

UNIVERSITE DE LILLE – SECTEUR DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Valeur pronostique d'un score NEWS bas aux urgences chez des patients COVID-19.

Présentée et soutenue publiquement le 10 12 2021
à 16 :00 au pôle formation

Par Pierre Ternisien

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Eric WIEL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc LAMBERT

Madame la Docteur Delphine GARRIGUE

Directeur de thèse :

Madame la Docteur Cécile YELNIK

Avertissement

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

Sigles

ACE2	<i>Angiotensin-Converting Enzyme 2</i>
ALAT	<i>Alanine-Amino-Transferase</i>
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé
ASAT	<i>Aspartate-Amino-Transferase</i>
BIOCOVI	Biologie Covid Urgence
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
COVID-19	<i>CoronaVirus Disease-19</i>
CPK	<i>Creatin Phosphate Kinase</i>
CRB65	<i>Confusion, Respiratory Rate, Blood Pressure, 65 years old</i>
CRF	<i>Case Report Form</i>
CRP	<i>C Reactive Protein</i>
CT-Scan	<i>Computed Tomography Scan</i>
DRESS	<i>The ministry of Health's Directorate of Research, Study, Evaluation and Statistics.</i>
GIS	<i>Groupe d'intérêt scientifique</i>
ICD10	<i>International Classification of Diseases, 10th revision (voir CIM10)</i>
ICU	<i>Intensive Care Unit</i>
IQR	<i>Interquartil</i>
LDH	<i>Lactate DesHydrogenase</i>
LICORNE	<i>Lille Covid Reseach Network</i>
MERS-COV	<i>Middle East Respiratory Syndrom Coronavirus</i>
NA	<i>Not-applicable</i>

NEWS	<i>National Early Warning Score</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PR	<i>Prothrombin Ratio</i>
qSOFA	<i>Quick Sequential Organ Failure Assessment</i>
RCP	<i>Royal College of Physicians</i>
SARS-COV-1	<i>Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 1</i>
SARS-COV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2</i>
SDRA	<i>Syndrom de détresse respiratoire aiguë</i>
SIRS	<i>Computed Tomography Scan</i>

Sommaire

Avertissement	2
Sigles	3
Sommaire	5
Préambule	7
Introduction	8
1. Infection à SARS-COV2	8
1. Physiopathologie	8
2. Facteurs de risque	8
3. Traitement	9
4. Évolution	9
5. Epidémiologie	10
6. Intérêt du Score NEWS dans ce contexte	10
2. Objectif	11
Pronostic value of Low National Early Warning score at emergency department in COVID-19 patients	12
1. Introduction	12
2. Material and methods	13
1. Study design	13
2. Data collection and follow-up	14
3. Statistical analysis	15
3. Results	16
1. Flowchart	16
2. Description of patients	17
4. Discussion	21
1. Strengths	22
2. Limitations	22
5. Conclusion	23
Discussion en Français	24
1. Forces	26
2. Faiblesses	26
Conclusion	27
Liste des figures	28
Références	29

Préambule

Le travail scientifique présenté dans cette thèse de médecine fait l'objet d'une publication d'article international en anglais. Il suit le plan suivant :

- Une introduction longue en français, qui poursuit deux objectifs : présenter le contexte médical avec une orientation principalement pédagogique, et présenter le contexte scientifique et l'objectif, comme le fait également l'introduction de l'article en anglais
- L'abstract en anglais, tel qu'il sera soumis en complément de l'article reproduit juste après.
- L'article en anglais, tel qu'il sera soumis à une revue scientifique internationale. Cet article suit le plan classique, dans le format imposé par le journal (introduction, matériel et méthodes, résultats, discussion)
- Une discussion en français, qui reprend pour l'essentiel la discussion en anglais de l'article

Le document est structuré ainsi en application de la circulaire Toubon¹.

Les références présentées en fin de document, ainsi que les listes de figures et tables, résultent de la fusion des parties en anglais et en français. La numérotation est donc incrémentée dans l'ensemble du document, que les parties soient anglophones ou francophones.

¹ Circulaire du 19 mars 1996 concernant l'application de la loi no 94-665 du 4 août 1994 relative à l'emploi de la langue française. JORF n°68 du 20 mars 1996 page 4258. NOR: PRMX9601403C

Introduction

1. Infection à SARS-COV2

En décembre 2019 dans la ville de Wuhan, en Chine, une épidémie de pneumonies sévères d'origine alors indéterminée émerge.[1] Cette maladie finalement causée par le Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus 2 ou SARS-COV2 est désignée par le nom de CoronaVirus Disease-19 [2]. Après le Severe Acute Respiratory Syndrom Coronavirus-1 en 2002 en Chine puis le Middle East Respiratory Syndrome-related Coronavirus en 2012 dans la péninsule arabique, il s'agit de la 3^{ème} crise sanitaire mondiale liée à un coronavirus en 20 ans, et largement celle de la plus grande ampleur [3].

1. Physiopathologie

Tout comme le SARS-CoV-1, le SARS-CoV-2 pénètre dans la cellule hôte grâce à la liaison de la protéine de surface du virus (protéine S pour spicule) avec comme récepteur principal l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) [4].

Après une période d'incubation de 4 à 5 jours en moyenne, 70% des patients infectés développent les premiers symptômes (toux, fièvre, fatigue ou myalgies). Chez certains patients, cette phase d'invasion virale est suivie d'une réaction immunitaire inadaptée dans les 8 à 10 jours suivant les premiers symptômes, avec le développement d'authentiques Syndromes de Détresse Respiratoire Aiguë [5]. Cette phase hyperinflammatoire, appelée orage cytokinique, est associée à une coagulopathie amenant certains auteurs à employer le terme de sepsis viral [6].

2. Facteurs de risque

Une étude menée par le groupement d'intérêt scientifique (GIS) Epi-Phare, constitué par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAM) et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), a réalisé une analyse exhaustive des données de toute la population française afin d'identifier les facteurs de risque d'être hospitalisé ou de décéder de la COVID-19. Dans cette étude, les personnes âgées sont identifiées comme les plus à risque face à la COVID-19, avec un risque d'être hospitalisé ou de décéder des suites de ce virus augmentant de façon exponentielle avec l'âge. Par rapport aux 40-44 ans, le risque d'hospitalisation est doublé chez les 60-64 ans, triplé chez les 70-74 ans, multiplié par 6 chez les 80-86 ans et par 12 chez les 90 ans et plus. De même, les hommes sont plus fragiles que les femmes face à la COVID-19, leur risque d'hospitalisation et de décès est multiplié respectivement par 1,4 et 2,1. D'une manière plus générale, la totalité des affections chroniques hormis la dyslipidémie sont des facteurs de risque de forme grave.

Les patients atteints de trisomie 21, retard mental, mucoviscidose, insuffisance rénale chronique terminale sous dialyse, cancer actif du poumon ainsi que transplantation rénale ont été identifiés comme les plus à risque [7].

3. Traitement

Une multitude de thérapeutiques ont été étudiées, avec des résultats décevants pour les traitements antiviraux. Aucun traitement antiviral spécifique n'a démontré son efficacité d'où l'importance des traitements symptomatiques ou des soins de support.

La première mesure à mettre en œuvre consiste à tester et à isoler le plus précocement possible ces patients, afin de limiter la propagation du virus, créant une contrainte logistique très importante.

L'incertitude des données concernant les anticorps monoclonaux et notamment le Tocilizumab ne permettent pas de recommander l'usage de ces traitements en dehors de protocole de recherche [8].

L'administration précoce de plasma convalescent Covid-19 plasma de haut titre chez les patients à haut risque d'aggravation pourrait réduire la progression de COVID-19 vers une pneumopathie sévère, et par la même de réduire le taux d'hospitalisation. [9].

La corticothérapie, chez les patients recevant une oxygénothérapie, a permis une baisse de la mortalité à J28 dans l'essai RECOVERY. Ces données ont été confirmées par d'autres essais cliniques. Ainsi, *Tomazini and al* ainsi que *Vilar and al* ont montré une diminution de la durée de ventilation invasive et de la mortalité dans ces groupes de patients [10,11]. Ces données ont été confirmées par une méta-analyse regroupant les études prospectives [12].

Du fait du risque thromboembolique élevé, il est recommandé de recourir à une thromboprophylaxie médicamenteuse, reposant volontiers sur des doses majorées d'héparines de bas poids moléculaire, en cas d'atteinte respiratoire, de diminution de la mobilité ou d'hospitalisation. [13]

Une antibiothérapie doit probablement être prescrite le temps d'une enquête microbiologique chez les patients suspects d'infection bactérienne, en détresse respiratoire aiguë ou en état de choc, avec désescalade thérapeutique en l'absence d'argument clinique ou microbiologique pour une surinfection bactérienne [13].

Comme l'atteste ces 2 études récentes du groupement d'intérêt scientifique GIS EPI-PHARE, tous les vaccins contre la COVID-19 sont hautement efficaces et ont un effet majeur sur la réduction des risques de formes graves de COVID-19 chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Le risque de forme grave est divisé par 9 chez les vaccinés de plus de 50 ans, avec une efficacité maintenue à 5 mois.[14]

4. Évolution

L'histoire de la maladie est marquée par une période d'incubation comprise entre 3 et 7 jours. Sans traitement antiviral à proprement parler, l'évolution est naturelle. Elle évolue vers la guérison en moins de 10 jours chez plus de 80% des malades. Mais chez les 20% restant, on observe environ 7 à 10 jours après l'apparition des premiers symptômes, une phase d'orage cytokinique responsable des complications pulmonaires de la COVID-19. Cette phase est marquée par l'aggravation brutale des symptômes respiratoires pouvant conduire à une insuffisance respiratoire nécessitant oxygénothérapie voire une ventilation mécanique [15].

5. Epidémiologie

Au 22 novembre 2021 en France, 7400000 cas sont confirmés, dont 118000 décès (91500 se sont produits à l'hôpital).

Une analyse de l'activité hospitalière sur 2020 confirme que 218000 patients ont été hospitalisés pour la COVID-19, avec un nombre moyen de journées d'hospitalisation de 18,2 jours. Parmi ces patients 46000 ont été hospitalisés en soins critiques, soit un patient sur 4. [16]

Le ministre des comptes publics estime un coût pour la société française entre 170 et 200 milliards d'euros à l'État pour les années 2020 et 2021.[17]

6. Intérêt du Score NEWS dans ce contexte.

A cet afflux massif de patients, allant du plus bénin au plus grave à l'hôpital, dans des services déjà sous tension, se rajoute une difficulté à apprécier le pronostic du patient à son admission. Cependant, il est nécessaire pour les praticiens aux urgences de développer des outils fiables et faciles à mettre en œuvre, tels que les scores cliniques, afin de trier au mieux ces patients.

Le score National Early Warning Score (NEWS) a été développé par le Royal College of Physicians (RCP) pour standardiser le processus de mesure des constantes vitales dans tous les hôpitaux du National Health Service au Royaume-Uni. Chacun de ces paramètres (fréquence respiratoire, saturation en oxygène, pression artérielle systolique, fréquence cardiaque, niveau de conscience et température) est pondéré par un coefficient qui reflète l'écart du paramètre à la normale. Le score final permet de répondre de manière adaptée à ces variations physiologiques.

Dans le cadre de la prise en charge des pathologies aiguës aux urgences, ce score a montré d'excellentes performances dans la prédiction du risque de complications sévères [18]. Il a été largement validé dans le sepsis [19], le choc septique [20], en préhospitalier [21], dans les détresses respiratoires aiguës [22], dans les exacerbations de bronchopneumopathie chronique obstructives [23]. La valeur du NEWS ≥ 5 est considérée comme seuil critique pour prédire le risque d'aggravation clinique [24]. Chez les patients avec un NEWS > 5 , le risque d'aggravation (arrêt cardiaque, transfert en soins intensifs ou décès) dans les 24h augmente de façon exponentielle en fonction de la valeur du NEWS. Il est de 5% pour un score NEWS à 6, de 20% pour un score NEWS à 10, de 70% pour un score NEWS ≥ 16 . [18]

Le score NEWS a été utilisé dès la première vague de COVID-19 au Centre Hospitalo-Universitaire de Lille, comme dans de nombreux autres centres, pour évaluer la gravité des patients à leur admission. Dans la littérature, il a été démontrée une supériorité du NEWS par rapport à d'autres scores tels que le *Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)*, le score du syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) ou le score CRB 65, habituellement utilisés dans le sepsis, pour prédire le risque de mortalité et/ou d'admission en réanimation [25]. Dans une précédente étude menée chez 202 patients hospitalisés en médecine conventionnelle pour la prise en charge d'une COVID-19 au CHU de Lille, il a été rapporté que le NEWS >6 était un facteur de risque indépendant d'évolution clinique défavorable, multipliant par un facteur 4 environ le risque de mortalité et/ou de transfert en réanimation [26].

2. Objectif

Malgré sa bonne sensibilité et spécificité pour des seuils élevés, il reste une zone d'ombre concernant la valeur pronostique du score NEWS pour des valeurs basses.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la valeur pronostique d'un score NEWS <5 , considéré comme rassurant concernant le risque d'aggravation secondaire, chez les patients consultant aux urgences du CHU de Lille pour une infection confirmée au SARS-Cov2.

Pronostic value of Low National Early Warming score at emergency department in COVID-19 patients

1. Introduction

The first case of COVID-19 occurred in China in December 2019 [1]. At the ending of November 23, 2021, more than 260 million cases of COVID-19 have been reported worldwide, including more than 5,1 million deaths [27].

The pandemic started in France on January 24, 2020 [28], and quickly spread all over the country. From asymptomatic infection to mild upper respiratory tract illness or acute respiratory distress syndrome and even death, the clinical spectrum of SARS-CoV2 is wide. [29]

A large multicentric cohort in 14 states in America found that hospitalization rate in COVID-19 increases with age, and overall hospitalization rate varies from 9 to 20% during the first two waves.[30]

According to a large cohort conducted by the ministry of Health's Directorate of Research, Study, Evaluation, and Statistics (DRESS), in France during the first wave (between 1st of March to 15th of June 2020), 90800 patients were hospitalized due to COVID among which 17300 were transferred to Intensive Care Unit (19% of hospitalized patients) and 15660 died (19%). 72500 (80%) returned home. The median length of stay was 11 days. Median age was 71 years old and men were overrepresented among hospitalized patients (55%), admitted to ICU (75%), or dead (59%) [31]. Similar epidemiological data were observed during the second wave (ref 23).

Disease severity widely varied across patients, and some patients may develop severe COVID-19 with a high risk of mortality. Several risk factors for clinical deterioration were identified. A large cohort covering the entire French population confirmed that the risk of hospitalization due to COVID-19 increases exponentially with advancing age (in comparison with 40-44 year-old, the risk of hospitalization is doubled for the 60-64 year-old, tripled for the 70-74 year-old, multiplied by 6 for the 80-84 year-old, multiplied by 12 for 90 year-old and older). Association is even more remarkable with the risk of death (in comparison with 40-44 year-old, the risk of dying is multiplied by 12 for 60-64 year-old, by 30 for the 70-74 year-old, by 100 for the 80-84 year-old, by 300 for the 90 year-old and older).

The risk of hospitalization or death is multiplied respectively by 1,4 and 2,1 in men.

According to a large cohort conducted by ANSM, all comorbidities except dyslipidemia were associated with an increased risk of hospitalization or death. By the 47 pathologies studied, this risk is more marked for trisomy 21, intellectual disability, cystic fibrosis, pulmonary transplant, terminal renal failure dialyzed, active neoplasia,

neurodegenerative pathologies. This risk is also increased for diabetes, obesity, hypertension or cardiovascular disease, chronic respiratory disease [7].

Computed Tomography scan (CT-Scan) at admission allows the severity of the pulmonary involvement to be graded, which provides prognostic information [32,33]. Bilateral involvement and extent of lesions on CT is associated with poor prognosis.

Many biological markers were associated with a worst outcome (lymphopenia, elevation of Aspartate-Amino-Transferase (ASAT), Alanine-Amino-Transferase (ALAT), Lactate Dehydrogenase (LDH), C-Reactive-Protein (CRP) or ferritin, D-Dimer, Prothrombin Ratio (PR), troponin, Creatin Phosphate Kinase (CPK) or creatinin) [34].

Facing a large influx of patients from benign to severe COVID-19, triage at admission remains a major challenge. In tensioned emergency departments, emergency physicians played a pivotal role in this task. Risk stratifications scores remain essential tools in this context.

The NEWS score was created to standardize the process of recording and responding to changes in routinely measured physiological parameters, founded on the premise that early detection and a rapid adapted response are determinant of clinical outcome. A NEWS ≥ 5 is defined as a threshold to predict severe clinical deterioration in acutely ill patients [24].

The NEWS has been shown to have equivalent or superior prognostic value compared to qSOFA or SIRS to predict clinical status worsening and mortality for sepsis [35,36].

For patients infected by the SARS-COV-2, NEWS or NEWS2 performance has good predictive abilities in patients infected by SARS-COV-2 [37] and superior to other widely used clinical risk scores in patients with COVID-19 [25] with the same thresholds used in sepsis.

A study conducted by *Pokeerbux and al.* in Lille University Hospital found that a higher NEWS at admission is independently associated with a worsening of outcome [26].

There is a lack of data considering a low NEWS score at admission and potential secondary worsening. This study aimed to evaluate the prognostic value of NEWS score < 5 in COVID-19 patients at emergency department admission to predict clinical worsening defined by hospitalization, death, or ICU admission in the 30 following days.

2. Material and methods

1. Study design

Patients were selected among all consecutive patients who were initially admitted to non-ICU wards of Lille University Hospital between March 25th and November 1st, 2020, with suggestive symptoms of Covid-19 (BIOCOVU cohort).

The inclusion criteria were to be over 18 years old, to have clinical criteria of covid-19 suspicion in endemic period, a positive COVID-19 Polymerase Chain Reaction (PCR) test or a suggestive CT-scan, to consult to non-ICU wards of Lille University Hospital and non-opposition to participate.

The exclusion criteria were a refusal to participate, an impairment linked to an identified cause other than COVID-19, a NEWS score ≥ 5 , immediately serious patient with ICU transfer within 12 hours following admission to the emergency room, no affiliation to a social security scheme or a poor understanding of French language.

The primary outcome was a composite criterion consisting of hospitalization, ICU transfer or mortality during the 30 first days after ED admission.

We obtained their oral non-opposition at admission to join the cohort BLOCOVU. This study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki principles for ethical research and approved by the institutional board of Lille University Hospital (reference number: 20-LILL-02).

2. Data collection and follow-up

Baseline data were extracted from each patient's electronic medical record using the software program RESURGENCES and SILLAGE using standardized form and collected by one physician. The following data were extracted from each patient's electronic medical record: NEWS at hospital admission, respiration rate, oxygen saturation, supplemental oxygen, systolic blood pressure, pulse rate, level of consciousness and temperature, age, sex, medical background, clinical presentation, imaging report on chest X-ray or CT-scan (condensation, bilateral impairment, pulmonary embolism), biological results (D-dimer, CRP, Ferritin, LDH, platelet and lymphocytes counts), status after ED (return home or hospitalized).

The NEWS score is based on a simple aggregate scoring system calculated with physiological measurements (respiration rate, oxygen saturation, systolic blood pressure, pulse rate, level of consciousness, temperature). Each parameter is scored, with the magnitude of the score reflecting how parameter varies from the norm and is uplifted by 2 points for people requiring supplemental oxygen to maintain their recommended oxygen saturation.

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	3	2	1	Score 0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

Follow-up data were collected for each patient by phone call on day 30 using a standardized form, collected by a research assistant. Data collected were hospitalization, or transfer in ICU, or death during the study period.

3. Statistical analysis

Categorical variables are reported as frequency (percentage). Continuous variables are reported as median (interquartile range, IQR) otherwise. Normality of distributions was assessed using histograms and using the Shapiro-Wilk test.

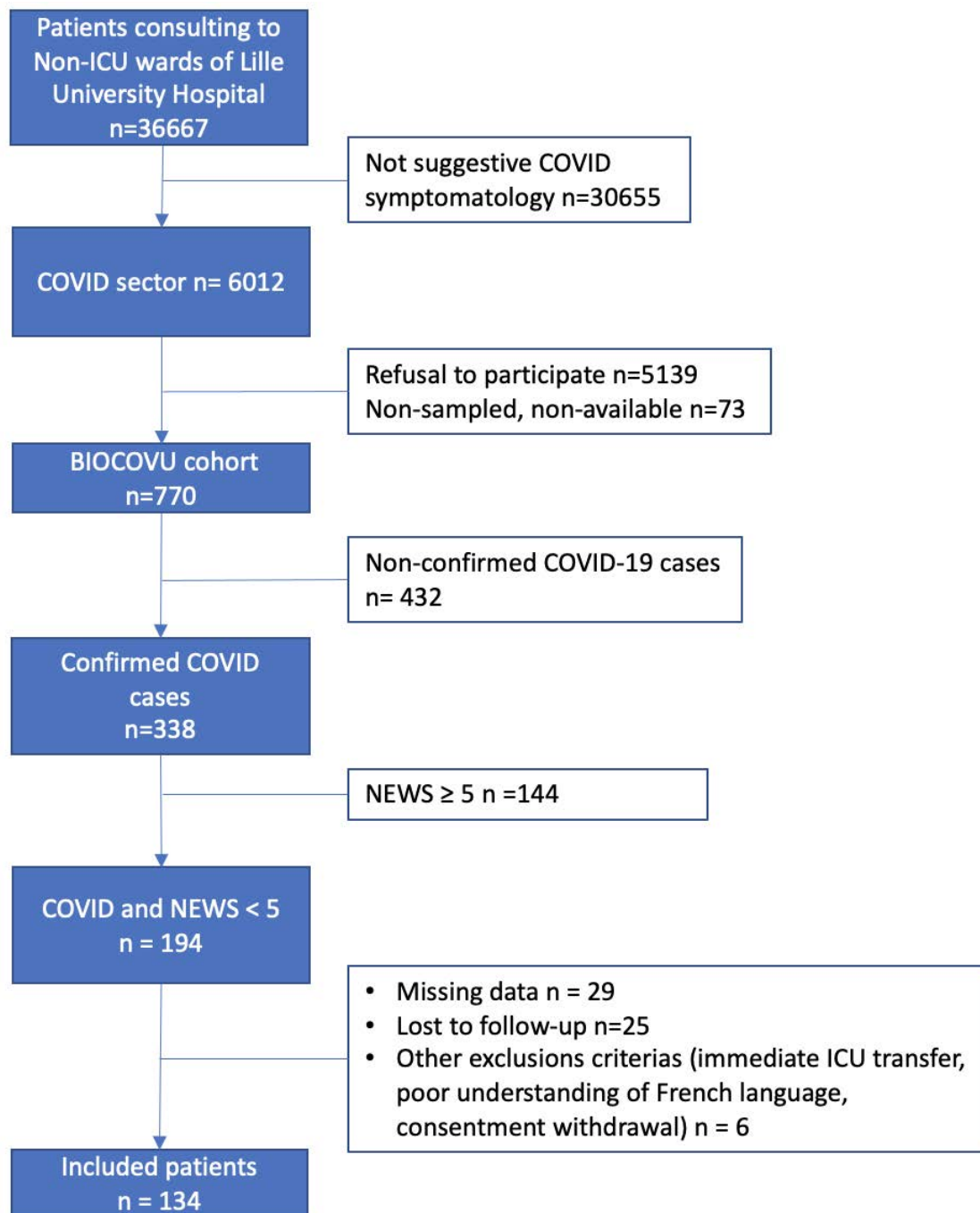
Associations between the aggravation, defined as hospital admission or death and then defined as ICU admission or death, and patient's characteristics at emergency department admission were evaluated using Chi-Square test or Fisher exact test for categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables.

For aggravation, defined as hospital admission or death, factors with values of $P < 0.05$ in bivariate analysis were entered into a multivariable logistic regression model. To avoid case deletion in multivariable analysis, missing data for baseline characteristics and outcome were imputed by simple imputation using regression switching approach (chained equation) with predictive mean matching method for continuous variables and binary logistic regression for qualitative variables [Ref]. The model was simplified with a backward selection procedure by using a removal criterion of 0.05. Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals, derived for multivariable logistic regression model, were reported as effect size.

All statistical tests were done at the two-tailed α -level of 0.05 using the SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

3. Results

1. Flowchart



For a total of 36667 patients who consulted at non-ICU wards between March 25th and November 1st, 2020. 6012 patients were oriented to COVID sector. 770 patients were included in the BIOCOVU cohort. 432 were excluded because of unconfirmed COVID infection (negative PCR or non-suggestive imagery). 144 were excluded because of a NEWS score ≥ 5 , 29 were excluded because of missing data (respiratory rate non assessed), 25 were lost to follow-up, and 6 were excluded because of other

exclusion criteria (poor understanding of French language, immediate ICU transfer, refusal to participate).

2. Description of patients

Overall, 134 non-ICU patients with a NEWS score < 5 and confirmed SARS-COV2 infection were included. Baseline characteristics of the study population were described in table 1. Median age was 55 years old (40-72 yo). Among them, 79 patients (58%) had clinical worsening: 70 were hospitalized (52%), 6 were admitted (4%) in ICU and 3 died (2%).

Patients were significantly older in the aggravation group (median age 68 vs 43 years old, $P<0,001$).

Patients in the aggravation group had more often history of chronic heart disease ($P<0,001$) or chronic pulmonary disease ($P<0,001$) or diabetes ($P=0,026$). Patients in the aggravation group got at least one comorbidity ($P<0,001$) and the median number of comorbidities was higher in the aggravation group ($P<0,001$).

Median NEWS score was significantly different between the two groups (2 in the aggravation group, 1 in the non-aggravation group, $P<0,001$) (Table 1).

Physiological measurements were significantly different between the two groups. In the aggravation group, higher respiratory rate ($P<0,001$), lower oxygen saturation ($P<0,001$) or oxygen supplementation ($P<0,001$) was reported. For 8 patients who were supplemented in oxygen in the aggravation group, it was required for only 4 patients. These 4 patients got an oxygen saturation in ambient air $\geq 95\%$ and oxygen was introduced for comfort.

Patients in the aggravation group consulted later after the onset of symptoms versus the non-aggravation group (J6 versus J3, $P=0,047$).

Patients in the non-aggravation group presented more often headache ($P<0,001$) and chest pain ($P=0,009$).

More patients presented a bilateral impairment on CT scan on the aggravation group ($P<0,001$).

Patients in the aggravation group presented an elevation of CRP ($P<0,001$), ferritin (median 546ng/ml vs 131,5ng/ml, $P<0,001$), d-dimer ($P<0,001$), LDH ($p<0,001$), or lymphopenia ($P<0,022$).

9 patients were transferred to ICU or dead (Table 3), they represented 6% of the patients included. Bilateral impairment was the only factor significantly associated with transfer to ICU or death ($p=0,036$).

We did a multivariate analysis to evaluate independent risk factors associated with clinical worsening (Table 2),

Age with an OR of 1,04 (1,00 to 1,08, $P=0,01$), bilateral impairment with an OR of 14,11 (4,04 to 49,16, $P<0,001$), elevated CRP with an OR of 4,42 (1,09 to 17,84, $P=0,037$) to 7,46 (1,53 to 36,26, $P=0,013$) or D-Dimer with an OR of 10,63 (3,09 to 36,50, $P<0,001$) are independently associated with clinical worsening.

Table 1: Main patient's characteristics at emergency department admission

Characteristics	Overall (n=134)	Aggravation (n=79)	Non-aggravation (n=55)	P
Age, year	55.0 (40.0 to 72.0)	68.0 (52.0 to 75.0)	43.0 (33.0 to 55.0)	< 0.001
Age > 65 years old	52 (38.8)	43 (54.4)	9 (16.4)	< 0.001
Female	63 (47.0)	32 (40.5)	31 (56.4)	0.070
Comorbidities				
Chronic heart disease	54 (40.3)	45 (57.0)	9 (16.4)	< 0.001
Chronic pulmonary disease	29 (21.6)	25 (31.6)	4 (7.3)	< 0.001
Diabetes	27 (20.1)	21 (26.6)	6 (10.9)	0.026
BMI > 30kg/m2	36/121 (29.8)	24/71 (33.8)	12/50 (24.0)	0.25
Cirrhosis	1 (0.7)	1 (1.3)	0 (0.0)	NA
Smoking	20 (14.9)	14 (17.7)	6 (10.9)	0.28
Chronic renal disease	2 (1.5)	1 (1.3)	1 (1.8)	NA
Neoplasia	8 (6.0)	7 (8.9)	1 (1.8)	0.14
Immunodepression	4 (3.0)	4 (5.1)	0 (0.0)	NA
Thrombophilia	8 (6.0)	7 (8.9)	1 (1.8)	0.14
At least one comorbidity	94 (70.1)	68 (86.1)	26 (47.3)	< 0.001
Number of comorbidities ¹	1.0 (0.0 to 2.0)	2.0 (1.0 to 3.0)	0.0 (0.0 to 1.0)	< 0.001
Clinic				
NEWS ²	2.0 (1.0 to 3.0)	2.0 (1.0 to 3.0)	1.0 (0.0 to 2.0)	< 0.001
Systolic blood pressure	128.0 (117.0 to 142.0)	131.0 (118.0 to 142.0)	128.0 (117.0 to 142.0)	0.38
Pulse	88.0 (74.0 to 100.0)	86.0 (76.0 to 98.0)	89.0 (74.0 to 103.0)	0.33
Temperature	37.2 (36.5 to 37.9)	37.2 (36.5 to 37.9)	36.9 (36.4 to 37.7)	0.13
Respiration rate	18.0 (15.0 to 21.0)	19.0 (15.0 to 22.0)	16.0 (15.0 to 20.0)	0.003
Oxygen saturation	97.0 (95.0 to 98.0)	96.0 (95.0 to 97.0)	98.0 (96.0 to 99.0)	< 0.001
Oxygen supplementation	8 (6.0)	8 (10.1)	0 (0.0)	0.021
Consciousness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
J Symptoms at admission ³	5.0 (3.0 to 8.0)	6.0 (3.0 to 9.0)	3.0 (2.0 to 7.0)	0.047
Fever or feverish feeling	86 (64.2)	52 (65.8)	34 (61.8)	0.63
Rhinorrhea	6 (4.5)	1 (1.3)	5 (9.1)	NA
Nasal obstruction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	NA
Cough	76 (56.7)	42 (53.2)	34 (61.8)	0.32
Expectoration	10 (7.5)	8 (10.1)	2 (3.6)	0.20
Hemoptysis	2/133 (1.5)	2 (2.5)	0/54 (0.0)	NA
Dyspnea	65 (48.5)	36 (45.6)	29 (52.7)	0.41
Chest pain	29 (21.6)	11 (13.9)	18 (32.7)	0.009
Odynophagia	8 (6.0)	4 (5.1)	4 (7.3)	0.72
Myalgia	29 (21.6)	14 (17.7)	15 (27.3)	0.19
Asthenia	51 (38.1)	34 (43.0)	17 (30.9)	0.15
Anosmia	17 (12.7)	7 (8.9)	10 (18.2)	0.11
Dysgueusia	19 (14.2)	10 (12.7)	9 (16.4)	0.55
Diarrhea	30 (22.4)	19 (24.1)	11 (20.0)	0.58
Nausea/Vomiting	11 (8.2)	7 (8.9)	4 (7.3)	1.00
Abdominal pain	15 (11.2)	9 (11.4)	6 (10.9)	0.93
Headache	31 (23.1)	10 (12.7)	21 (38.2)	< 0.001
Confusion	3 (2.2)	3 (3.8)	0 (0.0)	NA
Imagery				
Bilateral impairment	66/124 (53.2)	58/78 [74.4]	8/46 [17.4]	<0.001
Condensation	23/124 (18.5)	18/78 [23.1]	5/46 [10.9]	0.091
Pulmonary embolism	1/105 (1.0)	1/59 [1.7]	0/46 [0.0]	NA
Biological				
D-Dimer > 0,5 mg/L	70/129 (54.3)	59/77 (76.6)	11/52 (21.2)	< 0.001
CRP ⁴	17.0 (4.5 to 62.0)	44.0 (15.0 to 72.0)	5.0 (3.0 to 17.0)	< 0.001
Platelets ⁵	209.0 (177.0 to 268.0)	200.5 (170.0 to 268.0)	216.5 (185.0 to 267.5)	0.39
Lymphocyte ⁶	1.1 (0.8 to 1.5)	1.0 (0.7 to 1.4)	1.3 (1.0 to 1.7)	0.022

Ferritin ⁷	284 (96.0 to 809.0)	546.0 (218.0 to 1144)	131.5 (63.0 to 275.0)	<0.001
LDH ⁸	278 (230.0 to 327.0)	308.5 (262.0 to 368.0)	241.0 (207.0 to 287.0)	< 0.001

Values are presented as median (interquartile range, IQR) and as frequency (percentage).

Univariate analysis was performed using Chi-Square test or Fisher exact test for categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables.

Abbreviations:

BMI, Body Mass Index;

NEWS, National Early Score

CRP, C Reactive Protein

LDH, Lactate DesHydrogenase

¹ 7 missing values (6 in group "Aggravation" and 1 in group "Non-aggravation")

² 1 missing value (1 in group "Aggravation" and 0 in group "Non-aggravation")

³ 4 missing values (2 in group "Aggravation" and 2 in group "Non-aggravation")

⁴ 2 missing values (1 in group "Aggravation" and 1 in group "Non-aggravation")

⁵ 4 missing values (1 in group "Aggravation" and 3 in group "Non-aggravation")

⁶ 50 missing values (27 in group "Aggravation" and 23 in group "Non-aggravation")

⁷ 7 missing values (4 in group "Aggravation" and 3 in group "Non-aggravation")

⁸ 13 missing values (7 in group "Aggravation" and 6 in group "Non-aggravation")

Table 2: Multivariate analysis of factors associated with clinical worsening

Characteristics	OR (95% CI)	P
Age, year	1.04 (1.00 to 1.08)	0.01
Chronic pulmonary disease (yes versus no)	12.18 (1.92 to 77.28)	0.008
Bilateral impairment	14.11 (4.04 to 49.16)	< 0.001
D-Dimer > 0,5 mg/L (yes versus no)	10.63 (3.09 to 36.50)	< 0.001
CRP	-	0.033
CRP, group 0	1.00 (Ref)	-
CRP, group 1	4.42 (1.09 to 17.84)	0.037
CRP, group 2	7.46 (1.53 to 36.26)	0.013

Multivariate analyse was performed wit using a multivariable logistic regression model

Abbreviations:

OR, Odd Ratio

CI, Confidence Interval

CRP, C Reactive Protein

Table 3: Univariate analyse of factors associated with ICU/death

Characteristics	ICU and/or death			P
	Overall (n=134)	Yes (n=9)	No (n=125)	
Age > 65 years old	52 (38.8)	5 (55.6)	47 (37.6)	0.31
Male	71 (53.0)	6 (66.7)	65 (52.0)	0.50
Comorbidities				
Chronic heart disease	54 (40.3)	5 (55.6)	49 (39.2)	0.48
Chronic pulmonary	29 (21.6)	26 (20.8)	3 (33.3)	0.41
Diabetes	27 (20.1)	1 (11.1)	26 (20.8)	0.69
BMI > 30kg/m2	36/121 (29.8)	2/8 (25.0)	34/113 (30.1)	1.00
Cirrhosis	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.8)	NA
Smoking	20 (14.9)	1 (11.1)	19 (15.2)	1.00
Chronic renal disease (Glomerular filtration rate < 30mg/L)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.6)	NA
Imagery				
Bilateral impairment	66/124 (53.2)	8 (88.9)	58/115 (50.4)	0.036
Pulmonary embolism	1/105 (1.0)	0/7 (0.0)	1/98 (1.0)	NA
Biological				
D-Dimer > 0,5 mg/L	70/129 (54.3)	7 (77.8)	63/120 (52.5)	0.18
Ferritin ¹	284.0 (96.0 to 809.0)	610.0 (335.0 to 841.0)	264.5 (89.0 to 800.0)	0.077

Univariate analysis was performed using Chi-Square test or Fisher exact test for categorical variables and Mann-Whitney U test for continuous variables.

Values are presented as median (interquartile range, IQR) and as frequency (percentage).

Abbreviations:

NA, not-applicable

BMI, Body Mass Index

¹ 7 missing values (0 in group "Yes" and 7 in group "No")

4. Discussion

In our patients with a NEWS < 5 at ED admission, 79 (59%) required hospitalization, ICU transfer or died in the 30 following days. Independent risk factors for clinical worsening were age, bilateral impairment at X-ray Chest or CT-chest, elevated CRP, and D-Dimers.

Compared with a cohort of 340 COVID patients consulting to non-ICU wards in Italy [38], our population is 13 years younger (median 55 years-old versus 68 years-old). There are more females in our study (47% versus 26%). The number of comorbidities is comparable between both populations, 70% of patients in our cohort got at least one comorbidity versus 79% in the Italian cohort. Obesity concerns 30% of patients in our cohort versus 23% of patients in this cohort. The proportion of diabetics are comparable between both cohorts (20,1% versus 16%). There are less former or current smokers in our cohort (15% versus 38%). There are more patients suffering from cardiovascular disease (40% versus 25%) in our cohort because we include arterial hypertension as a cardiovascular disease, there are more patients suffering from chronic pulmonary disease in our cohort (21,6% versus 6%) because we consider all pulmonary diseases as aggravation risk factors not only Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). There are 3% of patients suffering from immunodepression in our cohort versus 6% of patients in this cohort. There are 6% of patients suffering of Neoplasia versus 8% in this cohort. Only 1,5% patients are suffering from chronic renal failure in our study versus 4% in this study. Only 0,7% are suffering from cirrhosis in our study versus 2% in this study.

In our multivariate analysis, we found that age was an independent risk factor for clinical worsening after ED admission. Age > 65 year-old is a major well established risk factor for severe form of COVID-19, such as previously reported [7,39]. In our analysis the OR of age was lower compared to OR of others independent risk factors for clinical worsening and was barely significant. This finding might be explained by the fact that our patients were younger compared to that previously reported. So, our analysis might be underpowered to study impact of elderly in clinical outcome in our population.

Others risk factors significantly associated with clinical worsening in our study were a history of chronic heart disease or of a chronic pulmonary disease or diabetes (Table 2). This findings were also similar to that previously reported in larger cohorts in France and China [7,31].

In contradiction with literature [7,39], obesity was not identified as a significant risk factor in our study. We can hypothesize that the small number of obese patients in our cohort underpowered our analysis. An explanation of the low number of obese patients included in our study might be due to the inclusion of patients with low NEWS score whereas obese patients are trend to have worse clinical parameters and respiratory symptoms and referred at ED with a higher NEWS score.

Whereas a high NEWS was associated with the risk of ICU transfer and inhospital mortality, we did not find that a low NEWS score at ED admission was predictive of a favorable outcome. In fact, the primary outcome (hospitalization, transfer to ICU or death) occurred in 79 patients (58%). Hospitalization rate is three to six times higher than this large US study (58% vs 9-20% during the first two waves) [30]. Of note, hospitalization occurred shortly after ED admission, at day 1 for 75 of these 79 patients (95%). These results may be tempered with the fact that hospitalization was the more frequent outcome, and only 9 patients (6%) had severe evolution and were transferred

to ICU or died (Table 3). These results are comparable to that previously reported by *Kostakis and al.* [40]. In this study, authors aimed to evaluate the ability of the NEWS score to discriminate the combined outcome of either death or ICU admission. For a NEWS < 5, the percentage of patients who achieved the primary outcome was not higher than 4%.

More patients presented a bilateral impairment on the aggravation group. It is important to notice that for patients transferred to ICU or dead, the only significant factor was the bilateral impairment on X-ray chest or CT-scan. In addition, bilateral impairment was an independent factor on the multivariate analysis with OR of 14. These results are clearly supported by literature. In a cohort of 572 patients, *Ruch et al.* identified the extent of lesions on initial CT independently associated with prognosis [33]. This result highlighted the importance of performing pulmonary imaging in all COVID-19 patients at ED admission, including in case of normal respiratory parameters, as bilateral involvement seemed to be the main risk factor for clinical worsening in our population of patients with a low NEWS at admission.

Regarding biological parameters, patients in the aggravation group presented a higher elevation of CRP, ferritin, d-dimer, and lower number of lymphocytes compared to patients without aggravation. These results are comparable to those of a retrospective cohort published in *Lancet* [34] and are explicated by the pathogenicity of the disease. Indeed, during the incubation phase, SARS-COV2 releases its RNA in host cells to replicate. At this stage, immune cells (macrophage, dendritic cells) and respiratory epithelium secrete inflammatory cytokine in order to destroy the virus. The pathogenicity of COVID-19 comes from this cytokine storm which is responsible for systemic organic lesions, and endothelial dysfunction [41]. This massive inflammation at initial phase is associated with elevated inflammatory biomarkers such as ferritin CRP and d-dimers. Of note, none of the patients in the aggravation group had a normal CRP level < 3mg/L. These simple biological parameters seemed to have a good negative predictive value for clinical worsening.

Certainly, a higher NEWS score and clinical parameters are pertinent to predict clinical worsening [26,35–37,40]. Our findings suggested that for COVID-19 patients with a low NEWS score at ED admission, recording inflammatory biological parameters and X-ray or CT chest acquisition on the top of clinical parameters was relevant for more accurate prediction of the clinical outcome in the following 30 days.

1. Strengths

This study had many strengths: it is a prospective cohort; the primary outcome is objective. One of the strongest points is that we only include confirmed cases by laboratory testing or positive CT-scan. The RT-PCR for SARS-COV-2 is not 100% accurate [42], and combined with positive CT-scan reduced ranking bias or inclusion of non-covid patients.

We standardized the data collection. All clinical risk factors were recorded even obesity (data missing for only 13 patients). We collected data by a standardized form and NEWS was systematically recorded at admission.

2. Limitations

This study had several limitations including the small number of patients (134 patients), potential bias of selection (634 excluded patients), its monocentric design. In addition,

it might be interesting to evaluate NEWS at regular interval following the RCP recommendations.

The first and the second wave were determined by the number of daily contaminations in France. The major difference between these two waves was the number of PCR tests realized. These tests, only realized for a third of patients during the first wave, were systematically realized during the second wave. We probably exclude many patients COVID of the first wave wrongly without a PCR or a positive CT-scan, creating potential bias of selection.

Our results overlap the two first waves of COVID. In France, it might be interesting to analyze the differences between the two waves.

5. Conclusion

We found that considering the NEWS score < 5 alone was not sufficient for sorting out COVID-19 patients at ED admission, as a high number of them required hospitalization, ICU transfer or died in the 30 following days. For more accurate prediction, it might be relevant for these patients to consider some simple biological parameters such as CRP, and X-ray or CT chest findings before taking any orientation decision.

Discussion en Français

Chez nos patients avec un score NEWS < 5 à l'admission aux urgences, 79 (59%) ont nécessité une hospitalisation, un transfert en soins critiques ou sont décédés. Les facteurs de risque indépendants pour l'aggravation clinique étaient l'âge, l'atteinte bilatérale à la radiographie thoracique ou au scanner, une élévation de la CRP ou des D-dimères.

Comparé à une cohorte italienne de 340 patients COVID consultant aux urgences [38], notre population est 13 ans plus jeune (âge médian 55 ans versus 68 ans). Il y a plus de femme dans notre étude (47% contre 26%). Le nombre de comorbidités est comparable entre les deux populations avec 70% des patients présentant au moins une comorbidité dans notre cohorte contre 79% dans la cohorte italienne. 30% de nos patients sont obèses contre 23% dans cette cohorte. La proportion de diabétiques est comparable entre les 2 cohortes (20,1% contre 16%). Il y a moins de fumeurs, sevrés ou non, dans notre cohorte (15% contre 38%). Il y a plus de patients souffrant de maladies cardiovasculaires dans notre cohorte (40% contre 25%) car nous avons considéré l'hypertension artérielle comme une maladie cardiovasculaire. Il y a plus de patients souffrant d'une pathologie pulmonaire chronique dans notre cohorte (21,6% contre 6%) parce que nous avons considéré toutes les maladies pulmonaires comme des facteurs de risque d'aggravation et pas seulement la bronchopneumopathie obstructive comme dans cette étude italienne. Il y a 3% de patients souffrant d'immunodépression dans notre cohorte contre 6% dans la cohorte italienne. 1,5% des patients souffrent d'une insuffisance rénale dialysée dans notre étude contre 4% dans cette cohorte italienne. Dans notre étude, seulement 0,7% des patients souffraient de cirrhose contre 2% dans l'autre étude.

L'âge est un facteur de risque indépendant confirmé par l'analyse multivariée mais le poids de ce facteur est moins important comparé aux autres. L'âge > 65 ans a clairement été identifié comme un facteur de risque important de formes sévères de la COVID-19 [7,39]. Dans notre analyse, l'OR de l'âge est plus bas comparé aux OR des facteurs de risque indépendants pour la dégradation clinique et est à peine significatif. Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que nos patients sont plus jeunes comparés aux études précédemment réalisées. Notre analyse peut manquer de puissance pour étudier l'impact de l'âge sur l'aggravation clinique dans notre population.

Les autres facteurs de risque significatifs associés à l'aggravation clinique dans notre étude sont des antécédents de cardiopathie chronique, de maladie pulmonaire chronique ou de diabète (Table 2). Ces résultats sont similaires à ceux publiés dans de plus importantes cohortes françaises ou chinoises.

En contradiction avec la littérature [7,39], l'obésité n'a pas été identifié comme un facteur de risque dans notre cohorte. On peut émettre l'hypothèse que notre analyse manque de puissance en raison du faible nombre de patients obèse dans notre étude. Une des explications possibles du faible nombre de patients obèses inclus dans notre étude peut être en lien avec l'inclusion de patients avec un score NEWS bas tandis que les patients obèses ont tendance à avoir des paramètres cliniques plus alarmants, notamment des symptômes respiratoires plus graves et donc un score NEWS plus haut aux urgences.

Alors qu'un score NEWS haut est associé au risque de transfert en unité de soins intensifs ou à la mortalité intrahospitalière, nous n'avons pas trouvé qu'un score NEWS bas à l'admission aux urgences était prédictif d'une issue favorable. Le critère de jugement principal (hospitalisation, transfert en soins intensifs ou décès) a été atteint pour 79 patients (58%). Le taux d'hospitalisation est trois fois à six fois plus élevé que dans une cohorte américaine qui a étudié le taux d'hospitalisation chez les patients COVID-19 (58% contre 9 à 20% durant les 2 premières vagues). A noter, l'hospitalisation survient majoritairement à J1 pour 75 de ces 79 patients hospitalisés (95%).

Ces résultats doivent être nuancés par le fait que parmi ces patients hospitalisés seulement 9 patients (6%) ont été transférés en unité de soins intensifs ou sont décédés (table 3). Ces résultats sont comparables avec l'étude menée par *Kostakis and al* [40]. Dans cette étude, les auteurs ont essayé d'évaluer la capacité du score NEWS à distinguer les patients à même de se faire hospitaliser en soins intensifs ou de décéder. Pour un score NEWS inférieur à 5, ils retrouvaient un pourcentage de patients transférés en soins intensifs ou décédés inférieur à 4%.

Il est important de préciser que les patients qui présentaient une atteinte bilatérale à la radiographie thoracique ou au scanner thoracique remplissaient plus souvent le critère de jugement principal. C'est le seul facteur de risque significatif retrouvé en lien avec un transfert en soins intensifs ou avec le décès. De plus, l'atteinte bilatérale était un facteur de risque indépendant sur l'analyse multivarié avec un OR à 14.

Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature. Dans une cohorte de 572 patients, *Ruch et al.* avait identifié une atteinte sur le scanner thoracique initial comme un facteur de risque indépendant associé au pronostic. Ces résultats soulignent l'importance de réaliser une imagerie pulmonaire pour tous les patients COVID-19 aux urgences, et ce même dans le cas de paramètres respiratoires rassurants, l'atteinte bilatérale à l'imagerie thoracique semble être le principal facteur de risque dans notre population avec un score NEWS bas aux urgences.

Concernant les paramètres biologiques, les patients dans le groupe aggravation présentaient une élévation de la CRP, de la ferritine, des D-dimères ou une lymphopénie. Ces résultats sont comparables avec une cohorte rétrospective publiée dans le *Lancet* [34], et expliqués par la physiopathologie de la COVID-19. Durant la phase d'incubation, le SARS-COV2 relargue son ARN dans les cellules hôte du patient pour se répliquer. Durant cette phase, les cellules immunitaires (macrophages et cellules dendritiques) et l'épithélium respiratoire sécrètent des cytokines pour détruire le virus. L'orage cytokinique ainsi formé est responsable des lésions systémiques organiques et de la dysfonction endométriale. Il semblerait qu'une inflammation massive à la phase initiale, traduite par l'augmentation des marqueurs biologiques de l'inflammation, soit prédictive de cet orage cytokinique.

Aucun des patients dans le groupe aggravation avait un dosage de la CRP négatif. Ces paramètres biologiques simples semblent avoir une bonne valeur prédictive négative pour l'aggravation clinique.

Sans aucun doute, un score NEWS haut associé à des constantes alarmantes sont pertinentes pour prédire une dégradation clinique [26,35–37,40] mais pour les patient COVID-19 avec un score NEWS bas et avec des constantes rassurantes, réaliser une biologie avec contrôle des paramètres inflammatoires ainsi qu'une radiographie ou un scanner thoracique est pertinent pour obtenir un pronostic plus précis.

1. Forces

Cette étude a plusieurs forces : c'est une étude prospective, le critère de jugement principal est objectif. Un des points les plus robustes est que nous n'avons inclus que des cas COVID confirmés par PCR ou scanner thoracique. La PCR pour le SARS-COV2 n'est pas fiable à 100% [42], et la combiner avec un scanner positif réduit les biais de classement ou l'inclusion de patients non-COVID. Nous avons standardisé le recueil de données via un CRF, tous les facteurs de risques ont été recueillis même l'obésité (données manquantes pour seulement 13 patients).

2. Faiblesses

Cette étude a plusieurs limites notamment le faible nombre de patients inclus (134 patients) ainsi que les biais de sélection liés à l'exclusion de 634 patients. Aussi, nous n'avons évalué le score NEWS qu'à l'arrivée des patients aux urgences, il aurait été intéressant de l'évaluer de manière répétée selon les intervalles de temps recommandés par le RCP.

La première et la deuxième vague étaient définies par le nombre de contaminations quotidiennes en France. La principale différence entre ces 2 vagues était le nombre de PCR réalisées. Ces tests, réalisés pour uniquement un tiers des patients durant la première vague, étaient systématiquement réalisés pour les patients durant la seconde vague. Nous avons probablement exclu des patients à tort devant l'absence de test PCR ou de scanner thoracique positif, créant des biais de sélection.

Nos résultats recouvrent les 2 premières vagues en France, qui avaient chacune leurs spécificités. Il pourrait être intéressant d'analyser les différences entre ces deux vagues.

Conclusion

Nous avons découvert qu'un score NEWS bas seul n'est pas suffisant pour autoriser le retour au domicile des patients COVID-19 aux urgences, et qu'un certain nombre de ces patients ont besoin d'être hospitalisé, transféré en unités de soins intensifs ou sont décédés. Pour une évaluation plus précise du pronostic, il est pertinent pour ces patients d'envisager le recueil de critères biologiques simples comme la CRP, et la réalisation d'une imagerie thoracique (radiographie ou scanner thoracique) avant de prendre une décision concernant l'orientation du patient.

Liste des figures

Figure 1. The NEWS scoring system [24]

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	3	2	1	Score 0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

Références

- [1] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- [2] Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin D-Y, Li S, Liu S-L, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet Lond Engl* 2020;395:949–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30557-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30557-2).
- [3] Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: The Role of Super-Spreaders in Infectious Disease. *Cell Host Microbe* 2015;18:398–401. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.09.013>.
- [4] 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* 2020;579:270–3. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
- [5] 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. *Lancet Lond Engl* 2020;395:497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [6] Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet Lond Engl* 2020;395:1517–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X).
- [7] Actualité - Publication d'une vaste étude réalisée sur 66 millions de personnes sur les facteurs de risque associés à l'hospitalisation et au décès pour Covid-19 - ANSM n.d. <https://ansm.sante.fr/actualites/publication-dune-vaste-etude-realisee-sur-66-millions-de-personnes-sur-les-facteurs-de-risque-associes-a-lhospitalisation-et-au-deces-pour-covid-19> (accessed May 30, 2021).
- [8] Shang Y, Pan C, Yang X, Zhong M, Shang X, Wu Z, et al. Management of critically ill patients with COVID-19 in ICU: statement from front-line intensive care experts in Wuhan, China. *Ann Intensive Care* 2020;10:73. <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00689-1>.
- [9] Libster R, Marc GP, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* 2021. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>.
- [10] Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020;324:1307–16. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17021>.
- [11] 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* 2020;8:267–76. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30417-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30417-5).

- [12] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330–41. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>.
- [13] Coronavirus SARS-CoV-2 : recommandations thérapeutiques n.d. <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/AvisRapportsDomaine?clefr=785> (accessed November 22, 2021).
- [14] Covid-19 : efficacité vaccinale. EPI-PHARE 2021. <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/impact-vaccination-covid-octobre-2021/> (accessed December 2, 2021).
- [15] Caumes E. L'infection à SARS-CoV-2. *Arch Mal Coeur Vaiss Prat* 2020;2020:2–4. <https://doi.org/10.1016/j.amcp.2020.08.002>.
- [16]: Analyse de l'activité hospitalière 2020 – Covid-19 | ATIH n.d. <https://www.atih.sante.fr/actualites/analyse-de-l-activite-hospitaliere-2020-covid-19> (accessed November 23, 2021).
- [17] Le Covid a coûté entre 170 et 200 milliards d'euros à l'État, selon Olivier Dussopt. *LEFIGARO* 2021. <https://www.lefigaro.fr/conjoncture/le-covid-a-coute-entre-170-et-200-milliards-d-euros-a-l-etat-selon-olivier-dussopt-20210927> (accessed November 23, 2021).
- [18] Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation* 2013;84:465–70. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2012.12.016>.
- [19] Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, Dickie S, Ward K, et al. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emerg Med J* 2014;31:482–7. <https://doi.org/10.1136/emered-2012-202186>.
- [20] Keep JW, Messmer AS, Sladden R, Burrell N, Pinate R, Tunnicliff M, et al. National early warning score at Emergency Department triage may allow earlier identification of patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective observational study. *Emerg Med J* 2016;33:37–41. <https://doi.org/10.1136/emered-2014-204465>.
- [21] Silcock DJ, Corfield AR, Gowens PA, Rooney KD. Validation of the National Early Warning Score in the prehospital setting. *Resuscitation* 2015;89:31–5. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.12.029>.
- [22] Bilben B, Grandal L, Søvik S. National Early Warning Score (NEWS) as an emergency department predictor of disease severity and 90-day survival in the acutely dyspneic patient – a prospective observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2016;24:80. <https://doi.org/10.1186/s13049-016-0273-9>.
- [23] Hodgson LE, Dimitrov BD, Congleton J, Venn R, Forni LG, Roderick PJ. A validation of the National Early Warning Score to predict outcome in patients with COPD exacerbation. *Thorax* 2017;72:23–30. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-208436>.
- [24] National Early Warning Score (NEWS) 2. RCP Lond 2017. <https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2>

(accessed August 19, 2021).

[25] Myrstad M, Ihle-Hansen H, Tveita AA, Andersen EL, Nygård S, Tveit A, et al. National Early Warning Score 2 (NEWS2) on admission predicts severe disease and in-hospital mortality from Covid-19 - a prospective cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2020;28:66. <https://doi.org/10.1186/s13049-020-00764-3>.

[26] 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:e14121. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14121>.

[27] COVID-19 Map. Johns Hopkins Coronavirus Resour Cent n.d. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (accessed September 5, 2021).

[28] Bernard Stoecklin S, Rolland P, Silue Y, Mailles A, Campese C, Simondon A, et al. First cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in France: surveillance, investigations and control measures, January 2020. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2020;25. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.6.2000094>.

[29] Clinical Spectrum. COVID-19 Treat Guidel n.d. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/> (accessed September 5, 2021).

[30] Garg S. 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* 2020;69. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>.

[31] Golberg E (DREES/DIRECTION). Parcours hospitalier des patients atteints de la Covid-19 lors de la première vague de l'épidémie 2020:39.

[32] Li Y, Yang Z, Ai T, Wu S, Xia L. Association of “initial CT” findings with mortality in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur Radiol* 2020;30:6186–93. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06969-5>.

[33] Ruch Y, Kaeuffer C, Ohana M, Labani A, Fabacher T, Bilbault P, et al. CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2020;26:1417.e5-1417.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.030>.

[34] 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* 2020;395:1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

[35] Goulden R, Hoyle M-C, Monis J, Railton D, Riley V, Martin P, et al. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J EMJ* 2018;35:345–9. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2017-207120>.

[36] Brink A, Alsma J, Verdonschot RJCG, Rood PPM, Zietse R, Lingsma HF, et al. Predicting mortality in patients with suspected sepsis at the Emergency Department; A retrospective cohort study comparing qSOFA, SIRS and National Early Warning Score. *PloS One* 2019;14:e0211133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211133>.

[37] Gidari A, De Socio GV, Sabbatini S, Francisci D. Predictive value of National

Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis Lond Engl* 2020;52:698–704. <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1784457>.

[38] Balbi M, Caroli A, Corsi A, Milanese G, Surace A, Di Marco F, et al. Chest X-ray for predicting mortality and the need for ventilatory support in COVID-19 patients presenting to the emergency department. *Eur Radiol* 2021;31:1999–2012. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07270-1>.

[39] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.

[40] Kostakis I, Smith GB, Prytherch D, Meredith P, Price C, Chauhan A, et al. The performance of the National Early Warning Score and National Early Warning Score 2 in hospitalised patients infected by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Resuscitation* 2021;159:150–7. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2020.10.039>.

[41] Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog* 2021;150:104673. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104673>.

[42] Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection - Challenges and Implications. *N Engl J Med* 2020;383:e38. <https://doi.org/10.1056/NEJMp2015897>.

AUTEUR : Nom : Ternisien

Prénom : Pierre

Date de Soutenance : 10/12/2021

Titre de la Thèse : Valeur pronostique d'un score NEWS bas aux urgences chez les patients COVID-19.

Thèse - Médecine - Lille 2020

Cadre de classement : Médecine d'Urgence

DES + spécialité : Médecine d'Urgence

Mots-clés : Covid-19, facteurs de risque, score NEWS, urgences

Résumé :

Contexte : Le virus SARS-COV2, agent infectieux de la COVID-19, est responsable d'une forte pression sur le système hospitalier. Le score NEWS a été validé dans la stratification du risque chez les patients COVID-19 se présentant aux urgences. Pour les patients qui ont un score ≥ 5 , une surveillance hospitalière s'impose. Il persiste néanmoins une zone d'ombre sur le pronostic des patients dont le score est inférieur à 5.

Matériel et Méthodes : Etude de cohorte, prospective, monocentrique, avec inclusion de 134 patients COVID confirmés par PCR ou scanner, du 25 mars 2020 au 1^{er} novembre 2020. L'inclusion des patients est réalisée à J0 avec recueil de toutes les données cliniques, biologiques, radiologiques. Les patients reçoivent un appel à J30 afin de savoir s'ils ont été hospitalisés en service conventionnelle, en soins intensifs, ou décédés.

Résultats : Sur 134 patients COVID avec un NEWS inférieur à 5, 79 ont atteint le critère de jugement principal à savoir une aggravation de leur état (hospitalisation, soins intensifs ou décès). Sur ces 79 patients, 9 (6%) ont été transféré vers les soins intensifs ou sont décédés.

Conclusion : Un score NEWS bas n'est pas suffisant pour décider d'une prise en charge ambulatoire et doit être complété par une évaluation globale des antécédents du patient, de sa symptomatologie, de son bilan biologique et surtout des résultats de l'imagerie thoracique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Eric Wiel

Assesseurs : Monsieur le Professeur Marc Lambert
Madame le Docteur Cécile Yelnik
Madame le Docteur Delphine Garrigue

