

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs prédictifs d'intubation chez les patients hospitalisés en  
réanimation pour une pneumonie à SARS-CoV2**

Présentée et soutenue publiquement le 20/10/2021 à 14h  
au Pôle Formation  
par **Constance BAYON**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Saad NSEIR**

**Monsieur le Docteur Geoffrey LEDOUX**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Erika PARMENTIER-DECRUCQ**

---

# Table des matières

<b>ABREVIATIONS UTILISEES .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>4</b>
FORMES GRAVES ET FORMES CRITIQUES : EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE .....	4
RECOURS A LA VENTILATION MECANIQUE : ETAT DES LIEUX .....	8
<b>MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>10</b>
OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	10
POPULATION .....	11
RECUEIL ET ANALYSES DES DONNEES.....	11
ÉTHIQUE .....	14
<b>RESULTATS.....</b>	<b>15</b>
CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET ANTECEDENTS .....	16
GRAVITE A L'ADMISSION ET EVOLUTION DE LA PATHOLOGIE .....	18
PRISE EN CHARGE DANS LES PREMIERES 48H D'HOSPITALISATION EN REANIMATION .....	19
PARAMETRES DANS LES 24H SUIVANT L'ENTREE EN REANIMATION .....	20
ANALYSE MULTIVARIEE .....	22
CRITERES SECONDAIRES .....	24
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>26</b>
POPULATION DE NOTRE ETUDE ET POPULATION DECRITE DANS LA LITTERATURE .....	26
SCORES DE GRAVITE DANS LE COVID 19 .....	27
METHODES D'OXYGENATION .....	28
CORTICOTHERAPIE ET RISQUE INFECTIEUX.....	29
L'ATTEINTE SCANOGRAPHIQUE, UN INDICATEUR CLE .....	30
INDICATEURS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES A L'ENTREE .....	30
PREDIRE LE RECOURS A LA VENTILATION MECANIQUE .....	32
INDICATEURS RECUEILLIS A J2 DE PRISE EN CHARGE .....	33
ÉVOLUTION CHEZ LES PATIENTS INTUBES .....	33
FORCES ET LIMITES DE NOTRE ETUDE .....	35
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>36</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>37</b>
ANNEXE 1 : SCORE SOFA ( <i>SEPSIS-RELATED ORGAN FAILURE ASSESSMENT</i> ).....	37
ANNEXE 2 : SCORE IGS2 ( <i>INDEX DE GRAVITE SIMPLIFIE 2</i> ) .....	38
<b>REFERENCES .....</b>	<b>39</b>

## Abréviations utilisées

ARA2	Antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
COVID 19	<i>Coronavirus disease 2019</i>
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
DV	Décubitus ventral
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>
FiO <sub>2</sub>	Fraction inspirée en oxygène
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IGS2	Index de gravité simplifié 2
IMC	Indice de masse corporelle
NO	Monoxyde d'azote
ONHD	Oxygénothérapie nasale à haut débit
PID	Pneumopathie interstitielle diffuse
P/F	Rapport PaO <sub>2</sub> (pression partielle artérielle en oxygène) / FiO <sub>2</sub>
SARS-CoV2	<i>Severe acute respiratory syndrome due to coronavirus 2</i>
SOFA	<i>Sepsis-related organ failure assessment</i>
SRAA	Système rénine-angiotensine-aldostérone
VNI	Ventilation non invasive

# Introduction

## Formes graves et formes critiques : épidémiologie et facteurs de risque

Depuis son apparition en décembre 2019 à Wuhan, la pandémie de COVID 19 causée par le virus SARS-CoV2 a touché plus de 232 millions de personnes, et a été responsable de plus de 4,7 millions de décès (1). Identifier les facteurs prédictifs d'évolution vers une forme grave est rapidement devenu un enjeu majeur dans la prise en charge des patients, mais également pour la gestion des ressources dans des services hospitaliers en tension.

Plusieurs études se sont attachées à décrire les facteurs de risque d'évolution vers des formes sévères – nécessitant une hospitalisation – et des formes critiques – nécessitant un transfert en réanimation. Les principaux facteurs de risque d'évolution vers une forme sévère décrits dans la littérature coexistent fréquemment du fait d'un terrain commun (2,3). Ils sont rapportés dans le **tableau 1**.

<b>Facteur de risque</b>	<b>Mécanismes principaux évoqués dans la littérature</b>
<b>Sexe masculin</b>	Immunité humorale différente Habitudes de vie favorisant d'autres comorbidités (4)
<b>Ethnie</b>	Disparité d'accès aux soins, polymorphisme génétique et régulation de l'immunité (5)
<b>Âge avancé</b>	Comorbidités plus nombreuses (2) Réponse immunitaire atténuée avec l'âge, majorant la charge virale et causant une augmentation compensatrice de la cascade inflammatoire (orage cytokinique) (6) Charge virale plus élevée (7)
<b>Hypertension</b>	Déséquilibre du SRAA favorisant l'entrée du virus dans la cellule (8–10) Climat pro-inflammatoire associé à l'hypertension et aux atteintes d'organes (remodelage cardiaque, dysfonction endothéliale liée au stress oxydatif) (9,11,12)
<b>Traitement par IEC ou ARA2</b>	Utilisation des récepteurs de l'angiotensine II comme porte d'entrée du virus vers le milieu intracellulaire (8–10) Inhibition des voies de signalisation anti-inflammatoires du SRAA (9,10)
<b>Diabète</b>	Immunodépression cellulaire et humorale (13) Diminution de la clairance virale (14) État pro-inflammatoire et dysfonction endothéliale (3)
<b>Obésité</b>	Effet pro-inflammatoire du tissu adipeux via une infiltration par les macrophages, la production d'adipokines et cytokines (15) Majoration du risque thrombotique et de l'endothéliopathie (12,15)
<b>BPCO</b>	Augmentation de l'expression bronchique du récepteur de l'angiotensine II (16)
<b>Pneumopathie interstitielle diffuse (PID)</b>	Exacerbations de PID déclenchées par l'infection virale (17) et altérations majeures de l'hématose en raison de l'état pulmonaire sous-jacent (18)
<b>Cirrhose</b>	Dysfonction immunitaire (19) Décompensation de la cirrhose induite par l'infection (20)
<b>Insuffisance rénale</b>	Prévalence élevée de comorbidités (2) Immunodépression humorale liée à l'insuffisance rénale terminale, dénutrition sous-jacente fréquente (21)
<b>Cancer</b>	Immunodépression liée au cancer et aux traitements, dysrégulation du SRAA, climat pro-inflammatoire (22)
<b>Grossesse</b>	Modifications immunitaires et respiratoires, expression accrue du récepteur à l'angiotensine 2 au début de la grossesse en raison de l'immaturation placentaire (2)
<b>Immuno-dépression</b>	Baisse de la clairance virale, déficit en IFN1 et NFkB, défaut de régulation de la réponse immunitaire innée (2)

**Tableau 1 : Principaux facteurs démographiques prédictifs d'évolution vers une forme grave de COVID-19 et rationnel évoqué dans la littérature**

*SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone ; IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion ; ARA2 : antagoniste du récepteur de l'angiotensine 2 ; BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; IFN1 : interferon1 ; NFkB : Nuclear-factor kappa B*

Des aspects cliniques sont également décrits comme prédictifs d'une évolution défavorable : la présence d'une fièvre à la phase initiale est associée à une hospitalisation. En revanche, elle ne semble pas discriminante pour prédire l'évolution des patients hospitalisés vers une forme grave (23). Une dyspnée à la phase initiale est associée à l'évolution vers une forme nécessitant l'hospitalisation (2) et les signes digestifs sont également associés à l'évolution vers une forme sévère.

Néanmoins, les critères cliniques permettant au clinicien d'évaluer l'évolution des patients sont aspécifiques, et peu nombreux. Dans une étude rétrospective multicentrique de Carmichael et coll (23) cherchant à établir un modèle prévisionnel d'intubation dans les premières 48 heures de prise en charge hospitalière, les caractéristiques cliniques comme la polypnée, la fièvre, l'altération de l'état général et les douleurs n'étaient pas significativement associées à un recours à la ventilation mécanique. Seule l'hypoxie initiale était prédictive d'une intubation dans les 48h.

Pourtant, de nombreux patients présentant une hypoxie initiale présentent peu de signes de détresse respiratoire, dite « *silent hypoxemia* » (24) et pourront bénéficier d'un support non invasif par oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD), *Continuous positive airway pressure* (CPAP) ou ventilation non invasive (VNI), sans nécessité d'être intubés.

La « tempête inflammatoire », évoquée comme l'un des mécanismes à l'origine des formes graves de COVID 19, ouvre la porte à des marqueurs biologiques dans l'évaluation de la gravité. Plusieurs marqueurs biologiques semblent orienter vers une infection sévère (**tableau 2**) mais ils sont pour la plupart décevants pour prédire le recours à l'intubation. Parmi tous les marqueurs biologiques identifiés, seuls

l'hyperleucocytose, l'augmentation des polynucléaires neutrophiles (PNN), le taux de lactate deshydrogénase (LDH), la protéine C réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT) ont été décrits dans certaines cohortes comme associés à un taux d'intubation plus élevé (25).

<b>Facteur de risque</b>	<b>Mécanismes évoqués dans la littérature</b>
<b>Hyperleucocytose</b>	Prolifération des PNN liée à l'orage cytokinique, démargination liée aux corticoïdes (26)
<b>Lymphopénie</b>	Atteinte virale directe des lymphocytes et du tissu lymphatique, apoptose des lymphocytes liée à l'inflammation importante, inhibition de la fonction lymphocytaire par l'acidose lactique (27)
<b>Élévation des d-dimères</b>	Marqueur de coagulation intravasculaire et témoin de la dysfonction endothéliale, ainsi que d'un risque thrombotique élevé (11)
<b>Thrombopénie</b>	Dysfonction endothéliale entraînant une activation plaquettaire intravasculaire (11)
<b>Élévation des LDH</b>	Pourrait être un témoin du dommage tissulaire
<b>Cytolyse hépatique (ASAT et ALAT)</b>	Atteinte hépatique virale directe, ischémie hépatique liée au choc ou d'origine thrombotique, médicaments associés (28)
<b>Hypertroponinémie</b>	Myocardite virale, ischémie, retentissement de l'hypoxie (2)
<b>Élévation de la CRP</b>	Témoin de l'activation de la cascade inflammatoire et de l'orage cytokinique, corrélé aux taux d'IL6 (29,30)
<b>Hyperferritinémie</b>	Témoin précoce de l'orage cytokinique (6,30)

**Tableau 2** : Principaux facteurs biologiques utilisés en routine clinique associés aux formes graves de COVID et rationnel évoqué dans la littérature

## **Recours à la ventilation mécanique : état des lieux**

À la phase initiale de l'épidémie, le recours à la ventilation mécanique invasive était très large, principalement afin de réduire l'aérosolisation des particules virales. À mesure que l'épidémie a progressé, la tension sur les services de réanimation et les respirateurs a nécessité de réévaluer cette approche et de cibler avec plus de précision les patients à intuber, en les différenciant des patients graves qui pourraient être stabilisés au moyen de techniques d'oxygénation et de ventilation non invasives.

Le recours à la ventilation mécanique est généralement proposé après échec des stratégies non invasives, afin d'épargner au maximum les complications de la ventilation prolongée (infections, neuromyopathie de réanimation). Dans le même temps, des efforts respiratoires importants risquent de créer des lésions induites par une augmentation des contraintes appliquées au parenchyme pulmonaire au cours du cycle respiratoire (31) :

- le *stress* (ou tension) reflète la pression trans-pulmonaire télé-inspiratoire (32). C'est la différence entre la pression alvéolaire et la pression pleurale. Des efforts inspiratoires vigoureux, en générant une pression intra-pleurale très négative, majorent cette tension pulmonaire ;
- le *strain* (ou déformation) représente l'augmentation du volume pulmonaire au-delà de la capacité résiduelle fonctionnelle. Stimulés par l'hypoxie, les centres respiratoires (notamment les chémorécepteurs médullaires) favorisent l'augmentation du volume courant (33,34), alors même que la perception désagréable de la dyspnée semble en partie inhibée dans la COVID 19, avec différents mécanismes évoqués (neurotoxicité des médiateurs inflammatoires, atteinte directe des cortex limbique et insulaire) (24).

L'augmentation du *stress* et le *strain* imposés au tissu pulmonaire augmenterait l'inflammation locale (mécanotransduction) et les variations respiratoires du retour veineux pourraient majorer l'œdème pulmonaire (31). Ces lésions, contribuant à l'aggravation des lésions pulmonaires, sont regroupées sous la notion de *patient self induced lung injury* (P-SILI).

Le timing exact du recours à la ventilation mécanique reste donc un sujet très controversé, car même si des données physiopathologiques tendent à justifier un recours plus précoce à la ventilation mécanique, il n'existe à ce jour pas d'étude montrant une surmortalité chez les patients intubés tardivement par rapport aux patients intubés précocement (35). Une place importante est donc laissée à l'appréciation du clinicien pour déterminer le moment de l'intubation (36).

Notre étude vise à préciser les caractéristiques cliniques et paracliniques des patients à la phase initiale de leur hospitalisation en réanimation, prédictives d'un recours à la ventilation invasive. Secondairement, nous avons analysé l'évolution des patients intubés afin de comparer la gravité et l'évolution entre les patients intubés précocement et tardivement.

## **Matériel et Méthodes**

Nous avons mené une étude rétrospective monocentrique au sein du pôle de Médecine Intensive et Réanimation du CHRU de Lille entre le 1<sup>er</sup> août 2020 et le 31 janvier 2021.

### **Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude était de rechercher une association entre les données démographiques, cliniques, biologiques et scanographiques recueillies à l'admission en réanimation, et le recours à la ventilation mécanique.

Les objectifs secondaires étaient de :

- rechercher une association entre les données cliniques et biologiques recueillies entre la 48<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure d'admission en réanimation, et le recours à la ventilation mécanique
- comparer entre les patients intubés précocement (à moins de 48h de prise en charge en réanimation) et les patients intubés tardivement :
  - la durée de séjour en réanimation
  - le nombre de jours sans ventilation mécanique durant le séjour en réanimation
  - la mortalité
  - le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> à 24h et 48h de ventilation
  - la compliance pulmonaire à 24h et 48h de ventilation
  - le recours au décubitus ventral (DV), au monoxyde d'azote (NO) et à l'Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)

## **Population**

L'étude portait sur les patients hospitalisés en réanimation au CHRU de Lille entre aout 2020 et janvier 2021 pour une infection à SARS-CoV2 symptomatique sur le plan respiratoire.

Étaient exclus de l'analyse :

- patients mineurs ou majeurs faisant l'objet d'une mesure de protection juridique
- patient ou sa personne de confiance ayant exprimé son opposition à la collecte de données dans le cadre de la recherche
- les patients décédés ou sortis de réanimation dans les 48h suivant leur admission
- les patients transférés depuis un autre service de réanimation ou soins intensifs, en raison de l'absence de données disponibles concernant leur admission dans le service d'amont
- les patients faisant l'objet d'une limitation thérapeutique concernant l'intubation, posée dans les 48h suivant leur arrivée en réanimation ;
- les patients dont la PCR COVID était positive mais dont le motif d'admission n'était pas une pneumonie virale à SARS-CoV2 (portage asymptomatique)
- les femmes enceintes ou allaitantes.

## **Recueil et analyses des données**

Les données étaient recueillies de façon rétrospective après examen du dossier informatisé des patients (logiciel ICCA). Elles étaient consignées de façon anonyme.

Les variables recueillies étaient les suivantes :

- données démographiques : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), ethnie

- antécédents : BPCO, asthme, syndrome d'apnée du sommeil (SAS), insuffisance respiratoire nécessitant une oxygénothérapie de longue durée (OLD), autres antécédents respiratoires (dont le type était recueilli), hypertension artérielle (HTA), fibrillation atriale (FA), cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, diabète, insuffisance rénale chronique non dialysée ou dialysée au long cours, immunodépression (la cause était alors recueillie)
- caractéristiques de l'infection à SARS-CoV2 : dates de début des symptômes, d'hospitalisation, d'admission en réanimation
- les scores de gravité à l'admission : *Sepsis-related organ failure assessment* (SOFA ; **annexe 1**) et Index de gravité simplifié 2 (IGS2 ; **annexe 2**)
- les paramètres de surveillance clinique le jour de l'entrée, puis entre la 48<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure d'hospitalisation : température (la plus élevée sur les 24h), fréquence respiratoire (FR) moyenne sur les 24h, saturation pulsée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) la plus basse durant les 24h, fraction inspirée en oxygène (FiO<sub>2</sub>) maximale
- le(s) mode(s) d'administration de l'oxygène pendant les premières 48h de l'hospitalisation en réanimation (lunettes simples à oxygène, ONHD, CPAP, VNI)
- la prise en charge médicamenteuse dans les premières 48h d'hospitalisation en réanimation : corticothérapie (à faible ou à forte dose, définie par une dose équivalente à < 1 mg/kg ou > 1 mg/kg de Prednisone), anticoagulation (isocoagulante ou hypocoagulante), antibiothérapie
- les caractéristiques du premier scanner effectué : pourcentage d'atteinte, type d'atteinte (verre dépoli, condensations, atélectasies gravitationnelles) et présence d'une embolie pulmonaire

- données biologiques le jour de l'entrée, puis entre la 48<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure d'hospitalisation : lactatémie, taux de lymphocytes, numération plaquettaire, CRP, PCT, LDH, ferritinémie, D-dimères
- le recours à la ventilation invasive (précoce, définie par une intubation dans les premières 48h de prise en charge, ou tardive)
- l'existence d'une infection pulmonaire surajoutée (suspectée ou documentée) avant recours à la ventilation mécanique pour les patients intubés
- le devenir du patient (sortie de réanimation ou décès)
- la durée du séjour en réanimation
- pour les patients intubés :
  - o la compliance pulmonaire (à 24h et 48h de ventilation)
  - o le rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (avant intubation, à 24h et à 48h de l'intubation)
  - o le recours à des thérapeutiques adjuvantes ou de sauvetage (NO, DV, ECMO)

Les résultats sont exprimés en médiane avec les 25<sup>e</sup> et 75<sup>e</sup> percentiles pour les variables quantitatives, car la majorité des variables étaient à distribution non normale. La distribution des variables quantitatives a été testée par le test de normalité de Kolmogorov-Smirnov. Pour les variables quantitatives, les groupes ont été comparés en utilisant le test de Mann Whitney. Les résultats sont exprimés en nombre absolu et pourcentage pour les variables qualitatives. Les variables qualitatives ont été comparées en utilisant le test Khi 2 de Pearson ou le test exact de Fisher. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative. Les variables avec une différence statistiquement significative pour un p<0,1 en analyse univariée ont été ensuite testées en analyse multivariée selon une régression logistique par méthode

descendante de Wald (dite pas à pas). Un score prédictif a été dégagé à partir des variables significatives dans l'analyse multivariée, et a été calculé pour les patients pour qui les variables considérées étaient toutes disponibles (109/114). Les résultats ont été reportés sous forme d'une courbe ROC visant à évaluer la sensibilité et la spécificité de ce score pour prédire à l'admission un recours à l'intubation. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant le logiciel SPSS (version 22.0 ; SPSS, Chicago, IL).

### **Éthique**

Les patients hospitalisés dans le pôle de réanimation reçoivent à titre systématique une note d'information précisant que les données consignées dans le dossier peuvent être utilisées dans le cadre d'un protocole de recherche, et peuvent s'y opposer à tout moment. Aucune information complémentaire n'a été délivrée au vu du caractère rétrospectif de l'étude. Le recueil de données a été enregistré auprès du Comité de Protection des Personnes sous forme d'étude ancillaire de l'étude PREDICT, sous le numéro ID-RCB 2020-A00763-36.

## Résultats

Parmi les 214 patients admis en réanimation au CHRU de Lille avec une PCR SARS-CoV2 nasale ou trachéale positive entre août 2020 et janvier 2021, 114 ont été inclus (Fig. 1).

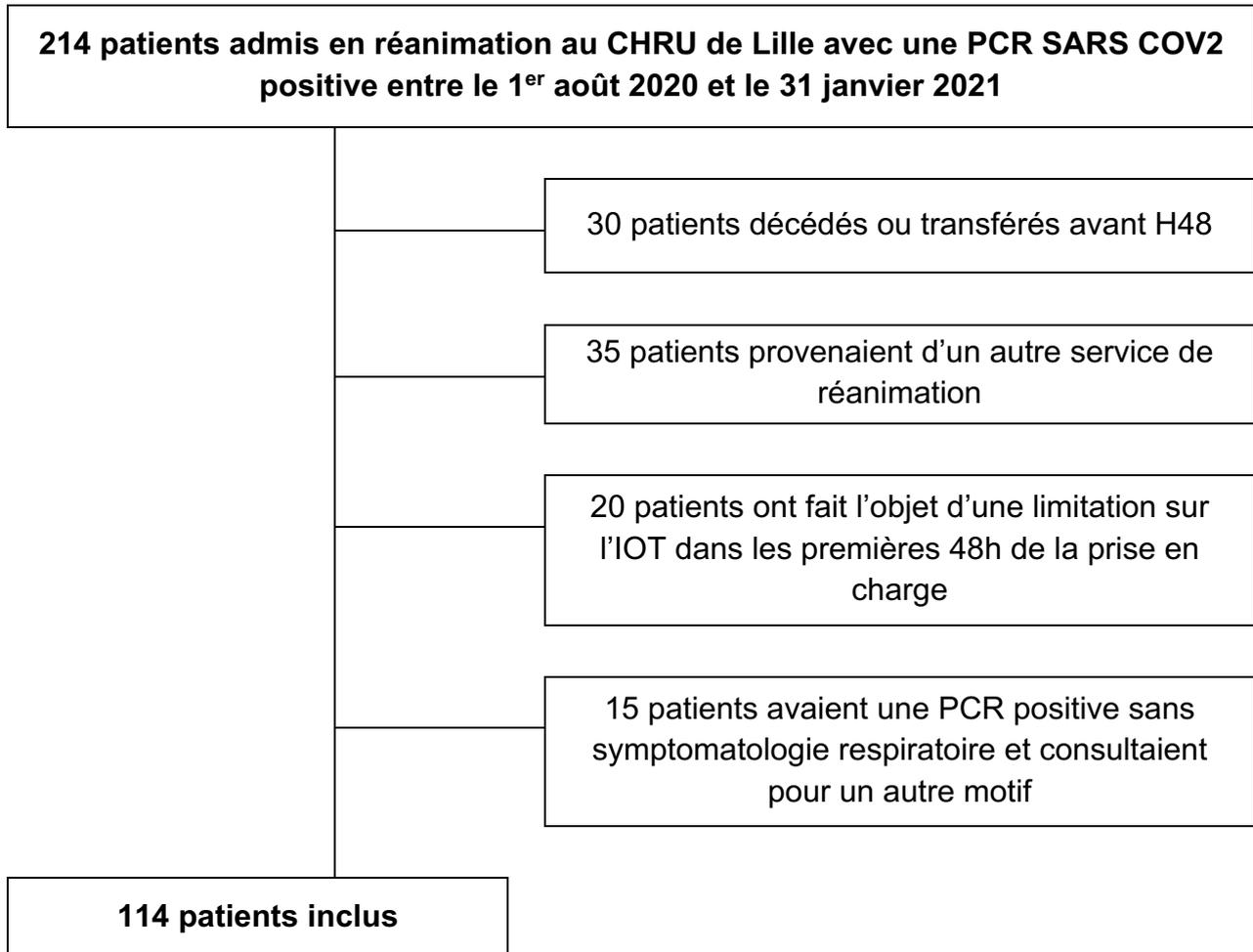


Figure 1 : Flow chart

## Caractéristiques démographiques et antécédents

	<b>Population totale n = 114</b>	<b>Patients non intubés n = 74 (65%)</b>	<b>Patients intubés n = 40 (35%)</b>	<b>p</b>
<b>Âge</b>	66 [58 ; 71]	66,5 [56 ; 73]	65 [58 ; 69]	0,8
<b>Sexe</b>				
Masculin	87 (76%)	54 (73%)	33 (83%)	0,3
Féminin	27 (23%)	20 (27%)	7 (17%)	
<b>IMC</b>	29,5 [25 ; 34]	29,1 [25 ; 34]	30,1 [26 ; 34]	0,7
<b>Ethnie</b>				
Caucasienne	85 (75%)	54 (73%)	31 (78%)	0,6
Autre ou non connue	29 (25%)	20 (27%)	9 (22%)	
<b>Tableau 3 : Données démographiques</b>				
<i>Les variables quantitatives sont exprimées en médianes et en interquartiles</i>				
<i>IMC : Indice de masse corporelle</i>				

Les caractéristiques démographiques sont reportées dans le **tableau 3**. On ne notait pas de différence d'âge, de sexe ou d'ethnie entre les patients intubés et les patients non intubés.

	<b>Population totale n = 114</b>	<b>Patients non intubés n = 74 (65%)</b>	<b>Patients intubés n = 40 (35%)</b>	<b>p</b>
<b>Antécédents respiratoires</b>				
<b>BPCO</b>	12 (11%)	7 (9%)	5 (13%)	0,6
<b>Asthme</b>	7 (6%)	3 (4%)	4 (10%)	0,2
<b>SAOS</b>	24 (21%)	19 (26%)	5 (13%)	0,10
<b>Oxygénothérapie au long cours</b>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0,5
<b>Autre</b>	20 (18%)	14 (19%)	6 (15%)	0,6
<b>Antécédents et facteurs de risque cardiovasculaire</b>				
<b>HTA</b>	66 (58%)	45 (61%)	21 (53%)	0,4
<b>FA</b>	15 (13%)	9 (12%)	6 (15%)	0,7
<b>Cardiopathie ischémique</b>	14 (12%)	7 (10%)	7 (18%)	0,2
<b>Insuffisance cardiaque</b>	11 (10%)	8 (11%)	3 (8%)	0,6
<b>Diabète</b>	39 (34%)	24 (32%)	15 (38%)	0,6
<b>Insuffisance rénale</b>				
- <b>Non dialysée</b>	14 (12%)	7 (10%)	7 (18%)	0,2
- <b>Dialysée</b>	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)	0,5
<b>Immunodépression constitutionnelle ou acquise</b>				
<b>Immunodéprimés</b>	23 (20%)	12 (16%)	11 (28%)	0,15
<b>Autres</b>				
<b>IMC &gt; 25</b>	97 (85%)	63 (85%)	34 (85%)	1
<b>IMC &gt; 30</b>	54 (48%)	34 (46%)	20 (50%)	0,7
<b>Aucune comorbidité</b>	9 (9%)	5 (7%)	4 (10%)	0,5

#### **Tableau 4 : Antécédents et comorbidités**

*Les données qualitatives sont exprimées en effectif (%)*

*BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive ; SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil ; OLD : Oxygénothérapie de longue durée ; HTA : Hypertension artérielle ; FA : Fibrillation atriale ; IMC : Indice de masse corporelle*

Notre population était principalement composée de patients porteurs de comorbidités, dominées par le surpoids (85% de notre effectif), l'hypertension artérielle (58%), le diabète (34%) et le syndrome d'apnée du sommeil (21%).

18% de notre population présentait des antécédents cardiorespiratoires autres, parmi lesquels : un patient porteur d'une greffe pulmonaire, 2 patients atteints de PID

fibrosante préexistante, 4 patients présentant des antécédents thromboemboliques, 2 patients porteurs d'une DDB, 3 patients aux antécédents de lobectomie et 1 patient atteint de drépanocytose multi-compiquée.

Très peu de patients ne présentaient aucune comorbidité : ils ne représentent que 8% de notre population.

### Gravité à l'admission et évolution de la pathologie

	<b>Population totale n = 114</b>	<b>Patients non intubés n = 74 (65%)</b>	<b>Patients intubés n = 40 (35%)</b>	<b>p</b>
<b>Délai entre le début des symptômes et l'admission en réanimation (jours)</b>	9 [7 ; 12]	9 [7 ; 12]	9 [6 ; 12]	0,5
<b>Délai entre le début des symptômes et l'admission à l'hôpital (jours)</b>	8 [5 ; 10]	8 [5 ; 10]	7 [4 ; 10]	0,6
<b>Délai entre l'admission à l'hôpital et l'admission en réanimation (jours)</b>	1 [0 ; 2]	1 [0 ; 2]	1 [0 ; 2]	0,8
<b>SOFA à l'admission</b>	2,5 [2 ; 3]	2 [2 ; 2]	3 [2 ; 3]	0,09
<b>IGS2</b>	36 [29 ; 42]	34 [28 ; 40]	44 [32 ; 53]	<b>0,003</b>

**Tableau 5 : Durée d'évolution et scores de gravité à l'admission**

*Les variables sont exprimées en médiane [interquartile]*

*SOFA : Sepsis-related organ failure assessment ; IGS2 : Index de gravité simplifié 2*

La durée d'évolution des symptômes et la durée d'hospitalisation préalable au moment de l'entrée en réanimation ne semblait pas influencer sur le recours à une intubation. Le score SOFA n'était pas significativement différent entre les deux groupes. L'IGS2 à l'admission en réanimation était significativement plus élevé chez les patients intubés.

## Prise en charge dans les premières 48h d'hospitalisation en réanimation

	Population totale n = 114	Patients non intubés n = 74 (65%)	Patients intubés n = 40 (35%)	p
<b>Mode d'administration de l'oxygène</b>				
<b>Lunettes</b>	31 (27%)	29 (94%)	2 (7%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>ONHD</b>	100 (89%)	66 (66%)	34 (34%)	0,5
<b>CPAP</b>	27 (24%)	20 (27%)	7 (10%)	0,3
<b>VNI</b>	57 (50%)	30 (41%)	27 (68%)	<b>0,006</b>
<b>Traitements médicamenteux</b>				
<b>Corticothérapie</b>				
- Faible dose	69/98 (70%)	48/63 (76%)	20/35 (57%)	<b>0,050</b>
- Forte dose	30/98 (30%)	15/63 (24%)	15/35 (43%)	
<b>Anticoagulation</b>				
- Isocoagulante	74 (65%)	48 (65%)	27 (68%)	0,8
- Hypocoagulante	40 (35%)	26 (35%)	13 (32%)	
<b>Antibiothérapie</b>	104 (91%)	67 (91%)	37 (93%)	0,5
<b>Surinfection pulmonaire avant intubation</b>				
<b>Absence d'infection</b>	76 (67%)	61 (82%)	15 (37%)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Infection (suspectée ou prouvée)</b>	38 (33%)	13 (18%)	25 (63%)	
<b>Détail :</b>				
- Suspectée	31	9	22	
- Documentée (bactérienne)	6	4	2	
- Documentée (fongique)	1	0	1	
<p><b>Tableau 6 : Prise en charge dans les premières 48h d'hospitalisation en réanimation</b>  <i>Les données qualitatives sont exprimées en effectif (%).</i>  <i>La corticothérapie « faible dose » est définie par une posologie journalière inférieure à 1 mg/kg d'équivalent de Prednisone. La corticothérapie « forte dose » est définie par une posologie journalière supérieure à 1 mg/kg d'équivalent de Prednisone</i>  <i>ONHD : Oxygénothérapie nasale à haut débit ; CPAP : Continuous positive airway pressure ; VNI : ventilation non invasive</i></p>				

Le recours à l'oxygénothérapie aux lunettes dans les premières 48h d'hospitalisation était associé à l'absence de recours à l'intubation, alors que l'utilisation d'une ventilation non invasive « non-CPAP » était associée à un sur-risque d'intubation.

Les patients qui recevaient une corticothérapie à forte dose étaient plus souvent intubés, et la présence d'une infection prouvée ou suspectée par le clinicien était significativement associée à une intubation.

	Population totale n = 114	Patients non intubés n = 74 (65%)	Patients intubés n = 40 (35%)	p
<b>Scanner au début de la prise en charge</b>	109 (96%)	71 (96%)	38 (95%)	
- <b>Injecté</b>	84 (74%)	55 (74%)	29 (73%)	
<b>Pourcentage d'atteinte</b>				
- <b>&lt; 25%</b>	20/109 (18%)	15/71 (21%)	5/38 (13%)	<b>0,009</b>
- <b>25-50%</b>	40/109 (37%)	28/71 (39%)	12/38 (32%)	
- <b>50-75%</b>	30/109 (28%)	22/71 (31%)	8/38 (21%)	
- <b>&gt; 75%</b>	19/109 (17%)	6/71 (8%)	13/38 (34%)	
<b>Type d'atteinte</b>				
<b>Verre dépoli</b>	104/109 (95%)	70/71 (99%)	34/38 (89%)	<b>0,030</b>
<b>Condensations</b>	70/109 (64%)	44/71 (62%)	26/38 (68%)	0,5
<b>Atélectasies gravitationnelles</b>	35/109 (32%)	19/71 (27%)	16/38 (42%)	0,10
<b>Embolie pulmonaire</b>	9/84 (11%)	7/55 (13%)	1/29 (3%)	0,2
<b>Tableau 7 : Atteinte scanographique initiale</b>				
<i>Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (% du nombre d'observations connues)</i>				

Le degré d'atteinte au scanner thoracique était significativement corrélé au recours à l'intubation. L'atteinte en verre dépoli, très fréquente chez nos patients, était rapportée chez une plus grande proportion de patients non intubés. L'embolie pulmonaire n'était pas associée à un recours à l'intubation, mais ce résultat est à confronter à la faible proportion de patients présentant une embolie pulmonaire sur le scanner initial dans notre étude.

### **Paramètres dans les 24h suivant l'entrée en réanimation**

On remarque que les paramètres cliniques tels que la SpO<sub>2</sub>, la FR et la FiO<sub>2</sub> la plus haute sur les premières 24h de l'hospitalisation sont significativement associés à un recours à l'intubation (**tableau 8**). En revanche, aucun des paramètres biologiques

communément utilisés comme marqueurs de gravité dans les infections à SARS-CoV2 – quand il est recueilli à l’admission en réanimation – n’apparaît comme associé à un recours plus fréquent à l’intubation.

	<b>Patients non intubés n = 74 (65%)</b>	<b>Patients intubés n = 40 (35%)</b>	<b>p</b>
<b>Paramètres cliniques</b>			
<b>Température</b> <i>(Valeur la plus haute)</i>	38,1 [37,3 ; 38,7]	38,1 [37,3 ; 39,1]	0,53
<b>Saturation pulsée en oxygène</b> <i>(Valeur la plus basse)</i>	91 [89 ; 93]	88 [87 ; 92]	<b>0,02</b>
<b>Fréquence respiratoire</b> <i>(Moyenne des valeurs recueillies)</i>	24,5 [23 ; 28]	28 [26 ; 31]	<b>&lt;0,001</b>
<b>FiO<sub>2</sub></b> <i>(Valeur maximale)</i>	50 [48 ; 70]	100 [60 ; 100]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Résultats biologiques</b>			
<b>Lactatémie (mmol/L)</b>	1,1 [0,8 ; 1,45]	1,2 [0,95 ; 1,85]	0,10
<b>Lymphocytes (giga/L)</b>	0,6 [0,4 ; 0,9]	0,5 [0,3 ; 0,8]	0,2
<b>Plaquettes (giga/L)</b>	232 [190 ; 297]	221 [184 ; 282]	0,3
<b>CRP (mg/L)</b>	104 [56 ; 175]	120 [64 ; 182]	0,4
<b>PCT (ng/mL)</b>	0,27 [0,14 ; 0,73]	0,43 [0,155 ; 1,41]	0,3
<b>LDH (UI/L)</b>	482 [375 ; 553]	514 [423 ; 633]	0,3
<b>Fibrinogène (g/L)</b>	7 [5,8 ; 7,9]	7 [5,7 ; 7,7]	0,8
<b>Ferritine (µg/L)</b>	1470 [775 ; 3282]	1357 [813 ; 2605]	0,6
<b>Ddimères (µg/L)</b>	1225 [650 ; 2150]	1300 [750 ; 2450]	0,7
<b>Tableau 8 : Paramètres cliniques et biologiques recueillis dans les premières 24h d’hospitalisation en réanimation</b>			
<i>Les variables sont exprimées en médiane [interquartile]</i>			

## Analyse multivariée

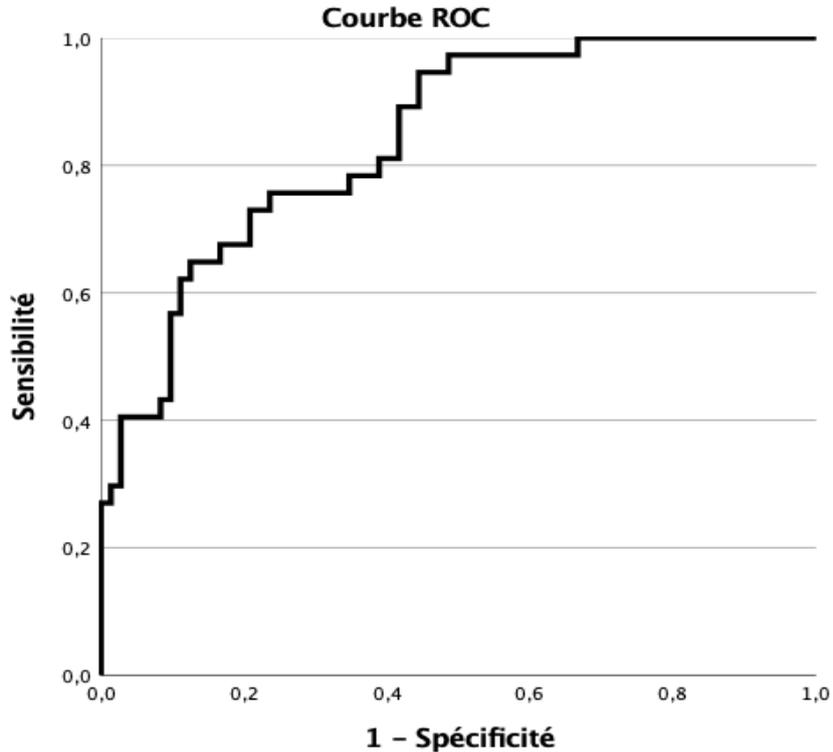
Lors de l'analyse multivariée, l'IGS2, le recours à la VNI, la fréquence respiratoire, l'atteinte scanographique supérieure à 75% et la surinfection pulmonaire étaient indépendamment associés à un recours à l'intubation (**tableau 9**).

	<b>Patients non intubés n = 74 (65%)</b>	<b>Patients intubés n = 40 (35%)</b>	<b>P</b>	<b>OR (IC)</b>
<b>IGS2</b>	34 [28 ; 40]	44 [32 ; 53]	<b>0,04</b>	1,05 [1 ; 1,1]
<b>VNI</b>	30 (41%)	27 (68%)	<b>0,02</b>	3,5 [1,2 ; 9]
<b>Fréquence respiratoire</b>	24,5 [23 ; 28]	28 [26 ; 31]	<b>0,008</b>	1,19 [1,05 ; 1,35]
<b>SpO<sub>2</sub></b>	91 [89 ; 93]	88 [87 ; 92]	0,2	
<b>Atteinte TDM &gt; 75%</b>	6 (8%)	13 (32%)	<b>0,05</b>	3,8 [1 ; 14]
<b>Infection</b>	13 (18%)	25 (63%)	<b>0,008</b>	2,8 [1,3 ; 6]
<b>Tableau 9 : Analyse multivariée</b>				
<i>Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [interquartile]</i>				
<i>Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (%)</i>				

À partir des données significatives en analyse multivariée, nous avons calculé pour chaque patient un score prédictif d'intubation défini par la formule suivante :

$$\text{Score} = (0,052 \times \text{IGS2}) + (1,251 \times \text{VNI}(0/1)) + (0,172 \times \text{FR}) \\ + (1,33 \times \text{Scanner} > 75\% (0/1)) + (1,038 \times \text{Infection} (0/1)) - 8,659$$

Les patients ont été classés selon ce score de probabilité, obtenant la courbe ROC suivante :



L'aire sous la courbe (AUC) est de 0,84 (0,77 ; 0,91).

Avec un seuil de -0,82, on obtient une Sensibilité et une spécificité de 76%, une VPP de 62% et une VPN de 85% (**Tableau 10**).

<b>Patients</b>	<b>Intubés</b>	<b>Non intubés</b>	<b>Total</b>
<b>Score &gt; -0,82 (+)</b>	28	17	45
<b>Score &lt; -0,82 (-)</b>	9	55	64
<b>Total</b>	37	72	109

**Tableau 10** : Tableau de contingence pour un seuil défini à -0,82

Si l'on fixe un seuil à 0, on obtient une Sensibilité de 50%, une Spécificité de 97% avec une VPP à 85% et une VPN à 73% (**tableau 11**).

<b>Patients</b>	<b>Intubés</b>	<b>Non intubés</b>	<b>Total</b>
<b>Score &gt; 0 (+)</b>	12	2	14
<b>Score &lt; 0 (-)</b>	25	70	95
<b>Total</b>	37	72	109

**Tableau 11** : Tableau de contingence pour un seuil défini à 0

## Critères secondaires

### Paramètres entre la 48<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure suivant l'entrée en réanimation

	Patients non intubés n = 74 (65%)	Patients intubés n = 40 (35%)	p
<b>Paramètres cliniques</b>			
Température <i>Valeur la plus haute</i>	37 [36,6 ; 37,7]	37,5 [36,9 ; 38]	0,1
Saturation pulsée en oxygène <i>Valeur la plus basse</i>	91,5 [89 ; 93]	91 [89 ; 93]	0,7
Fréquence respiratoire <i>Moyenne des valeurs recueillies</i>	24 [20 ; 26]	28 [26 ; 30]	<b>&lt;0,001</b>
FiO <sub>2</sub> <i>Valeur maximale</i>	50 [40 ; 60]	80 [70 ; 100]	<b>&lt;0,001</b>
<b>Résultats biologiques</b>			
Lactatémie (mmol/L)	1,4 [0,9 ; 1,9]	1,3 [1,1 ; 2,2]	0,5
Plaquettes (giga/L)	302 [252 ; 360]	234 [204 ; 282]	<b>0,003</b>
CRP (mg/L)	47 [24 ; 77]	80 [57 ; 148]	<b>&lt;0,001</b>
PCT (ng/mL)	0,17 [0 ; 0,405]	0,39 [0,15 ; 0,93]	<b>0,007</b>
LDH (UI/L)	452 [371 ; 506]	497,5 [460 ; 548]	0,10
Fibrinogène (g/L)	6,1 [5,1 ; 6,9]	6,7 [5,6 ; 7,8]	<b>0,02</b>
Ferritine (µg/L)	1227,5 [718 ; 2699]	1534 [889 ; 2627]	0,4
Ddimères (µg/L)	1040 [462 ; 1658]	1450 [870 ; 2380]	0,07
<b>Tableau 12 : Paramètres cliniques et biologiques recueillis entre la 48<sup>e</sup> et la 72<sup>e</sup> heure d'hospitalisation en réanimation</b>			
<i>Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [interquartile]</i>			

À J2 d'hospitalisation, la FR et la FiO<sub>2</sub> maximale restent corrélées au recours à l'intubation (**tableau 12**). La CRP et la PCT sont significativement plus élevées et les plaquettes plus basses chez les patients qui sont intubés durant leur séjour. Il existe une différence faible mais statistiquement significative sur le fibrinogène.

## Évolution chez les patients intubés

		Intubation précoce (n = 18)	Intubation tardive (n = 22)	p
<b>Prise en charge</b>				
<b>Décubitus ventral</b>		18 (100%)	15 (68%)	0,8
<b>Monoxyde d'Azote</b>		11 (61%)	15 (68%)	<b>0,04</b>
<b>ECMO</b>		0 (0%)	7 (32%)	<b>0,002</b>
<b>Paramètres ventilatoires</b>				
<b>À 24h de ventilation invasive</b>	Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	131 [94 ; 152]	120 [71 ; 156]	0,12
	Compliance pulmonaire (mL/cmH <sub>2</sub> O)	33 [25 ; 35]	25 [15 ; 30]	<b>0,02</b>
<b>À 48h de ventilation invasive</b>	Rapport PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	145 [98,5 ; 223,5]	109 [80 ; 148]	<b>0,03</b>
	Compliance pulmonaire (mL/cmH <sub>2</sub> O)	31,9 [25,5 ; 37,9]	25,8 [15 ; 34,5]	0,053
<b>Devenir</b>				
<b>Durée de ventilation mécanique (jours)</b>		14 [9 ; 19]	11 [4 ; 21]	0,5
<b>Nombre de jours en réanimation sans ventilation mécanique</b>		3 [1 ; 8]	7 [5 ; 14]	<b>0,01</b>
<b>Durée de séjour</b>		21 [13 ; 25]	18 [12,5 ; 32,5]	0,6
<b>Décès en réanimation</b>		6 (33%)	13 (59%)	0,1
<b>Tableau 13 : Prise en charge et évolution dans le groupe des patients intubés</b> <i>Les variables quantitatives sont exprimées en médiane [interquartile]. Les variables qualitatives sont exprimées en effectif (%).</i>				

Dans notre effectif de patients intubés, le recours au DV était très fréquent, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. En revanche, le recours au NO et à l'ECMO étaient plus fréquents chez les patients intubés tardivement.

La compliance pulmonaire à 24h d'intubation et le rapport P/F à 48h d'intubation étaient significativement plus bas chez les patients intubés tardivement. La durée de ventilation, de séjour en réanimation et la mortalité ne variaient pas entre les deux groupes.

## **Discussion**

L'objectif de notre étude était de rechercher des facteurs cliniques, biologiques et scanographiques prédictifs d'un recours à l'intubation chez les patients admis en réanimation pour une pneumonie associée au COVID 19 : le score IGS2, l'utilisation de fortes doses de corticoïdes, la surinfection, l'atteinte importante au scanner, ainsi qu'une polypnée et une oxygénoréquerance élevée, étaient associés à une intubation. Les paramètres biologiques n'étaient pas discriminants dans les premières 24h entre les deux groupes. Parmi les patients intubés, ceux intubés tardivement ont nécessité un recours plus large au NO et à l'ECMO que ceux intubés précocement. La compliance et le rapport P/F semblent être plus profondément altérés chez les patients intubés tardivement, même si notre étude ne mettait pas en évidence de surmortalité.

### **Population de notre étude et population décrite dans la littérature**

On retrouvait de façon très fréquente les facteurs de risque de forme grave décrits dans la littérature. La large proportion de sujets masculins dans notre cohorte (73%) est analogue à celle retrouvée dans d'autres cohortes de patients en réanimation, où la prévalence masculine varie entre 2/3 (37) et 3/4 (38). La plus grande cohorte de patients COVID-19 en soins critiques est décrite dans une étude multicentrique prospective européenne, COVID-ICU (38). Les caractéristiques de nos patients sont globalement comparables à celles décrites dans cette étude (COVID-ICU) : les patients étaient très légèrement plus jeunes, avec un âge moyen de 63 ans contre une médiane de 66 dans notre cohorte. L'IMC, la proportion de patients obèses (IMC > 30) et la proportion de patients présentant une HTA ou un diabète étaient semblables. Les patients ne présentant aucun antécédent et un IMC < 25 étaient largement minoritaires dans notre cohorte, représentant moins de 10% de l'effectif.

L'IGS2 était analogue avec un IGS2 moyen de 37 points dans COVID-ICU et un IGS2 médian de 36 sur nos patients. Le score SOFA des patients inclus dans COVID-ICU était quant à lui plus élevé que chez nos patients, avec une moyenne à 5 contre une médiane à 2,5 dans notre cohorte. Néanmoins, le score SOFA semble être un mauvais marqueur dans le COVID-19. Dans une étude de Raschke et coll (39) se penchant sur la valeur prédictive du SOFA pour prédire la mortalité dans le COVID-19, ce score s'avérait moins performant que la prise en compte isolée de l'âge.

Si les différentes comorbidités semblent être associées dans la littérature à l'admission en réanimation, elles jouent un rôle moins déterminant dans la nécessité de recours à la ventilation mécanique. De même, la durée d'évolution des symptômes était la même pour les deux groupes. Ces données pourraient suggérer que même si l'installation d'une forme grave, c'est-à-dire nécessitant un transfert en réanimation, semble liée à la présence de comorbidités, le recours à la ventilation mécanique pourrait dépendre d'autres facteurs que l'unique terrain du patient.

### **Scores de gravité dans le COVID 19**

La gravité des patients qui nécessiteront une intubation, représentée par le score IGS2, est d'emblée plus importante.

L'IGS2 semble être un score pertinent dans l'évaluation de la gravité des patients atteints de COVID 19. Dans une cohorte de 47 patients intubés décrite par Plotnikow et coll, l'IGS2 est significativement associé à la mortalité en réanimation, contrairement au SOFA ou au score *Acute physiology and chronic health evaluation II* (APACHE II) (40). Dans une autre cohorte de 128 patients infectés par le COVID 19, le score APACHE II était plus performant que l'IGS 2 pour prédire un transfert en réanimation

et la mortalité, mais les scores étaient recueillis lors de l'entrée aux urgences et non en soins critiques (41).

En dehors du cadre du COVID, l'IGS2 avait déjà été décrit comme associé à l'échec de la ventilation non invasive chez les patients présentant une défaillance respiratoire (42) ainsi que les patients en réanimation pour une pneumonie aiguë communautaire grave (43). Il est également l'un des facteurs associés à l'échec de stratégies d'oxygénation non invasives et de recours à l'intubation dans plusieurs études rétrospectives menées chez les patients COVID 19 (44,45).

Le score SOFA présente quant à lui une faible variabilité et n'est pas discriminant entre les deux groupes. Il semble mal adapté aux patients atteints de COVID 19 :

- il est destiné à évaluer des patients en état de choc septique, mais il reste relativement bas en cas de mono-défaillance respiratoire
- l'item « Respiration » comprend un critère de ventilation mécanique (Annexe 1), alors que les patients peuvent être maintenus en ventilation spontanée avec une hypoxie parfois profonde, en tout cas avec un rapport P/F < 300

### **Méthodes d'oxygénation**

De façon attendue, les patients qui avaient bénéficié d'une oxygénothérapie aux lunettes simples étaient ceux qui avaient présenté une évolution rapidement favorable, ou ceux qui étaient modérément oxygénoréquérants (jusqu'à 6L/min) : ils ont donc été très peu à être intubés par la suite.

Le recours à la VNI était, dans notre étude, associé à un sur-risque d'intubation (OR 3,5). Il est possible que cette association soit liée à une tendance du clinicien à proposer plus facilement de la VNI aux patients présentant des signes de fatigue respiratoire, afin d'éviter un recours à la ventilation mécanique invasive. La VNI

pourrait également être à l'origine d'une majoration du P-SILI (31), en majorant le volume courant et favorisant le volotraumatisme.

À mesure que l'expression clinique de l'atteinte pulmonaire du COVID était mieux comprise, deux phénotypes ont été dégagés (en réalité deux extrémités d'un spectre) : le phénotype L et le phénotype H (36). Le phénotype L se définit par une compliance pulmonaire relativement préservée, où l'hypoxie est principalement liée à la dysfonction endothéliale et aux anomalies de rapport ventilation-perfusion. Le phénotype H représente l'évolution vers un SDRA avec une compliance abaissée, un poids pulmonaire augmenté et une meilleure réponse à la PEEP. Chez les patients présentant un phénotype L prédominant, un support ventilatoire non invasif (ONHD, CPAP, VNI) permettra parfois une stabilisation, mais, en cas de persistance d'efforts inspiratoires importants, les lésions de P-SILI pourraient précipiter l'évolution vers un phénotype H, nécessitant un recours à l'intubation et à la ventilation protectrice.

### **Corticothérapie et risque infectieux**

Une forte dose de corticothérapie apparaît également comme associée à une intubation : cette interaction pourrait être le fait d'une plus grande propension à prescrire de fortes doses chez des patients sévères, en guise de « sauvetage ». Néanmoins, on constate que les surinfections sont associées au recours à l'intubation, et peuvent être favorisées par une dose plus élevée de corticoïdes.

Concernant l'association entre surinfection et intubation, la limite principale de cette constatation est le fait que la suspicion d'infection se base le plus souvent sur des critères indirects, tels que la fièvre, la PCT, l'apparition d'images radiologiques asymétriques. Il est donc difficile de faire la différence entre l'évolution du SDRA liée

au SARS-CoV2 et une surinfection. Ces difficultés diagnostiques expliquent le taux très élevé de recours aux antibiotiques (90%).

### **L'atteinte scanographique, un indicateur clé**

Dans notre étude, l'atteinte scanographique était fortement associée au recours à la ventilation mécanique, d'autant plus en cas d'attente critique (> 75%) avec un sur-risque d'intubation significatif (OR de 3,8).

Les caractéristiques de l'atteinte scanographie liée au Sars-CoV2 ont été décrites dès la phase initiale de l'épidémie (46), lorsque l'on constate que cette atteinte se distingue de celle des autres causes de Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) avec notamment des images de verre dépoli, condensations avec aspect de crazy paving et une topographie sous-pleurale. D'abord proposé comme aide au diagnostic positif (47,48), le scanner thoracique s'est rapidement imposé comme un marqueur pronostic incontournable (49) et les Sociétés européennes de Radiologie et d'Imagerie thoracique ont émis en 2020 des recommandations de standardisation des comptes-rendus, incitant les radiologues à évaluer de façon systématique le degré d'atteinte (46).

### **Indicateurs cliniques et biologiques à l'entrée**

Parmi tous les paramètres relevés lors de l'admission en réanimation, seuls des critères cliniques étaient discriminants entre les patients intubés et les patients non intubés.

L'oxygénorequérance des patients qui seraient intubés par la suite était largement supérieure à celle des patients qui ne nécessiteraient pas l'intubation (FiO<sub>2</sub> médiane à 1 vs 0,5). Les désaturations présentées étaient plus profondes, mais cette association

n'était pas confirmée dans l'analyse multivariée et semblait être un témoin de la gravité générale de l'atteinte pulmonaire.

Ces patients étaient également plus polypnéiques (fréquence respiratoire médiane 28 vs 24). La fréquence respiratoire est un critère clinique qui, par sa simplicité, peut être largement utilisé comme indicateur d'une mécanique ventilatoire délétère pour le poumon lésé par la COVID.

Des études expérimentales ainsi que des constatations chez l'homme après une période d'hyperventilation prolongée (effort physique intense) montrent que l'hyperventilation est à l'origine, sur un poumon sain, d'un œdème non hydrostatique. La répétition de cycles d'ouverture-fermeture alvéolaire serait à l'origine de la formation d'atélectasies, contribuant à augmenter la contrainte physique appliquée au tissu pulmonaire aéré (31). La fréquence respiratoire élevée peut donc être à la fois un témoin de l'hématose précaire avec une stimulation des centres respiratoires, mais également jouer un rôle aggravant en majorant l'œdème pulmonaire.

Les paramètres biologiques à l'admission s'avèrent décevants dans notre cohorte pour prédire un recours à la ventilation mécanique, même si des marqueurs inflammatoires tels que la CRP, la PCT, la thrombopénie et le fibrinogène deviennent plus discriminants à J2 de la prise en charge. Dans les études évaluant la pertinence clinique des marqueurs biologiques pour évaluer la gravité des patients COVID, les protéines de l'inflammation (IL-6, CRP, PCT) étaient associées à une maladie plus sévère (50,51) mais ces données étaient relevées dans les jours suivant l'admission (entre 3 et 5 jours). Les données biologiques semblent donc être peu discriminantes à la phase initiale de la prise en charge mais pourraient devenir plus pertinentes dans les jours suivant l'admission en réanimation qu'au moment de l'entrée.

À la phase très précoce de la prise en charge, c'est donc, plus que les données biologiques, l'appréciation clinique de la mécanique ventilatoire et de l'hypoxémie du patient qui, dans notre cohorte, étaient prédictives d'un recours ultérieur à l'intubation. Une atteinte sévère à l'imagerie venait corroborer cette appréciation clinique.

### **Prédire le recours à la ventilation mécanique**

En analyse multivariée, l'IGS2, le recours à la VNI, la fréquence respiratoire, l'atteinte parenchymateuse > 75% et la présence d'une infection prouvée ou suspectée étaient significativement associés à une intubation. À partir de ces données, nous proposons un score de risque d'intubation, pour lequel un résultat supérieur à -0,82 permet de prédire une intubation au cours de l'hospitalisation avec une sensibilité et une spécificité de 76%. Plus spécifique, un seuil de 0 permettrait de prédire une intubation avec une Sensibilité de 50% et une Spécificité de 97%, dégageant les patients pour lesquels une intubation durant le séjour est presque certaine. La prise en charge de ces patients peut donc être anticipée de façon plus fine, notamment dans le choix du moment de l'intubation.

Dans la littérature, l'index ROX (défini par le ratio  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2/\text{Fréquence respiratoire}$ ) avait déjà été décrit comme un bon indicateur d'intubation chez les patients COVID. Dans une étude de validation menée sur 69 patients en Egypte (52), un score ROX à J1 < 25,26% était prédictif d'une intubation avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 75%.

Des modèles plus complexes basés sur l'intelligence artificielle et prenant en compte plusieurs dizaines de variables ont été développés (53), présentant une valeur pronostique plus élevée encore que l'index ROX dans la cohorte de validation.

Le score développé dans notre étude est donc, comme l'index ROX, un indice en prenant en compte des données disponibles en pratique courante. Il requiert une validation à plus grande échelle afin de préciser son intérêt dans la prise en charge des patients COVID en réanimation.

### **Indicateurs recueillis à J2 de prise en charge**

De façon analogue aux résultats précédents, la fréquence respiratoire et l'oxygénoréquérence restaient des marqueurs fortement associés à l'intubation.

On note également l'émergence de facteurs biologiques comme la thrombopénie, la CRP, la PCT et le fibrinogène. Dans la mesure où la présence d'une surinfection était fortement associée à un recours à l'intubation, ces résultats biologiques pourraient être des témoins d'un sepsis, voire d'une aggravation de la tempête inflammatoire liée au COVID.

### **Évolution chez les patients intubés**

De nombreuses études se sont penchées sur l'influence d'une stratégie d'intubation précoce ou tardive sur la mortalité des patients : une méta-analyse de Papoutsi et coll (35) ne montrait pas de différence de mortalité entre les patients intubés dans les 24h suivant leur entrée en réanimation et les patients intubés ultérieurement. À l'inverse, Zirpe et coll retrouvaient une surmortalité chez les patients intubés après la 48<sup>e</sup> heure de leur séjour en réanimation (54). Des données théoriques pourraient soutenir l'hypothèse que l'intubation tardive, en majorant le P-SILI, prédispose à de plus grandes difficultés ventilatoires (31).

Le recours au NO, plus fréquent chez les patients intubés tardivement, pourrait être le reflet d'une plus grande difficulté à atteindre des objectifs d'oxygénation satisfaisants dans ce groupe.

Dans la limite du faible effectif de patients ayant reçu une ECMO, on constate qu'ils se situent exclusivement dans le groupe de patients intubés tardivement, suggérant possiblement des patients pour lesquels une oxygénation et une décarboxylation suffisantes sont plus difficilement atteints par une ventilation protectrice.

La compliance pulmonaire à 24h d'intubation est significativement moins bonne chez les patients intubés tardivement (25 vs 33), supportant l'hypothèse que le maintien en ventilation spontanée puisse précipiter l'évolution vers un phénotype H. A 48h, cette différence s'amenuise pour devenir non significative. Néanmoins, le rapport P/F devient alors plus bas chez les patients intubés tardivement.

Malgré l'absence de différence mise en évidence sur la mortalité, différents indicateurs semblent orienter vers des patients plus sévères d'un point de vue respiratoire, avec une oxygénation et des paramètres ventilatoires plus difficiles à gérer et un recours plus fréquent à des thérapeutiques de sauvetage comme l'ECMO.

On remarque tout de même que, sans être significative, la mortalité tendait à une hausse dans le groupe des patients intubés tardivement. Ces résultats seraient à confronter à ceux d'une étude dédiée, avec un effectif plus large de patients ventilés.

## **Forces et limites de notre étude**

La force de notre étude réside dans son caractère pragmatique : les paramètres pris en compte sont des données recueillies dans le cadre des soins courants en réanimation. Nous avons cherché dans cette étude une approche simple et facilement applicable par le clinicien.

Le caractère monocentrique de notre étude constitue l'une de ses principales limites. Les pratiques tendent vers une plus grande uniformisation à mesure que la littérature médicale s'étoffe dans le domaine de la COVID 19. Néanmoins, la prise en charge des patients peut varier d'un centre à un autre, notamment sur les points pour lesquels la communauté scientifique n'est pas encore parvenue à un consensus (place de l'antibiothérapie (55), bénéfice d'une corticothérapie à plus forte dose chez les patients très hypoxémiques (56,57), délai d'intubation). Notre centre constitue l'un des centres de recours pour les patients très sévères présentant une indication d'ECMO ; néanmoins, ce biais de recrutement a été limité car nous avons exclu les patients transférés depuis d'autres services de soins critiques.

Malgré le caractère rétrospectif de notre étude, la standardisation de la prise en charge des patients au sein de notre centre a permis de n'avoir que peu de données manquantes. Néanmoins, la période de recueil de notre étude s'étend avant la campagne de vaccination ayant eu lieu en France : l'effet de la vaccination sur les paramètres observés reste donc à déterminer.

## Conclusion

Malgré une compréhension croissante du SDRA lié au SARS-CoV2, les zones d'ombre autour de l'intubation persistent, du fait d'une hypoxémie profonde pouvant être cliniquement silencieuse, du moins à la phase initiale de la maladie. Nous avons montré, dans notre cohorte, que ce sont avant tout des critères cliniques qui restent les meilleurs indicateurs de recours à la ventilation mécanique.

Une évaluation précoce de la mécanique ventilatoire ainsi qu'une surveillance rapprochée de la fréquence respiratoire sont donc des éléments primordiaux dans le suivi de ces patients, au-delà du simple chiffre de la saturation pulsée. Une saturation et un bilan sanguin stables chez un patient polypnéique ne doivent donc pas faussement rassurer le clinicien, ni retarder l'intubation oro-trachéale du fait du risque de P-SILI. Les patients très oxygénoréquérants, polypnéiques, chez qui une surinfection est suspectée ou prouvée, dont l'atteinte scanographique est critique et qui ont un IGS2 élevé à la phase initiale sont à très haut risque de nécessiter une ventilation invasive. Même si dans notre étude, la mortalité n'est pas différente selon la stratégie d'intubation précoce ou tardive, nos données suggèrent une sévérité majorée du SDRA chez les patients intubés tardivement.

On pourrait émettre l'hypothèse que retarder le recours à la ventilation mécanique chez ces patients à très haut risque pourrait aggraver l'atteinte respiratoire et mener à des difficultés ventilatoires majorées lors de l'intubation. Des études portant spécifiquement sur ces patients pourraient aider à répondre à cette question et ainsi, adapter le délai d'intubation chez les patients dont on sait qu'ils nécessiteront probablement un recours à la ventilation invasive.

## Annexes

### Annexe 1 : Score SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*)

<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>			<b>Respiratoire</b>
≥ 400			0
< 400			1
< 300			2
< 200 et ventilation mécanique			3
< 100 et ventilation mécanique			4
<b>Score de Glasgow</b>			<b>Neurologique</b>
15			0
13-14			1
10-12			2
6-9			3
< 6			4
<b>PAM ou recours aux vasopresseurs</b>			<b>Cardiovasculaire</b>
PAM ≥ 70 mmHg			0
PAM < 70 mmHg			1
Dopamine ≤ 5 µg/kg/min ou dobutamine (toute dose)			2
Dopamine > 5 µg/kg/min ou adrénaline ≤ 0,1 µg/kg/min ou noradrénaline ≤ 0,1 µg/kg/min			3
Dopamine > 15 µg/kg/min ou adrénaline > 0,1 µg/kg/min ou noradrénaline > 0,1 µg/kg/min			4
<b>Bilirubine (mg/dl)</b>	<b>Bilirubine (µmol/L)</b>	<b>Hépatique</b>	
< 1,2	< 20	0	
1,2 – 1,9	20 – 32	1	
2,0 – 5,9	33 – 101	2	
6,0 – 11,9	102 – 204	3	
> 12,0	> 204	4	
<b>Plaquettes (G/L)</b>			<b>Hématologique</b>
≥ 150			0
< 150			1
< 100			2
< 50			3
< 20			4
<b>Créatinine (mg/dL)</b>	<b>Créatinine (µmol/L)</b>	<b>Diurèse (ml/j)</b>	<b>Néphrologique</b>
< 1,2	< 110		0
1,2 – 1,9	110 – 170		1
2,0 – 3,4	171 – 299		2
3,5 – 4,9	300 – 440	< 500	3
> 5	> 440	< 200	4

## Annexe 2 : Score IGS2 (Index de gravité simplifié 2)

	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age												< 40										60 - 69	70 - 74	75 - 79		≥ 80	
FC (bpm)				< 40							40-69	70 - 119				120 - 159											
TAS (mmHg)		< 70						70 - 99				100 - 199			≥ 200												
Température (°C)												< 39			≥ 39												
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>				< 100	100 - 199		≥ 200																				
Diurèse (L/j)				< 0,5					0,5 - 0,999			≥ 1															
Urée (g/L)												< 1					1 - 2,99				≥ 3						
Leucocytes (G/L)			< 1									1 - 19,9			≥ 20												
K <sup>+</sup> (mmol/L)										< 3,0		3,0 - 4,9			≥ 5,0												
Na <sup>+</sup> (mmol/L)								< 125				125 - 144	≥ 145														
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol/L)							< 15			15 - 19		≥ 20															
Bilirubine (µmol/L)												< 68,4				68,4 - 102,5					≥ 102,6						
Glasgow	< 6	6 - 8				9 - 10		11 - 13				14 - 15															
Maladies chroniques																					Cancer méta.		Hem. mal.			SIDA	
Type d'admission												Chir. prog.					Méd.		Chir. urg.								

## Références

1. <https://covid19.who.int/>. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard.
2. Gao Y, Ding M, Dong X, Zhang J, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. févr 2021;76(2):428-55.
3. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab*. 2 mars 2021;33(3):479-98.
4. Bienvenu LA, Noonan J, Wang X, Peter K. Higher mortality of COVID-19 in males: sex differences in immune response and cardiovascular comorbidities. *Cardiovascular Research*. 1 déc 2020;116(14):2197-206.
5. Lopez L, Hart LH, Katz MH. Racial and Ethnic Health Disparities Related to COVID-19. *JAMA*. 23 févr 2021;325(8):719.
6. Wang R, Hozumi Y, Zheng Y-H, Yin C, Wei G-W. Host Immune Response Driving SARS-CoV-2 Evolution. *Viruses*. 27 sept 2020;12(10):1095.
7. Chen P-F, Yu X-X, Liu Y-P, Ren D, Shen M, Huang B-S, et al. Virus load and virus shedding of SARS-CoV-2 and their impact on patient outcomes. *WJCC*. 26 déc 2020;8(24):6252-63.
8. Oz M, Lorke DE, Kabbani N. A comprehensive guide to the pharmacologic regulation of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), the SARS-CoV-2 entry receptor. *Pharmacol Ther*. mai 2021;221:107750.
9. Savoia C, Volpe M, Kreutz R. Hypertension, a Moving Target in COVID-19: Current Views and Perspectives. *Circ Res*. 2 avr 2021;128(7):1062-79.
10. Aleksova A, Gagno G, Sinagra G, Beltrami AP, Janjusevic M, Ippolito G, et al. Effects of SARS-CoV-2 on Cardiovascular System: The Dual Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) as the Virus Receptor and Homeostasis Regulator-Review. *Int J Mol Sci*. 26 avr 2021;22(9).
11. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovascular Research*. 1 déc 2020;116(14):2177-84.
12. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 13 févr 2020;10(2).
13. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. sept 2020;11(5):1104-14.
14. Chen X, Hu W, Ling J, Mo P, Zhang Y, Jiang Q, et al. Hypertension and Diabetes Delay the Viral Clearance in COVID-19 Patients [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 mars [cité 21 juin 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.22.20040774>
15. Andrade FB, Gualberto A, Rezende C, Percegoni N, Gameiro J, Hottz ED. The Weight of Obesity in Immunity from Influenza to COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;11:638852.
16. Halpin DMG, Criner GJ, Papi A, Singh D, Anzueto A, Martinez FJ, et al. Global Initiative for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. The 2020 GOLD Science Committee Report on COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2021;203(1):24-36.
17. Podolanczuk AJ, Richeldi L. COVID-19 and Interstitial Lung Disease: Keep Them

Separate. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2020;202(12):1614-6.

18. Drake TM, Docherty AB, Harrison EM, Quint JK, Adamali H, Agnew S, et al. Outcome of Hospitalization for COVID-19 in Patients with Interstitial Lung Disease. An International Multicenter Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2020;202(12):1656-65.

19. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* mars 2021;74(3):567-77.

20. Sarin SK, Choudhury A, Lau GK, Zheng M-H, Ji D, Abd-Elsalam S, et al. Pre-existing liver disease is associated with poor outcome in patients with SARS CoV2 infection; The APCOLIS Study (APASL COVID-19 Liver Injury Spectrum Study). *Hepatol Int.* sept 2020;14(5):690-700.

21. Askari H, Sanadgol N, Azarnezhad A, Tajbakhsh A, Rafiei H, Safarpour AR, et al. Kidney diseases and COVID-19 infection: causes and effect, supportive therapeutics and nutritional perspectives. *Heliyon.* janv 2021;7(1):e06008.

22. Pathania AS, Prathipati P, Abdul BA, Chava S, Katta SS, Gupta SC, et al. COVID-19 and Cancer Comorbidity: Therapeutic Opportunities and Challenges. *Theranostics.* 2021;11(2):731-53.

23. Carmichael H, Coquet J, Sun R, Sang S, Groat D, Asch SM, et al. Learning from past respiratory failure patients to triage COVID-19 patient ventilator needs: A multi-institutional study. *J Biomed Inform.* 27 mai 2021;119:103802.

24. Nouri-Vaskeh M, Sharifi A, Khalili N, Zand R, Sharific A. Dyspneic and non-dyspneic (silent) hypoxemia in COVID-19: Possible neurological mechanism. *Clin Neurol Neurosurg.* nov 2020;

25. Li W, Lin F, Dai M, Chen L, Han D, Cui Y, et al. Early predictors for mechanical ventilation in COVID-19 patients. *Ther Adv Respir Dis.* janv 2020;14:175346662096301.

26. Zheng Y, Zhang Y, Chi H, Chen S, Peng M, Luo L, et al. The hemocyte counts as a potential biomarker for predicting disease progression in COVID-19: a retrospective study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 25 juin 2020;58(7):1106-15.

27. Huang G, Kovalic AJ, Graber CJ. Prognostic Value of Leukocytosis and Lymphopenia for Coronavirus Disease Severity. *Emerg Infect Dis.* août 2020;26(8):1839-41.

28. Marjot T, Webb GJ, Barritt AS, Moon AM, Stamataki Z, Wong VW, et al. COVID-19 and liver disease: mechanistic and clinical perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* mai 2021;18(5):348-64.

29. Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Lipworth BJ, Hellmuth JC, von Bergwelt-Baildon M, et al. Elevated levels of IL-6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2020;146(1):128-136.e4.

30. Kim JS, Lee JY, Yang JW, Lee KH, Effenberger M, Szpirt W, et al. Immunopathogenesis and treatment of cytokine storm in COVID-19. *Theranostics.* 2021;11(1):316-29.

31. Cruces P, Retamal J, Hurtado DE, Erranz B, Iturrieta P, González C, et al. A physiological approach to understand the role of respiratory effort in the progression of lung injury in SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* déc 2020;24(1):494.

32. Piquilloud L, Mercat A. Stress et strain : application au cours du syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Réanimation.* juill 2014;23(4):412-9.

33. Easton PA, Slykerman LJ, Anthonisen NR. Ventilatory response to sustained hypoxia in normal adults. *Journal of Applied Physiology.* 1 sept 1986;61(3):906-11.

34. Segers LS, Nuding SC, Ott MM, Dean JB, Bolser DC, O'Connor R, et al. Peripheral chemoreceptors tune inspiratory drive via tonic expiratory neuron hubs in the medullary ventral

- respiratory column network. *Journal of Neurophysiology*. 1 janv 2015;113(1):352-68.
35. Papoutsis E, Giannakoulis VG, Xourgia E, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Effect of timing of intubation on clinical outcomes of critically ill patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of non-randomized cohort studies. *Crit Care*. déc 2021;25(1):121.
  36. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 9 juin 2020;323(22):2329.
  37. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 mars 2020;323(11):1061.
  38. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med*. janv 2021;47(1):60-73.
  39. Raschke RA, Agarwal S, Rangan P, Heise CW, Curry SC. Discriminant Accuracy of the SOFA Score for Determining the Probable Mortality of Patients With COVID-19 Pneumonia Requiring Mechanical Ventilation. *JAMA*. 13 avr 2021;325(14):1469.
  40. Plotnikow GA, Matesa A, Nadur JM, Alonso M, Nuñez I I, Vergara G, et al. Characteristics and outcomes of patients infected with nCoV19 requiring invasive mechanical ventilation in Argentina. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* [Internet]. 2020 [cité 8 août 2021];32(3). Disponible sur: <http://rbti.org.br/artigo/detalhes/0103507X-32-3-3>
  41. Wilfong EM, Lovly CM, Gillaspie EA, Huang L-C, Shyr Y, Casey JD, et al. Severity of illness scores at presentation predict ICU admission and mortality in COVID-19. *J Emerg Crit Care Med*. janv 2021;5:7-7.
  42. Yoshida Y, Takeda S, Akada S, Hongo T, Tanaka K, Sakamoto A. Factors predicting successful noninvasive ventilation in acute lung injury. *Journal of Anesthesia*. 2008;(22):201-6.
  43. Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *Journal of Critical Care*. sept 2010;25(3):540.e9-540.e14.
  44. Menga LS, Cese LD, Bongiovanni F, Lombardi G, Michi T, Luciani F, et al. High Failure Rate of Noninvasive Oxygenation Strategies in Critically Ill Subjects With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Due to COVID-19. *Respir Care*. mai 2021;66(5):705-14.
  45. Beduneau G, Boyer D, Guitard P-G, Gouin P, Carpentier D, Grangé S, et al. Covid-19 severe hypoxemic pneumonia: A clinical experience using high-flow nasal oxygen therapy as first-line management. *Respiratory Medicine and Research*. nov 2021;80:100834.
  46. Yoon SH, Lee KH, Kim JY, Lee YK, Ko H, Kim KH, et al. Chest Radiographic and CT Findings of the 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19): Analysis of Nine Patients Treated in Korea. *Korean J Radiol*. 2020;21(4):494.
  47. Islam N, Ebrahimzadeh S, Salameh J-P, Kazi S, Fabiano N, Treanor L, et al. Thoracic imaging tests for the diagnosis of COVID-19. *Cochrane Infectious Diseases Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 16 mars 2021 [cité 8 août 2021]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013639.pub4>
  48. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q, Liu J. Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *American Journal of Roentgenology*. mai 2020;214(5):1072-7.
  49. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. mars 2020;395(10229):1054-62.
  50. Li X, Marmar T, Xu Q, Tu J, Yin Y, Tao Q, et al. Predictive indicators of severe COVID-19 independent of comorbidities and advanced age: a nested case-control study. *Epidemiol*

Infect. 14 oct 2020;148:e255.

51. Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *International Journal of Infectious Diseases*. juin 2020;95:332-9.

52. Suliman LA, Abdelgawad TT, Farrag NS, Abdelwahab HW. Validity of ROX index in prediction of risk of intubation in patients with COVID-19 pneumonia. *Adv Respir Med*. 2021;89(1):1-7.

53. Arvind V, Kim JS, Cho BH, Geng E, Cho SK. Development of a machine learning algorithm to predict intubation among hospitalized patients with COVID-19. *Journal of Critical Care*. avr 2021;62:25-30.

54. Zirpe KG, Gurav SK, Tiwari AM, Deshmukh AM, Suryawanshi PB, Wankhede PP, et al. Timing of Invasive Mechanical Ventilation and Mortality among Patients with Severe COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 6 juill 2021;25(5):493-8.

55. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J-PR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. avr 2021;27(4):520-31.

56. Kumar G, Patel D, Hererra M, Jefferies D, Sakhuja A, Cpa MM, et al. Do High Dose Corticosteroids Improve Outcomes in Hospitalized COVID-19 Patients? *J Med Virol*. 24 sept 2021;jmv.27357.

57. Maskin LP, Olarte GL, Palizas F, Velo AE, Lurbet MF, Bonelli I, et al. High dose dexamethasone treatment for Acute Respiratory Distress Syndrome secondary to COVID-19: a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. déc 2020;21(1):743.

**AUTEURE : BAYON Constance**

**Date de soutenance : 20/10/2021**

**Titre de la thèse : Facteurs prédictifs d'intubation chez les patients hospitalisés en réanimation pour une pneumonie à SARS-CoV2**

**Thèse - Médecine - Lille 2021**

**Cadre de classement : Réanimation**

**DES + spécialité : Médecine Intensive Réanimation**

**Mots-clés : COVID 19, SARS-CoV2, ventilation mécanique, intubation, oxygénothérapie, ventilation non-invasive**

**Résumé :**

Introduction : La pandémie de COVID 19 a touché depuis 2019 plus de 226 millions de personnes, et a été responsable de plus de 4,5 millions de décès. Identifier des facteurs de risque d'évolution défavorable est devenu un enjeu majeur. Notre étude visait à préciser les caractéristiques à l'admission en réanimation prédictives d'une intubation. Secondairement, nous avons analysé l'évolution chez les patients intubés précocement et tardivement.

Matériel et méthodes : Nous avons mené une étude rétrospective, monocentrique au sein du pôle de Médecine Intensive et Réanimation du CHRU de Lille entre le 01/08/2020 et le 31/01/2021. Nous avons recueilli les paramètres démographiques, cliniques, biologiques et scanographiques des patients à J0 et à J2 pour les comparer chez les patients intubés durant leur séjour et ceux restés en ventilation spontanée. Ensuite, nous avons consigné pour les patients intubés précocement (< 48h après l'entrée en réanimation) ou tardivement les paramètres ventilatoires et le devenir.

Résultats : Le score IGS2, la corticothérapie à forte dose, la surinfection pulmonaire, l'atteinte scanographique importante, la polypnée et l'oxygénoréquérance élevée étaient associés à un sur-risque d'intubation. Les paramètres biologiques n'étaient pas discriminants à J0. Les patients intubés tardivement semblaient plus sévères sur le plan ventilatoire, mais notre étude ne mettait pas en évidence de surmortalité.

Discussion et conclusion : La plupart des indicateurs pertinents pour prédire une intubation sont des paramètres cliniques : une évaluation précoce de la mécanique ventilatoire reste donc primordiale pour repérer les patients à risque d'intubation. Retarder l'intubation pourrait jouer un rôle dans l'aggravation respiratoire.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY**

**Asseseurs : Monsieur le Professeur Saad NSEIR**

**Monsieur le Docteur Geoffrey LEDOUX**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Erika PARMENTIER-DECRUCQ**