cliniques et biologiques des patients à l'admission et les deux critères d'évaluation (aggravation et décès) étaient évaluées par des analyses bivariées. Les caractéristiques étaient comparées selon le statut de chaque critère d'évaluation à l'aide du test du Chi-deux ou de Fisher exact (en cas d'effectifs théoriques < 5) pour les variables qualitatives, à l'aide d'un test t de Student pour les variables quantitatives avec une distribution normale, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les variables quantitatives avec une distribution non normales.

Pour chaque critère d'évaluation, les caractéristiques associées aux critères d'évaluations en analyses bivariées (au seuil de significativité de 0,10) étaient incluses dans un modèle de régression logistique multivarié utilisant l'approche pénalisée, avec une procédure de sélection pas à pas ascendant (seuil de sélection $p < 0,10$) pour tenir du faible nombre de patients et d'événements au regard du nombre de facteurs candidats. Au préalable, l'hypothèse de log-linéarité était évaluée pour chaque facteur quantitatif à l'aide de splines cubiques. En cas d'hypothèse de log-linéarité non vérifiée (même après transformation logarithmique), les variables quantitatives étaient transformées en variables qualitatives (seuils définis après analyses bivariées utilisant les quartiles des distributions). La colinéarité entre les facteurs candidats à l'analyse

multivariée était évaluée par le calcul de l'indice VIF (variance inflation factor). Afin d'éviter l'exclusion de patients liées à la présence de données manquantes sur les facteurs candidats à l'analyse multivariée, cette dernière était réalisée après imputation des données manquantes. Les données manquantes étaient traitées par des imputations multiples (20 imputations), utilisant la méthode des équations chaînées. L'imputation des données était réalisée à partir de l'ensemble des caractéristiques cliniques et biologiques à l'admission et des critères d'évaluation sous l'hypothèse de données manquantes aléatoires. Les données manquantes au niveau des variables quantitatives étaient imputées par la méthode 'predictive mean matching' et les variables qualitatives par des modèles de régression logistique (binomiale, ordinale ou multinomiale selon le nombre et l'ordre des modalités). Les règles de Rubin étaient utilisées pour combiner les estimations obtenues dans chaque jeu de données imputées.

Le pouvoir discriminant et la calibration du modèle multivarié sélectionné étaient évalués dans chaque base imputée. Le pouvoir discriminant était évalué par l'aire sous la courbe ROC (c-statistique), et la médiane des valeurs obtenues dans les 20 jeux de données imputés était rapportée. La calibration était évaluée graphiquement, en représentant les probabilités prédites par le modèle en fonction des probabilités observées ; la relation entre ces deux probabilités était représentée à l'aide d'un lissage non paramétrique (procédure LOESS).

Le niveau de significativité était fixé à 5% et les analyses étaient réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS (version 9.4) (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTATS

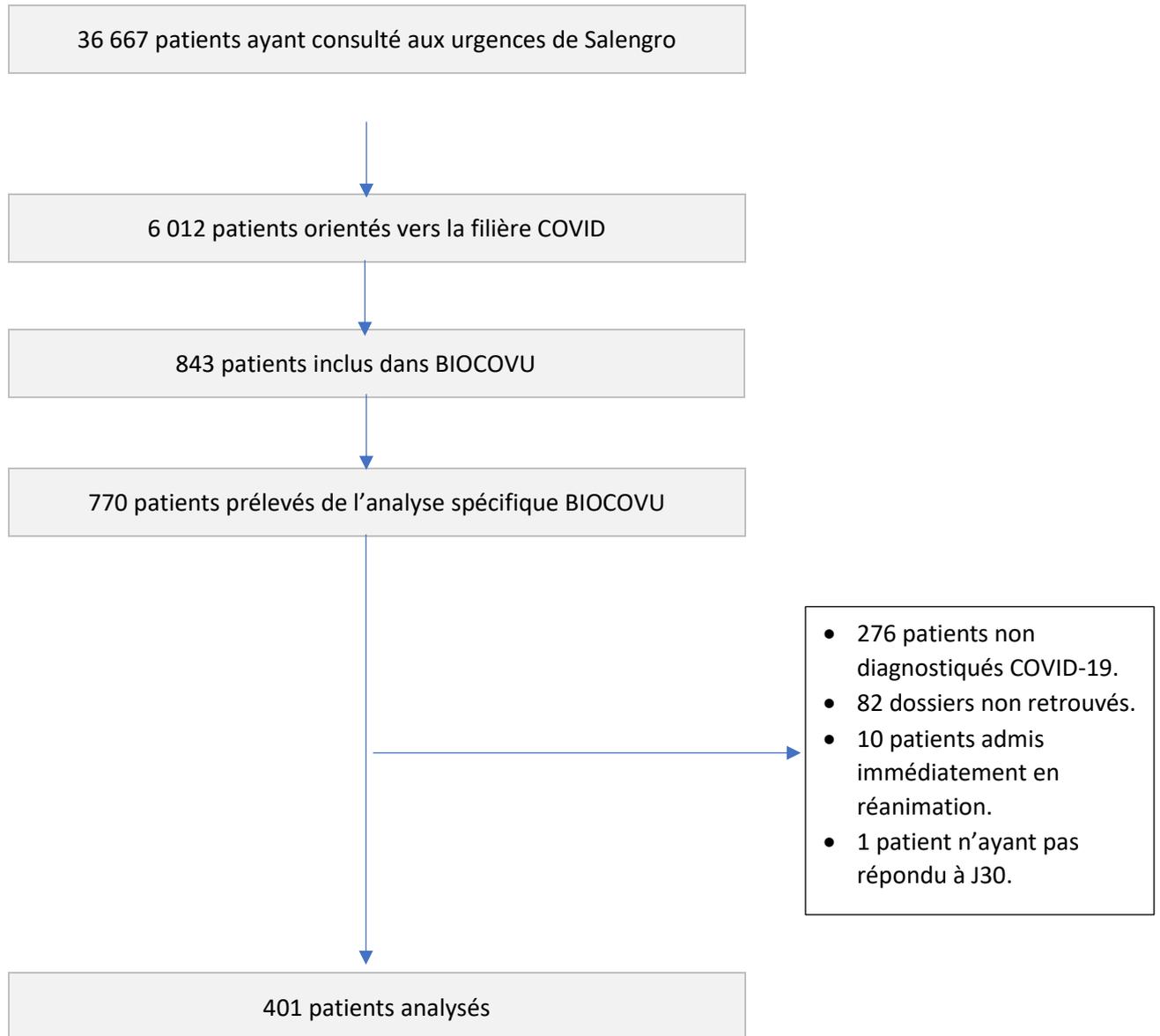
I. Diagramme de flux

Lors de la période d'inclusion, du 26 mars 2020 au 1^{er} novembre 2020, 36 667 patients consultaient aux urgences.

Ces patients étaient orientés, selon leur symptomatologie, soit vers la filière non-COVID, soit vers la filière COVID. Parmi les 6 012 patients passés par la filière COVID, 843 étaient inclus dans l'étude BIOCOVU, et 770 d'entre eux étaient prélevés avec analyse biologique spécifique BIOCOVU.

276 patients s'étaient vus infirmer le diagnostic de COVID-19 après inclusion, du fait d'une PCR négative, ou par le diagnostic d'une autre pathologie responsable de leur venue aux urgences. 82 dossiers de patients n'avaient pas pu être retrouvés. 10 patients étaient admis directement en soins intensifs. Enfin, 1 patient n'avait pas répondu aux appels de la visite J30. En résultait une base de 401 patients analysés (Figure 1).

Figure 1 : Diagramme de flux



II. Description de la population

Tableau I : Caractéristiques de la population (n = 401)			
Âge (années) moyenne \pm DS		59 \pm 20	
Sexe masculin n (%)		203 (50,6%)	
IMC moyenne \pm DS		27,8 \pm 6,4	
Vague n (%)	1 ^{er}	210 (52,4%)	
	2 ^e	168 (41,8%)	
	NA	23 (5,8%)	
Tabagisme actif n (%)		44 (11,1%)	
Présence d'une maladie respiratoire n (%)		83 (20,7%)	
Présence d'une maladie cardiovasculaire n (%)		98 (24,4%)	
Présence d'un diabète n (%)		84 (20,9%)	
Corticothérapie au domicile n (%)		11 (2,7%)	
Introduction d'une corticothérapie à J0 n (%)		103 (26%)	
Introduction d'une antibiothérapie à J0 n (%)		153 (38,5%)	
Groupe sanguin n (%)	O	158 (45,6%)	
	A	130 (37,6%)	
	B	42 (12,1%)	
	AB	16 (4,6%)	
	Rh -	33 (9,5%)	
	Rh +	313 (90,5%)	
Orientation initiale n (%)	Domicile	176 (43,9%)	
	Hospitalisation conventionnelle	225 (56,1%)	
Test PCR réalisé n (%)		259 (64,6%)	
Délai de consultation après symptômes (jour) moyenne \pm DS		6 \pm 5	Normes
CRP (mg/L) moyenne \pm DS		52 \pm 67	< 3
Leucocytes (/mm ³) moyenne \pm DS		7,5 \pm 4,0	4 - 10
Fibrinogène (g/L) moyenne \pm DS		5,1 \pm 1,6	2 - 4
D-Dimères (mg/L) moyenne \pm DS		1,3 \pm 3,7	< 0,5
Troponines (ng/L) moyenne \pm DS		24 \pm 102	< 40
Facteur VIII (%) moyenne \pm DS		244 \pm 95	50 - 150
Facteur de Willebrand (%) moyenne \pm DS		316 \pm 134	50 - 150

Variables exprimées en fréquence n (%) ou moyenne (\pm déviation standard).
 IMC : indice de masse corporelle ; PCR : amplification en chaîne par polymérase ; CRP : protéine C réactive.

Les données descriptives de la population sont présentées dans le Tableau I.

L'IMC avait un 1^{er} quartile à 24, ce qui signifie que 75% de la population avait un IMC supérieur à 24.

Les patients testés positifs par PCR représentaient 64,6% de la population, soit 259 patients. Les autres patients étaient considérés comme infectés au SARS-CoV 2 selon les critères définis précédemment et n'avaient pas bénéficiés d'une PCR.

Le délai de consultation aux urgences après le début des symptômes le plus long était de 30 jours. A l'inverse, 39 patients s'étaient présentés aux urgences dès le premier jour du début des symptômes.

Concernant le syndrome inflammatoire, 25% des patients avaient une concentration de CRP normale, et 75% avaient une concentration de leucocytes normale.

Concernant le dosage de fibrinogène, 75% des patients avaient une concentration supérieure à 3,8 g/L (pour une norme comprise entre 2 et 4 g/L).

50% des patients avaient une concentration de D-dimères normale.

Les valeurs de troponines avaient une dispersion importante allant d'une valeur minimale indosable, et une valeur maximale de 1885 ng/L. Le 1^{er} quartile était à 5 et le 3^e quartile à 20.

Concernant les valeurs de facteur VIII et facteur de Willebrand, on notait un nombre important de données manquantes. Sur les 95 données disponibles, 83 avaient un dosage de facteur de Willebrand augmenté, et 80 avaient un dosage de facteur VIII augmenté.

III. Résultat de l'analyse principale en analyse univariée

Les patients nécessitant un transfert vers les soins intensifs représentaient 17,7% de la population, soit 71 patients qui présentaient une aggravation.

Les facteurs de risques retrouvés étaient :

- Démographiques, avec le sexe masculin représenté à 71,8% dans le groupe aggravation contre 46,1% dans le groupe stable ($p < 0,001$) ; l'âge, plus avancé dans le groupe aggravation (71 ± 16 ans versus 57 ± 20 ans, $p < 0,001$).
- Cliniques, avec l'antécédent de maladie cardiovasculaire présent chez 45,1% du groupe aggravation contre 20% du groupe stable ($p < 0,001$) ; l'antécédent de diabète présent chez 36,6% du groupe aggravation contre 17,6% du groupe stable ($p < 0,001$).
- Thérapeutiques, avec l'instauration de corticothérapie à J0 prédominant dans le groupe aggravation (64,8% versus 17,5%, $p < 0,001$) ; comme pour l'antibiothérapie (77,5% versus 30,1%, $p < 0,001$).
- Biologiques, avec une concentration de fibrinogène moyenne plus élevée dans le groupe aggravation ($6,2 \pm 1,6$ g/L versus $4,8 \pm 1,6$ g/L, $p < 0,001$) ; de même pour la CRP (110 ± 88 mg/L versus 40 ± 54 mg/L, $p < 0,001$) ; les D-Dimères ($1,7 \pm 2,4$ mg/L versus $1,2 \pm 3,9$ mg/L, $p < 0,001$) ; les troponines (34 ± 62 ng/L versus 21 ± 108 ng/L, $p < 0,001$) ; le facteur de Willebrand (385 ± 131 % versus 295 ± 128 %, $p = 0,004$).

Nous retrouvons également une différence significative avec une corrélation méliorative du tabagisme actif, sous représenté dans le groupe aggravation (4,2% versus 12,7%, $p = 0,041$).

La présence d'une maladie respiratoire était davantage représentée dans le groupe s'aggravant secondairement, sans que cette différence ne soit significative, tout comme le fait d'être rhésus négatif. Les patients s'aggravant secondairement avaient un IMC plus élevé en moyenne, mais également sans que ce soit significatif.

Parallèlement à cela, nous réalisons la même analyse en ne prenant que les patients dont le diagnostic de COVID-19 était objectivé par test PCR. Ces résultats sont consignés dans le Tableau II.

L'aggravation vers un service de soins intensifs était majorée à 25.5% de la population.

Nous retrouvions des différences significatives pour les mêmes variables précédemment citées, hormis pour le facteur de Willebrand qui n'était plus un marqueur prédictif d'aggravation significatif.

En revanche, certains marqueurs devenaient significativement prédictifs comme l'IMC et la concentration de leucocytes.

Les marqueurs « maladie respiratoire », « rhésus négatif », et « tabac » n'étaient pas identifiés comme prédictifs d'une aggravation.

Tableau II : Comparaison des variables en fonction de l'aggravation secondaire, chez les patients avec un test PCR positif – analyse univariée

Variable	Patient stable	Aggravation secondaire	P-value
	193 (74,5%)	66 (25,5%)	
Sexe masculin n (%)	106 (54,9%)	47 (71,2%)	p = 0,02^C
Tabagisme actif n (%)	9 (4,8%)	1 (1,5%)	p = 0,46 ^F
Présence d'une maladie respiratoire n (%)	27 (14%)	15 (22,7%)	p = 0,096 ^C
Présence d'une maladie cardiovasculaire n (%)	37 (19,2%)	29 (43,6%)	p < 0,001^C
Présence d'un diabète n (%)	41 (21,2%)	24 (36,4%)	p = 0,014^C
Corticothérapie au domicile n (%)	3 (1,6%)	2 (3%)	N/A
Introduction d'une corticothérapie à J0 n (%)	55 (28,9%)	44 (66,7%)	p < 0,001^C
Introduction d'une antibiothérapie à J0 n (%)	68 (35,8%)	51 (77,3%)	p < 0,001^C
Groupe sanguin ABO n (%)	O	77 (43,8%)	p = 0,96 ^F
	A	69 (39,2%)	
	B	22 (12,5%)	
	AB	8 (4,5%)	
Présence d'un rhésus négatif n (%)	16 (9,1%)	9 (16,7%)	p = 0,12 ^C
Âge moyenne ± DS	60,4 ± 20,1	71,0 ± 16,4	p < 0,001^t
IMC moyenne ± DS	27,1 ± 5,5	29,4 ± 7,0	p = 0,025^t
Leucocyte (par mm³) moyenne ± DS	6,1 ± 2,4	7,3 ± 3,1	p = 0,004^t
Fibrinogène (en g/L) moyenne ± DS	5,2 ± 1,5	6,3 ± 1,5	p < 0,001^t
CRP (en mg/L) moyenne ± DS	50 ± 57	114 ± 90	p < 0,001^U
D-dimères (en mg/L) moyenne ± DS	1,6 ± 5,0	1,4 ± 1,3	p = 0,001^U
Troponines (en ng/L) moyenne ± DS	29 ± 140	28 ± 25	p < 0,001^U
Facteur de Willebrand (en %) moyenne ± DS	351 ± 105	361 ± 91	p = 0,73 ^t
Facteur VIII (en %) moyenne ± DS	272 ± 108	248 ± 71	p = 0,32 ^t

Variables exprimées en fréquence n (%) ou moyenne (± déviation standard).

Valeur seuil de $p < 0,05$ retenue comme significative. Pour les variables qualitatives : test du Chi-deux^C, ou de Fischer exact^F (si effectifs inférieurs à 5). Pour les variables quantitatives : test t de Student^t (si distribution normale), ou de test du U de Mann-Whitney^U (si distribution non normale).

IMC : indice de masse corporelle ; CRP : protéine C réactive.

IV. Résultats des analyses secondaires en analyse univariée.

A. Analyse de la mortalité

Une mortalité à J30 de 11,2%, soit 45 patients, était observée.

Tous les patients décédés faisaient partie du groupe aggravation.

Dans le groupe aggravation, 33 patients étaient décédés, soit une mortalité de 46,5%.

Les facteurs associés significativement à une mortalité accrue étaient : la présence d'un antécédent cardiovasculaire (62,2% des patients décédés contre 19,7%, $p < 0,001$) ; l'instauration d'un traitement par corticoïdes à J0 (55,6% versus 22,2%, $p < 0,001$) ; l'instauration d'un traitement par antibiotique à J0 (73,3% versus 34,1%, $p < 0,001$) ; le rhésus négatif (23,3% versus 8,2%, $p = 0,016$) ; l'âge (81 ± 11 ans versus 56 ± 19 ans, $p < 0,001$) ; le fibrinogène ($5,6 \pm 1,6$ g/L versus $5,0 \pm 1,6$ g/L, $p = 0,011$) ; la CRP (98 ± 90 mg/L versus 46 ± 61 mg/L, $p < 0,001$) ; les D-dimères ($3,4 \pm 8,3$ mg/L versus $1,0 \pm 2,5$ mg/L, $p < 0,001$) ; la troponine (97 ± 289 ng/L versus 14 ± 19 , $p < 0,001$) ; et le facteur de Willebrand (418 ± 172 % versus 305 ± 124 %, $p = 0,010$).

Le sexe masculin, les maladies respiratoires, et le diabète étaient davantage représentés chez les patients décédés, sans être significatif.

L'IMC était corrélé significativement à la mortalité de façon protectrice ($25,5 \pm 4,9$ chez les patients décédés versus $28,1 \pm 6,5$, $p = 0,003$).

De la même façon que précédemment, nous avons répété les mêmes analyses en ne prenant que les patients testés positifs par PCR. Les résultats sont consignés dans le Tableau III. La mortalité était majorée à 15,1%.

Nous retrouvons également une association significative pour les maladies cardiovasculaires, l'instauration d'une corticothérapie et/ou une antibiothérapie à J0, le rhésus négatif, l'âge, la CRP, les D-dimères et les troponines.

La présence d'une maladie respiratoire devenait significativement péjorative. A l'inverse, les concentrations de fibrinogène et de facteur de Willebrand n'étaient plus significatives.

L'IMC conservait son caractère protecteur de façon significative.

Tableau III : Comparaison des variables en fonction de la mortalité chez les patients avec un test PCR positif – analyse univariée

Variable		Patients vivants	Patients décédés	P-value
		220 (84,9%)	39 (15,1%)	
Sexe masculin n (%)		129 (58,6%)	24 (61,5%)	$p = 0,73^C$
Tabagisme actif n (%)		8 (3,7%)	2 (5,1%)	$p = 0,66^F$
Présence d'une maladie respiratoire n (%)		31 (14,1%)	11 (28,2%)	$p = 0,028^C$
Présence d'une maladie cardiovasculaire n (%)		42 (19,1%)	24 (61,5%)	$p < 0,001^C$
Présence d'un diabète n (%)		54 (24,5%)	11 (28,2%)	$p = 0,63^C$
Corticothérapie au domicile n (%)		4 (1,8%)	1 (2,6%)	N/A
Introduction d'une corticothérapie à J0 n (%)		76 (35%)	23 (59%)	$p = 0,005^C$
Introduction d'une antibiothérapie à J0 n (%)		91 (41,9%)	28 (71,8%)	$p < 0,001^C$
Groupe sanguin (ABO) n (%)	O	86 (42,4%)	13 (48,1%)	$p = 0,55^F$
	A	81 (39,9%)	12 (44,4%)	
	B	27 (13,3%)	1 (3,7%)	
	AB	9 (4,4%)	1 (3,7%)	
Présence d'un rhésus négatif n (%)		18 (8,9%)	7 (25,9%)	$p = 0,015^F$
Âge moyenne \pm DS		60 \pm 19	81 \pm 12	$p < 0,001^t$
IMC moyenne \pm DS		28 \pm 6,1	25,6 \pm 4,8	$p = 0,028^t$
Leucocyte (par mm ³) moyenne \pm DS		6,2 \pm 2,5	7,2 \pm 3,2	$p = 0,064^t$
Fibrinogène (en g/L) moyenne \pm DS		5,4 \pm 1,6	5,6 \pm 1,4	$p = 0,46^t$
CRP (en mg/L) moyenne \pm DS		60,2 \pm 66,2	102,5 \pm 94,8	$p = 0,001^U$
D-dimères (en mg/L) moyenne \pm DS		1,3 \pm 3,0	3,2 \pm 8,6	$p = 0,002^U$
Troponines (en ng/L) moyenne \pm DS		17 \pm 21	95 \pm 303	$p < 0,001^U$
Facteur de Willebrand (en %) moyenne \pm DS		353 \pm 100	363 \pm 104	$p = 0,80^t$
Facteur VIII (en %) moyenne \pm DS		266 \pm 100	250 \pm 77	$p = 0,67^t$

Variables exprimées en fréquence n (%) ou moyenne (\pm déviation standard).

Valeur seuil de $p < 0,05$ retenue comme significative. Pour les variables qualitatives : test du Chi-deux^C, ou de Fischer exact^F (si effectifs inférieurs à 5). Pour les variables quantitatives : test t de Student^t (si distribution normale), ou de test du U de Mann-Whitney^U (si distribution non normale).

IMC : indice de masse corporelle ; CRP : protéine C réactive.

B. Analyse descriptive des variables selon la survenue d'accidents thromboemboliques

Devant l'incidence basse d'évènements thromboemboliques dans cette cohorte, il n'avait pu être réalisé qu'une description simple des variables, sans analyse statistique associée.

On comptait 6 patients décédés parmi les 13 patients diagnostiqués d'une complication thromboembolique.

La description des différentes variables est consignée dans le Tableau IV.

95 patients avaient des valeurs de facteur VIII et de facteur de Willebrand disponibles. Parmi ces patients, un seul présentait un accident thromboembolique.

On notait une surreprésentation dans le groupe des accidents thromboemboliques du sexe féminin, du tabagisme actif, des maladies cardiovasculaires et respiratoires, du diabète, et du rhésus négatif. L'âge, les D-dimères, et les leucocytes semblaient plus élevés dans le groupe thromboembolique.

Nous avons également décrit ces mêmes variables chez les patients testés par PCR. On notait les mêmes tendances concernant la surreprésentation des variables citées précédemment.

Tableau IV : Description des variables selon l'incidence d'un accident thromboembolique

Variable	Absence d'accident thromboembolique	Survenue d'accident thromboembolique
	388 (96,8%)	13 (3,2%)
Sexe masculin <i>n (%)</i>	197 (50,8%)	6 (46,2%)
Tabagisme actif <i>n (%)</i>	42 (11,0%)	2 (15,4%)
Présence d'une maladie respiratoire <i>n (%)</i>	78 (20,1%)	5 (38,5%)
Présence d'une maladie cardiovasculaire <i>n (%)</i>	94 (24,2%)	4 (30,8%)
Présence d'un diabète <i>n (%)</i>	76 (19,6%)	8 (61,5%)
Corticothérapie au domicile <i>n (%)</i>	11 (2,8%)	0 (0%)
Introduction d'une corticothérapie à J0 <i>n (%)</i>	95 (24,8%)	8 (61,5%)
Introduction d'une antibiothérapie à J0 <i>n (%)</i>	146 (38%)	7 (53,8%)
Groupe sanguin (ABO) <i>n (%)</i>	O	153 (45,8%)
	A	126 (37,7%)
	B	40 (12,0%)
	AB	15 (4,5%)
Présence d'un rhésus négatif <i>n (%)</i>	29 (8,7%)	4 (33,3%)
Âge <i>moyenne ± DS</i>	59 ± 20	72 ± 20
IMC <i>moyenne ± DS</i>	27,8 ± 6,4	28,1 ± 5,7
Leucocyte (par mm ³) <i>moyenne ± DS</i>	7,5 ± 4,0	9,2 ± 3,8
Fibrinogène (en g/L) <i>moyenne ± DS</i>	5,1 ± 1,6	4,9 ± 1,4
CRP (en mg/L) <i>moyenne ± DS</i>	52 ± 66	62 ± 84
D-dimère (en mg/L) <i>moyenne ± DS</i>	1,2 ± 3,7	2,5 ± 2,1
Troponines (en ng/L) <i>moyenne ± DS</i>	24 ± 103	27 ± 23
Facteur de Willebrand (en %) <i>moyenne ± DS</i>	318 ± 133	158
Facteur VIII (en %) <i>moyenne ± DS</i>	245 ± 96	182

*Variables exprimées en fréquence *n (%)* ou moyenne (\pm déviation standard).*

IMC : indice de masse corporelle ; CRP : protéine C réactive.

C. Descriptif entre la vague 1 et la vague 2.

La comparaison des variables entre la première et la deuxième vague était détaillée le Tableau V.

On pouvait remarquer que la 2^e vague était marquée par une quasi-totalité de patients testés par PCR, davantage d'hospitalisations initiales, avec plus d'instauration de corticothérapie à J0 et moins d'antibiothérapie. Concernant les critères de jugement, la 2^e vague semblait avoir été impactée par un plus grand taux d'aggravation, hospitalisation vers les soins intensifs, plus grand taux aussi de mortalité, et d'accidents thromboemboliques.

Tableau V : Comparaison entre la vague 1 et la vague 2

Variable		Vague 1	Vague 2
		210 (55,6%)	168 (44,4%)
PCR réalisée <i>n</i> (%)		70 (33,3%)	167 (99,4%)
Sexe masculin <i>n</i> (%)		92 (43,8%)	101 (60,1%)
Tabagisme actif <i>n</i> (%)		37 (17,7%)	7 (4,2%)
Présence d'une maladie respiratoire <i>n</i> (%)		55 (26,2%)	25 (14,9%)
Présence d'une maladie cardiovasculaire <i>n</i> (%)		51 (24,3%)	46 (27,4%)
Présence d'un diabète <i>n</i> (%)		30 (14,3%)	48 (28,6%)
Corticothérapie au domicile <i>n</i> (%)		7 (3,3%)	4 (2,4%)
Hospitalisation conventionnelle initiale <i>n</i> (%)		102 (48,6%)	114 (67,9%)
Introduction d'une corticothérapie à J0 <i>n</i> (%)		6 (2,9%)	91 (55,2%)
Introduction d'une antibiothérapie à J0 <i>n</i> (%)		84 (40,2%)	62 (37,6%)
Groupe sanguin (ABO) <i>n</i> (%)	O	85 (49,4%)	65 (42,8%)
	A	61 (35,5%)	62 (40,8%)
	B	17 (9,9%)	19 (12,5%)
	AB	9 (5,2%)	6 (3,9%)
Présence d'un rhésus négatif <i>n</i> (%)		12 (7%)	18 (11,8%)
Âge moyenne \pm DS		57 \pm 19	62 \pm 20
IMC moyenne \pm DS		27,9 \pm 6,8	27,7 \pm 6,1
Leucocyte (par mm ³) moyenne \pm DS		8,6 \pm 4,6	6,3 \pm 2,7
Fibrinogène (en g/L) moyenne \pm DS		4,8 \pm 1,6	5,4 \pm 1,6
CRP (en mg/L) moyenne \pm DS		34 \pm 49	75 \pm 80
D-dimère (en mg/L) moyenne \pm DS		1,1 \pm 2,6	1,5 \pm 4,9
Troponines (en ng/L) moyenne \pm DS		16 \pm 38	35 \pm 150
Facteur de Willebrand (en %) moyenne \pm DS		307 \pm 136	377 \pm 120
Facteur VIII (en %) moyenne \pm DS		239 \pm 94	270 \pm 90
Aggravation <i>n</i> (%)		21 (10%)	47 (28%)
Mortalité <i>n</i> (%)		13 (6,2%)	30 (17,9%)
Accident thromboembolique <i>n</i> (%)		4 (1,9%)	7 (4,2%)

*Variables exprimées en fréquence *n* (%) ou moyenne (\pm déviation standard).
IMC : indice de masse corporelle ; PCR : amplification en chaîne par polymérase ; CRP : protéine C réactive.*

V. Analyses multivariées

A. Ajustement de l'aggravation secondaire sur le délai de consultation après apparition des symptômes.

Les quartiles de la variable « délai de consultation après apparition des symptômes » étaient utilisés pour identifier le seuil adéquat à l'ajustement sur cette variable (Tableau VI).

Cette analyse suggérait un effet seuil à partir du premier quartile (2 jours), au-delà duquel le risque d'aggravation secondaire devenait significatif.

Sur ce critère, pour l'analyse multivariée, seuls les délais de consultation après apparition des symptômes strictement supérieurs à deux jours étaient considérés.

Tableau VI : Association entre le délai des symptômes avant J0 et le taux d'aggravation secondaire				
	Aggravation secondaire		OR (IC 95%)	P
	Non (n = 330)	Oui (n = 71)		
Délai des symptômes (en jours)				0,11
≤ 2	100 (30,3%)	12 (16,9%)	1,0 (référence)	-
3 – 5	67 (20,3%)	21 (29,6%)	2,6 (1,2 - 5,7)	0,015
6 - 8	80 (24,2%)	18 (25,4%)	1,9 (0,8 - 4,1)	0,12
> 8	83 (25,2%)	20 (28,2%)	2,0 (0,9 - 4,3)	0,077
> 2 versus ≤ 2	100 (30,3%)	12 (16,9%)	2,1 (1,1 - 4,1)	0,025

Variables exprimées en fréquence n (%)

Valeur seuil de p < 0,05 retenue comme significative. OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance

B. Analyse principale de l'aggravation secondaire, analyse multivariée.

Cette analyse était ajustée sur le sexe, le tabac, la présence d'antécédents cardiovasculaires, l'introduction de corticoïdes ou d'antibiotiques à J0, le rhésus, un délai de consultation après symptômes supérieur à 2 jours, les troponines, l'âge, le fibrinogène, la CRP et les D-dimères.

Cette analyse est résumée dans le tableau VII.

Les marqueurs identifiés comme facteurs de risque d'aggravation secondaire étaient : l'antécédent de maladie cardiovasculaire, l'introduction de corticoïdes à J0, l'introduction d'antibiotiques à J0, et la CRP (par tranche d'augmentation logarithmique).

Le sexe féminin et le rhésus positif étaient identifiés comme facteur protecteur.

Tableau VII : Facteurs associés d'aggravation – analyse multivariée		
	OR (IC 95%)	P
Sexe féminin	0,4 (0,2 - 0,8)	0,007
Maladie cardiovasculaire	4,2 (2,1 - 8,2)	< 0,0001
Introduction de corticoïdes - J0	4,3 (2,2 - 8,5)	< 0,0001
Introduction d'antibiotiques - J0	6,8 (2,8 - 12)	< 0,0001
Rhésus positif	0,3 (0,1 – 0,97)	0,043
CRP	1,6 (1,1 - 2,2)	0,012

Valeur seuil de $p < 0,05$ retenue comme significative. OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance, CRP : protéine C réactive

C. Ajustement de la mortalité sur la troponine

Les concentrations de troponines à la première consultation aux urgences étaient significativement liées à un surrisque de mortalité pour un seuil supérieur à 10 ng/L.

Tableau VIII : Association entre le dosage de troponines et la mortalité.				
	Mortalité		OR (IC 95%)	P
	Non, n = 356 (%)	Oui, n = 45 (%)		
Troponine (en ng/L)				0,11
≤ 4	93 (26,4%)	1 (2,2%)	1 (référence)	-
5 – 9	104 (29,5%)	0 (0,0%)	N/A	0,96
10 - 19	87 (24,7%)	10 (22,2%)	10 (1,3 - 85)	0,025
> 19	68 (19,3%)	34 (75,6%)	46 (6 - 348)	0,0002
< 10	197 (56,0%)	1 (2,2%)	1 (référence)	-
10 – 19	87 (24,7%)	10 (22,2%)	22 (2 - 180)	0,003
> 19	68 (19,3%)	34 (75,6%)	98 (13 - 733)	< 0,0001

Valeur seuil de $p < 0,05$ retenue comme significative. OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance, N/A : non applicable.

D. Analyse secondaire de la mortalité – analyse multivariée

Cette analyse était ajustée sur le sexe, les antécédents respiratoires, les antécédents cardiovasculaires, le diabète, la mise en place de corticoïdes ou d'antibiotiques à J0, le rhésus, les troponines selon les 3 classes précédemment élaborées, l'âge, l'IMC, le fibrinogène, la CRP et les D-dimères.

Ces analyses sont résumées dans le tableau IX.

Les marqueurs identifiés comme facteur de risque de mortalité étaient : l'âge, l'antécédent de maladie cardiovasculaire, l'antécédent de maladie respiratoire, l'instauration de corticoïdes à J0, et une concentration de troponines supérieure à 19 ng/L.

L'IMC et le rhésus positif étaient identifiés comme facteur protecteur.

Tableau IX : Facteurs associés - la mortalité – analyse multivariée			
		OR (IC 95%)	P
Âge (par augmentation de 5 ans)		1,3 (1,1 - 1,7)	0,006
Maladie cardiovasculaire		3,5 (1,4 - 8,9)	0,008
Maladie respiratoire		5,3 (1,9 - 15)	0,002
Instauration de corticoïdes à J0		2,8 (1,1 - 7,1)	0,027
IMC (par augmentation de 5 m ² /kg)		0,47 (0,29 - 0,75)	0,001
Rhésus positif		0,13 (0,03 - 0,49)	0,003
CRP		1,5 (1,0 - 2,4)	0,083
Troponines	< 10	1,00 (référence)	-
	10 – 19	0,88 (0,41 - 1,9)	0,76
	> 19	2,6 (1,1 - 5,9)	0,023

Valeur seuil de $p < 0,05$ retenue comme significative. OR : odds ratio, IC : intervalle de confiance, N/A : non applicable, CRP : protéine C réactive

DISCUSSION

Cette étude objectivait le sexe masculin, l'âge, la présence d'une maladie cardiovasculaire, la présence d'un diabète, et la concentration de CRP, de fibrinogène, de D-dimères et de troponines élevées lors de la consultation aux urgences comme prédictifs d'une aggravation définie par une hospitalisation en soins intensifs, dans les 30 jours suivant le diagnostic de COVID-19. Après ajustement, les facteurs restants significativement prédictifs étaient le sexe masculin, les maladies cardiovasculaires, et l'augmentation de la CRP (par tranche logarithmique).

Cette cohorte trouvait un taux d'hospitalisation secondaire vers les soins intensifs de 17,7% à 25,5%, selon la population de patient étudiée (patients fortement suspects de COVID-19, versus testés positifs par PCR). Ce résultat concordait avec la littérature, une méta-analyse en 2020 montrait des taux d'admissions en secteur de soins intensifs entre 9,1 et 44,3% pour les patients obèses (18). Ces populations s'apparentaient à celle de notre cohorte, où une majorité de patients avait un IMC supérieur à 25. De même Abate et al retrouvait 25% de taux d'admission en soins intensifs (7). Par contre, ces taux sont légèrement inférieurs à une étude rétrospective brésilienne qui retrouvait 39% d'admissions en soins intensifs en 2021 (8).

Aucun patient pris en charge initialement en ambulatoire n'était admis en service de soins intensifs dans les 30 jours. Ceci suggère que l'évaluation initiale effectuée aux urgences avait permis de repérer de façon efficace les patients n'étant pas à risque d'aggravation vers les soins intensifs. Un score NEWS supérieur ou égal à 6, utilisé pour orienter les patients vers une hospitalisation, semble être adéquat pour ne pas orienter vers l'ambulatoire des patients à risque. Désormais, dans un contexte de tension sur les lits d'hospitalisations, le repérage des facteurs de risques mis en

évidence dans notre cohorte permettrait d'orienter davantage de patients vers le domicile, et à l'inverse, d'orienter plus rapidement les patients à risques vers les soins intensifs.

L'influence du sexe masculin dans l'aggravation de la COVID-19 était imputée aux androgènes, dont les récepteurs activeraient la transcription du gène TMPRSS2 et la production de protéase transmembranaire à sérine 2. Avec l'ACE2, cette protéase est utilisée par la protéine S (ou protéine spike) du SARS-CoV 2 pour infecter les cellules (19).

Le tabagisme actif tendait à protéger d'une admission en soins intensifs dans cette étude, paradoxe déjà évoqué dans une revue de littérature d'Usman et al (20). En effet, une méta-analyse mettait en évidence une prévalence des fumeurs parmi les patients hospitalisés pour COVID-19 en Chine de 6,5%, bien moindre que celle de la population chinoise, qui était de 26,6% (21). Dans une étude observationnelle française, le taux de fumeurs atteints de la COVID-19 était de 4,4% chez les malades hospitalisés et 5,3% chez les patients ambulatoires, alors que le taux de fumeurs au niveau national était de 25,4% (22). Ce phénomène était hypothétiquement imputé au rôle anti-inflammatoire de la nicotine, et son inhibition de la production de cytokines proinflammatoires (23). Également, le tabac produirait du monoxyde d'azote, diminuant la progression du SARS-CoV (24). A l'inverse de cet effet bénéfique du tabac, une étude nord-américaine réalisée par Killerby et al sur 6 hôpitaux d'Atlanta trouvait un odds ratio ajusté de 2,3 pour les fumeurs (25). Une piste serait que le tabac et la nicotine augmenteraient l'expression d'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), utilisée par le SARS-CoV 2 pour infecter les cellules hôtes (20,26). L'impact du tabagisme restait discutable dans ce travail, en témoignait la perte de significativité

du rôle protecteur du tabac dans l'analyse ne concernant que les patients testés par PCR.

Les maladies respiratoires augmentaient significativement la mortalité, tandis que l'influence sur le risque d'hospitalisation secondaire en soins intensifs était plus discutable. Ollequequi et al pointait l'absence de résultats reproductibles allant dans ce sens, et supposait un effet protecteur des corticoïdes inhalées, ainsi que des mesures de protections accrues chez ces patients (27).

Deux autres facteurs d'aggravation et de mortalité très significatifs étaient la mise en place d'une corticothérapie et d'une antibiothérapie à J0. Bien évidemment, il était impossible d'imputer la responsabilité de ces aggravations à ces thérapeutiques dans la mesure d'un biais majeur : ces traitements étaient instaurés quasi exclusivement pour les malades hospitalisés, et a fortiori aux malades plus graves initialement (94% des patients traités par corticoïdes étaient hospitalisés initialement, comme 85% des patients traités par antibiotiques). La méta-analyse de Yang et al ne trouvait en 2020 que des études observationnelles aux résultats difficilement interprétables dans la mesure où les corticoïdes étaient principalement instaurés chez les patients plus graves (16). Toutefois, une étude montrait une diminution de la mortalité et un plus haut taux d'amélioration des patients recevant une corticothérapie (28). Le mécanisme d'action de la corticothérapie reposait sur une diminution de la cascade cytokinique proinflammatoire, responsable de l'aggravation secondaire.

Les groupes sanguins ABO n'avaient pas montré de différence significative, tant en termes d'aggravation que de mortalité. Les groupes B et AB étant classiquement moins représentés dans la population générale, il était délicat avec un nombre de sujets aussi faible d'extrapoler une quelconque significativité. En revanche, il y avait

une tendance du groupe A à être davantage représenté dans le groupe aggravation et mortalité. On retrouve ces mêmes tendances dans la littérature (29–31), selon laquelle les anticorps anti-A diminueraient l'adhésion du virus sur les cellules hôtes. Les auteurs mettaient également en évidence une protection accrue des anticorps anti-A du groupe O, car principalement composé d'IgG (30).

Le rhésus négatif présentait significativement une tendance plus marquée à la sévérité. Ceci s'opposait à plusieurs études montrant plutôt un effet protecteur du rhésus négatif (32,33). Toutefois, les auteurs invitaient à prendre avec précaution les résultats sur le rhésus de façon générale, devant l'incidence faible de rhésus négatif dans la population générale.

Concernant l'IMC, il n'avait pas pu être établi d'association significative avec l'hospitalisation secondaire en soins intensifs. Pourtant, la littérature montre un caractère prédominant de l'obésité dans les formes graves (18). La majorité de la population de cette cohorte avait un IMC supérieur à 25, il était alors moins aisé de mettre en évidence une différence sur l'IMC dès lors que la population de la cohorte concerne principalement des patients à minima en surpoids.

Etonnamment, nous retrouvions un rôle protecteur de l'IMC sur la mortalité, avec un OR à 0,47 par augmentation de 5 kg/m². Ce paradoxe, Schetz et al l'avait déjà relevé (34). Celui-ci parle en effet d'une courbe en J, où les patients en surpoids ou avec une obésité modérée présentaient une mortalité moindre que les patients avec un IMC normal ou une obésité morbide. Schetz et al expliquait la possibilité que le tissu adipeux soit une source d'énergie et de lipides en cas d'hypercatabolisme, et que les cellules adipeuses sécrètent des substances immunomodulatrices (leptine, IL-10, récepteur TNF alpha). Une méta-analyse de Nie et al portant sur 10 cohortes montrait

que le patient en surpoids ou avec une obésité modérée a un risque relatif de mortalité à 0,83 (IC 95% : 0,77 – 0,91) lors d'une pneumopathie, un effet bien plus modéré que dans notre cohorte (35).

Concernant les paramètres biologiques, la CRP, le fibrinogène, et les D-dimères élevés à un stade précoce étaient fortement associés à l'aggravation secondaire et la mortalité. En effet, cela s'expliquait par le pattern de la maladie : à la phase d'incubation, le SARS-CoV 2 infecte le patient et libère son ARN dans les cellules hôtes pour se répliquer. A ce stade, les cellules immunitaires (macrophages, cellules dendritiques) et l'épithélium respiratoire sécrètent des cytokines inflammatoires pour éliminer le virus et son matériel génétique de l'organisme. Les cytokines principalement impliquées sont l'IL-6, et le TNF alpha. La pathogénicité de la COVID-19 vient d'un emballement de cette réponse inflammatoire qui devient alors systémique et conduit à un « orage cytokinique », alors même que le pathogène n'est plus présent dans l'organisme. Cet orage cytokinique est responsable de lésions systémiques multiorganes, et d'une dysfonction endothéliale (36). Il semble alors licite de penser qu'une inflammation importante initiale est prédictive d'un emballement de système immunitaire.

Concernant les troponines, celles-ci étaient également fortement associées à l'aggravation secondaire et la mortalité. On retrouvait cette même association en analyse multivariée en ajustant notamment sur les maladies cardiovasculaires, avec un OR à 2,6 au-delà de 19 ng/L. Cette association était déjà décrite dans une méta-analyse de 2020 (37). Si l'hypothèse d'une atteinte myocardique directe par le virus se pose (ce tissu présentant des récepteurs ACE2 à l'instar de l'épithélium respiratoire), d'autres mécanismes sont probablement impliqués. Le modèle d'une atteinte indirecte était proposé par Imazio et al, qui prônait une élévation des troponines par

l'hypoxémie, le sepsis, et la dysfonction endothéliale (38). La dysfonction endothéliale est une association de vasoconstriction, d'inflammation, de perméabilité et de microthrombi, pouvant expliquer l'atteinte d'organes multiples. Cette dysfonction endothéliale prend source dans l'expression d'ACE2 par l'endothélium, le récepteur permettant au SARS-CoV 2 d'infecter la cellule hôte (39,40). La dysfonction endothéliale peut également s'expliquer par l'inflammation systémique. Cette dysfonction est non seulement à l'origine de vasoconstriction, mais aussi de formation de thrombus (expliquant l'élévation de fibrinogène et des D-dimères) et de l'activation plaquettaire (expliquant l'élévation de facteur VIII et de Willebrand) (41,42). Cette propension à la formation de thrombus explique pourquoi le risque d'évènements thromboemboliques est accru lors de la COVID-19.

La population analysée avait un faible nombre de diagnostic de thromboses ou d'embolies : 13 patients, soit 3,2% de la population. Une méta-analyse d'octobre 2020 portait sur 20 études ciblant spécifiquement les complications thromboemboliques liées au COVID-19, soit 1988 patients. Celle-ci montrait 31,3% de thromboses et embolies veineuses chez les malades (19,8% de thrombose veineuse profonde, et 18,9% d'embolie pulmonaire) (43). Nous expliquons notre faible incidence de complications thromboemboliques par le fait que ces évènements n'étaient que très rarement recherchés spécifiquement, la population de notre cohorte présentant une gravité légère à modérée.

On pouvait noter dans l'analyse descriptive des évènements thromboemboliques une prédominance de femmes, âgées, et fumeuses, ce qui était déjà le cas dans la population générale (44). Les patients avec des comorbidités respiratoires cardiovasculaires et métaboliques avaient une plus grande propension à faire des complications thromboemboliques, avec un biais potentiel : les malades plus fragiles

et plus sévères bénéficiaient probablement plus fréquemment d'une recherche de complication thromboembolique veineuse.

L'analyse des facteurs prédictifs d'aggravation et de mortalité concernait l'ensemble de la période d'inclusion, sans différencier la 1^{ère} et la 2^e vague. Ces résultats ne sont donc pas extrapolables à une vague spécifique. Il serait intéressant d'analyser spécifiquement les différences entre ces deux vagues, et notamment si les facteurs restent significatifs une fois appliqués à chacune d'entre elles.

Les périodes des 1^{ère} et 2^e vague étaient définies en fonction des courbes françaises de contaminations quotidiennes (45). La différence majeure constatée était en termes de PCR réalisées. Cette technique, peu réalisée lors de la première vague avec seulement un tiers des patients suspectés COVID, était quasi-systématique lors de la deuxième vague. On peut expliquer ceci par la mise à disposition de moyens humains et matériels (kit de réactifs, kit de prélèvements) pour les réaliser, dès la fin de la première vague. Si bien que le 25 juillet 2020, les tests PCR devenaient remboursables sans ordonnance (46), et pouvaient être réalisés par un infirmier, aide-soignant, étudiant en médecine, sapeurs-pompiers ou secouriste (47).

La prise en charge initiale était davantage ambulatoire lors de la première vague. En effet, la COVID-19 était alors mal connue, poussant probablement à davantage de consultations aux urgences pour des plaintes de pertinence moindre. Alors, le taux d'hospitalisation initiale plus élevé à la 2^e vague pouvait s'expliquer par une population plus avertie sur les symptômes devant faire consulter aux urgences. Également, cette 2^e vague était plus sévère et plus mortelle, si on s'en réfère aux courbes nationales (45), même si le pic de la première vague avait été plus important que celui de la deuxième. D'ailleurs, ces éléments sont cohérents avec nos données où la 2^e vague

semblait avoir été marqué par plus d'hospitalisation secondaire vers les soins intensifs, plus de mortalité et plus d'évènements thromboemboliques que la première.

Toujours en ce qui concerne la prise en charge, on pouvait remarquer une légère diminution du recours aux antibiotiques, mais surtout une utilisation bien plus marquée de la corticothérapie lors de la 2^e vague. En effet, la littérature sur la corticothérapie dans la COVID-19 s'était étoffée avec notamment l'étude RECOVERY, montrant une amélioration sur la mortalité de la dexaméthasone (48), dont les résultats préliminaires étaient publiés le 17 juillet 2020. De plus, le Haut Conseil de Santé Publique recommandait officiellement, le 19 octobre 2020, l'utilisation de dexaméthasone chez les patients COVID-19 (49).

Notre étude présentait plusieurs limites : initialement, l'étude BIOCovu a pour intérêt d'étudier toute forme d'aggravation, qu'elle soit de soin ambulatoire initial vers l'hospitalisation (conventionnel ou soins intensifs), ou de l'hospitalisation conventionnelle initiale vers un service de soins intensifs. A la constitution de la cohorte, sur les 401 patients, 88 présentaient une aggravation : 17 patients initialement ambulatoires vers le conventionnel (aucun n'allant vers les soins intensifs sur les 30 jours de suivi) et 71 patients initialement hospitalisés en conventionnel allant vers les soins intensifs. Devant le faible nombre de patients s'aggravant de façon modérée, et afin de ne pas analyser conjointement deux profils de patients différents, il nous a paru plus pertinent de n'analyser que les 71 patients dont l'aggravation relevait des soins intensifs.

Par ailleurs, un nombre important de patients était exclu avant analyse de la cohorte, après un diagnostic COVID écarté. Ceci s'explique par le fait qu'en particulier

lors de la première vague, beaucoup de patients étaient orientés vers la filière COVID pour des symptômes aspécifiques, et avaient pu alors bénéficier d'un autre diagnostic.

Le diagnostic de COVID-19 était objectivé par un test PCR chez 64,9% de la cohorte, les autres patients ayant été considérés comme infectés sur un faisceau d'argument décrit dans le paragraphe Patients et Méthodes. Cette catégorie de patients faisant l'objet d'un biais de classement non négligeable, nous avons également fait les mêmes analyses en ne gardant que les patients dont le diagnostic était objectivé par PCR. Ces analyses spécifiques retrouvaient des résultats similaires.

Devant le faible chiffre d'accidents thromboemboliques diagnostiqués, il n'avait pas été possible de réaliser d'analyse statistique ce qui constitue une limite majeure à cet objectif secondaire. Par ailleurs, les patients de la cohorte n'étaient malheureusement qu'un nombre très restreint à avoir été véritablement prélevé du facteur VIII et facteur de Willebrand lors de la visite initiale.

D'autres limites sont à souligner : le nombre de sujet nécessaire, arbitrairement fixé à 1000 patients devant l'absence de consensus, n'a pas été atteint. Pour cause, un nombre non négligeable de patients avait dû être retiré de la base de données en raison d'une PCR négative ou d'un autre diagnostic posé.

Cependant, le nombre de sujet était suffisant pour réaliser des analyses multivariées. De plus, les variables sont pertinentes et disponibles rapidement en routine. Par ailleurs, chaque dossier a été vérifié médicalement quant à l'aggravation ou non vers les soins intensifs.

Cette cohorte permet donc de mettre en évidence les facteurs cliniques et biologiques associés à une aggravation secondaire vers les soins intensifs. Il serait intéressant de poursuivre les analyses vers l'élaboration d'un score ou d'un arbre

décisionnel permettant au praticien des urgences d'orienter efficacement le patient vers les soins intensifs, ou au contraire d'adresser un patient à faible risque d'aggravation vers son domicile, sans sur-risque.

CONCLUSION

Notre cohorte montrait que le sexe masculin, le terrain cardiovasculaire, le diabète, un âge avancé, l'élévation de la concentration de fibrinogène, de CRP, de D-dimère et de troponines, augmentaient significativement le risque de transfert en service de soins intensifs dans les suites du diagnostic de COVID-19. Ces éléments, disponibles rapidement dès la consultation aux urgences, peuvent alerter le praticien sur l'orientation privilégiée du patient après consultation aux urgences, ainsi que sur la surveillance adéquate, et ce, afin de permettre au patient une entrée en soins intensifs la plus précoce, et la plus adaptée possible.

L'élaboration d'un score prédictif du risque d'aggravation du patient, à partir de ces facteurs, serait intéressant notamment pour orienter vers le domicile les patients à risque faible de dégradation.

ANNEXES

Annexe 1 : Score NEWS (National Early Warning Score)

Variable	3	2	1	0	1	2	3
Fréquence respiratoire (cpm)	≤ 8		9 – 11	12 – 20		21 – 24	≥ 25
Saturation en oxygène (%)	≤ 91	92 – 93	94 – 95	≥ 96			
Supplémentation en oxygène		Yes		Non			
Température (°C)	≤ 35		35,1 – 36,0	36,1 – 38,0	38,1 – 39,0	≥ 39,1	
Pression artérielle systolique (mmHg)	≤ 90	91 – 100	101 – 110	111 – 219			≥ 220
Fréquence cardiaque (bpm)	≤ 40		41 – 50	51 – 90	91 – 110	111 – 130	≥ 131
Conscience				Conscient			Grognement, inconscient

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. World Health Organization (page consultée le 23 février 2021). COVID-19 – Chronologie de l'action de l'OMS [en ligne]. <https://www.who.int/fr/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
2. Santé Publique France. (page consultée le 23 février 2021) COVID-19 : point épidémiologique du 31 décembre 2020 [en ligne]. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-31-decembre-2020>
3. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 1 mars 2020;579(7798):270-3.
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
5. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med*. 3 juin 2020;173(5):362-7.
6. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 - COVID-NET, 14 States, March 1-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 17 avr 2020;69(15):458-64.
7. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLoS One* 10 juill 2020 ; 15(7):e0235653
8. Ranzani OT, Bastos LSL, Gelli JGM, Marchesi JF, Baião F, Hamacher S, et al. Characterisation of the first 250 000 hospital admissions for COVID-19 in Brazil: a retrospective analysis of nationwide data. *The Lancet Respiratory Medicine* Avril 2021; 9(4):407-418
9. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 1 mai 2020;39(5):405-7.
10. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-9.
11. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(14):5168.

12. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 1 mars 2020;8(3):267-76.
13. Zhou W, Liu Y, Tian D, Wang C, Wang S, Cheng J, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 21 févr 2020;5(1):1-3.
14. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, et al. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal Transduct Target Ther*. 28 avr 2020;5(1):1-3.
15. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
16. Yang J-W, Yang L, Luo R-G, Xu J-F. Corticosteroid administration for viral pneumonia: COVID-19 and beyond. *Clin Microbiol Infect*. 1 sept 2020;26(9):1171-7.
17. Pokeerbux MR, Yelnik CM, Faure E, Drumez E, Bruandet A, Labreuche J, et al. National early warning score to predict intensive care unit transfer and mortality in COVID-19 in a French cohort. *Int J Clin Pract*. 2021;75(6):e14121.
18. Yang J, Tian C, Chen Y, Zhu C, Chi H, Li J. Obesity aggravates COVID-19: An updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(5):2662-74.
19. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine*. 1 janv 2021;71(1):3-8.
20. Usman MS, Siddiqi TJ, Khan MS, Patel UK, Shahid I, Ahmed J, et al. Is there a smoker's paradox in COVID-19? *BMJ Evidence-Based Medicine*. 11 août 2020; bmjebm-2020-111492
21. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med*. 1 août 2020;15(5):845-52.
22. Miyara M, Tubach F, Pourcher V, Morelot-Panzini C, Pernet J, Haroche J, et al. Low incidence of daily active tobacco smoking in patients with symptomatic COVID-19. *Qeios* [Internet]. 21 avr 2020 [cité 2 août 2021]; Disponible sur: <https://www.queios.com/read/WPP19W.3>
23. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature*. 23 janv 2003;421(6921):384-8.
24. Åkerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, Leijon M, Lundkvist Å, Mirazimi A. Nitric Oxide Inhibits the Replication Cycle of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Virol*. 1 févr 2005;79(3):1966-9.

25. Killerby ME. Characteristics Associated with Hospitalization Among Patients with COVID-19 — Metropolitan Atlanta, Georgia, March–April 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 26 Jun 2020; 69(25):790-794
26. Leung JM, Sin DD. Smoking, ACE-2 and COVID-19: ongoing controversies. *Eur Respir J [Internet]*. 1 juill 2020 [cité 3 août 2021];56(1). Disponible sur: <https://erj.ersjournals.com/content/56/1/2001759>
27. Olloquequi J. COVID-19 Susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(10):e13382.
28. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. *European Respiratory Journal.* 24 déc 2020; 56(6):2002808.
29. Dai X. ABO blood group predisposes to COVID-19 severity and cardiovascular diseases. *Eur J Prev Cardiol.* 1 sept 2020;27(13):1436-7.
30. Gérard C, Maggipinto G, Minon J-M. COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint. *Br J Haematol.* 2020;190(2):e93-4.
31. Zhao J, Yang Y, Huang H, Li D, Gu D, Lu X, et al. Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *medRxiv.* 27 mars 2020;2020.03.11.20031096.
32. Ray JG, Schull MJ, Vermeulen MJ, Park AL. Association Between ABO and Rh Blood Groups and SARS-CoV-2 Infection or Severe COVID-19 Illness. *Ann Intern Med.* 16 mars 2021;174(3):308-15.
33. Latz CA, DeCarlo C, Boitano L, Png CYM, Patell R, Conrad MF, et al. Blood type and outcomes in patients with COVID-19. *Ann Hematol.* 1 sept 2020;99(9):2113-8.
34. Schetz M, De Jong A, Deane AM, Druml W, Hemelaar P, Pelosi P, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med.* 1 juin 2019;45(6):757-69.
35. Nie W, Zhang Y, Jee SH, Jung KJ, Li B, Xiu Q. Obesity survival paradox in pneumonia: a meta-analysis. *BMC Med.* 10 avr 2014;12(1):61.
36. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog.* 1 janv 2021;150:104673.
37. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1 mai 2020;63(3):390-1.
38. Imazio M, Klingel K, Kindermann I, Brucato A, Rosa FGD, Adler Y, et al. COVID-19 pandemic and troponin: indirect myocardial injury, myocardial inflammation or myocarditis? *Heart.* 1 août 2020;106(15):1127-31.

39. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell*. 14 mai 2020;181(4):905-913.e7.
40. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, Goor H van. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
41. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang C-H, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 1 août 2020;7(8):e575-82.
42. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. déc 2020;314:58-62.
43. Minno AD, Ambrosino P, Calcaterra I, Minno MNDD. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. oct 2020;46(07):763-71.
44. Giordano NJ, Jansson PS, Young MN, Hagan KA, Kabrhel C. Epidemiology, Pathophysiology, Stratification, and Natural History of Pulmonary Embolism. *Tech Vasc Interv Radiol*. 1 sept 2017;20(3):135-40.
45. Santé Publique France (page consultée le 4 août 2021). Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde. <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
46. Service Public (page consultée le 5 août 2021) Tests PCR : plus besoin d'une ordonnance pour en bénéficier et être remboursé [en ligne]. <https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14195>
47. LegiFrance (page consultée le 5 août 2021) Arrêté du 24 juillet 2020 modifiant l'arrêté du 10 juillet 2020 prescrivant les mesures générales nécessaires pour faire face à l'épidémie de covid-19 dans les territoires sortis de l'état d'urgence sanitaire et dans ceux où il a été prorogé - [en ligne]. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042148309?r=10ULbZLMlh>
48. RECOVERY Collaborative Group et al. "Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19." *The New England journal of medicine* 25 février 2021; vol. 384,8: 693-704.
49. Haut Conseil de Santé Publique (page consultée le 4 août 2021). Utilisation de la dexaméthasone et d'autres corticoïdes dans le Covid-19 [en ligne] <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=935>

AUTEUR : Nom : Duhautois **Prénom :** Victor

Date de soutenance : 30 septembre 2021

Titre de la thèse : Marqueurs cliniques et biologiques d'aggravation secondaire chez le patient diagnostiqué COVID-19 aux urgences du CHRU de Lille.

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Réanimation – Urgences – Hématologie et hémostase

DES + spécialité : Anesthésie-réanimation

Mots-clés : SARS-CoV2 – COVID-19 – Aggravation – Maladie thromboembolique

Résumé :

Objectif : Le SARS-CoV2 est responsable d'une maladie, la COVID-19, suivant un modèle stéréotypé d'aggravation secondaire environ 10 jours après les premiers symptômes. L'objectif est de rechercher les facteurs prédictifs d'aggravation vers les soins intensifs, disponibles en routine aux urgences. Les objectifs secondaires sont d'étudier ces mêmes facteurs sur la mortalité et les événements thromboemboliques, tout en comparant l'ensemble de ces variables entre la première et la deuxième vague.

Méthodologie : Etude de cohorte, prospective, observationnelle, monocentrique, étudiant 401 patients ayant consulté aux urgences du CHRU de Lille, du 26 mars 2020 au 1^{er} novembre 2020. On réalise l'inclusion des patients à J0 (la consultation aux urgences), ainsi que la relève des données cliniques, et le prélèvement des données biologiques. A J30, les patients sont rappelés pour collecter la présence d'une aggravation vers les soins intensifs, un décès, ou un événement thromboembolique.

Résultats : Sur 401 patients inclus, les facteurs associés à l'aggravation secondaire étaient : le sexe masculin, l'âge, l'antécédent cardiovasculaire, le diabète, des concentrations de fibrinogène, de CRP, de D-dimères, de troponines et de facteur de Willebrand élevées. En analyse multivariée, le sexe féminin présentait un OR à 0,38 (IC95% : 0,19 – 0,77 ; p = 0,007), les maladies cardiovasculaires un OR à 4,2 (IC95% : 2,1 – 8,2 ; p < 0,0001), le rhésus positif un OR à 0,35 (IC95% : 0,12 – 0,97 ; p = 0,043) et la CRP un OR à 1,6 (IC95% : 1,1 – 2,2 ; p = 0,012). Concernant la mortalité en analyse multivariée, les facteurs de risque étaient l'âge, les antécédents cardiovasculaires et respiratoires, et les troponines élevées ; les facteurs protecteurs étaient l'IMC et le rhésus positif.

Conclusion : Les facteurs clinico-biologique identifiés dans cette cohorte pourraient aider à l'orientation initiale des patients aux urgences soit en motivant un transfert vers les soins critique, soit une sortie en ambulatoire.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER

Assesseurs : Madame le Professeur Sophie SUSEN

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Madame le Docteur Leslie CHARBONNIER-DINNER

Directeur de thèse : Madame le Docteur Delphine GARRIGUE-HUET