

UNIVERSITÉ DE LILLE DROIT ET SANTE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Facteurs de limitations thérapeutiques et facteurs pronostiques
chez les patients COVID-19 admis en soins critiques.
Étude observationnelle rétrospective dans l'unité de surveillance
continue du CH de Lens.**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2022 à 18 h
au Pôle Formation

Par Pierre BOSCHETTI

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Asseseurs :

Monsieur le Docteur Olivier NIGEON

Monsieur le Docteur Raphaël KROUCHI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Nicolas VAN GRUNDERBEECK

Avertissement

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

Liste des abréviations

ATB	Antibiotique
CHL	Centre Hospitalier de Lens
COVID-19	COrona VInal Disease, maladie liée au SARS-CoV2
DNI	Do Not Intubate
DV	décubitus ventral
HTA	hypertension artérielle
IFC	Indice de Fragilité Clinique
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LAT	Limitation ou arrêt des thérapeutiques
NEWS	National Early Warning Score
ONHD	Oxygénothérapie Nasale à Haut Débit
PCR	Polymerase Chain Reaction
qSOFA	quick Sepsis/Sequential Organ Failure Assessment
SAU	service d'accueil des urgences
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
USC	Unité de Surveillance Continue
VNI	Ventilation Non Invasive

SOMMAIRE

RESUME	1
INTRODUCTION	2
METHODES	5
I. CONCEPTION DE L'ÉTUDE	5
II. RECUEIL DES DONNEES	5
III. CRITERES D'INCLUSION ET POPULATION ETUDIEE	6
IV. RECUEIL DES VARIABLES	6
A. <i>Variables démographiques</i>	6
B. <i>Variables chronologiques et géographiques</i>	7
C. <i>Scores cliniques et biologiques de gravité, sévérité et pronostic</i>	7
D. <i>Comorbidités</i>	8
E. <i>Traitements reçus</i>	8
F. <i>Paramètres biologiques à l'admission</i>	9
G. <i>Limitations et arrêts des thérapeutiques actives</i>	9
I. ANALYSES STATISTIQUES	10
II. ÉTHIQUE	11
RESULTATS	12
I. POPULATION	12
II. ANALYSE DES FACTEURS DE LIMITATIONS DANS L'ENSEMBLE DE LA POPULATION	15
A. <i>Analyse bivariée</i>	15
B. <i>Analyse multivariée</i>	19
III. ANALYSE DE LA POPULATION SUR LA MORTALITE A J28	20
A. <i>Analyse bivariée</i>	20
B. <i>Analyse multivariée</i>	24
IV. ANALYSE DU GROUPE LAT SUR LA MORTALITE A J28	25
A. <i>Analyse bivariée</i>	25
B. <i>Analyse multivariée</i>	28
DISCUSSION	29
I. PRINCIPAUX RESULTATS DE L'ÉTUDE	29
II. INTERPRETATION	31
A. <i>LAT et mortalité globale</i>	31
B. <i>Facteurs de mortalité</i>	34
III. LIMITES	38
A. <i>Le recueil de données rétrospectif</i>	38
B. <i>Caractère monocentrique de l'étude</i>	38
C. <i>Analyses statistiques multiples</i>	38
D. <i>Problème de corrélations multiples</i>	39
E. <i>Critère de jugement</i>	39
F. <i>Inconnues concernant les limitations thérapeutiques en amont des soins critiques, et l'influence des pics épidémiques</i>	39
CONCLUSION	40
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	41
ANNEXES	46
I. ANNEXE N°1 : ÉCHELLE DE FRAGILITE CLINIQUE	46
II. ANNEXE N°2 : INDEX DE COMORBIDITE DE CHARLSON	47
III. ANNEXE N°3: THE NEWS SCORING SYSTEM	48
IV. ANNEXE N°4: SCORE IGS II	49
V. ANNEXE N°4: SCORE QSOFA	50

RESUME

Introduction : La pandémie de COVID-19 a entraîné une saturation des systèmes de soins et notamment des services de soins critiques. L'optimisation de l'orientation des patients dans ces différentes filières de soins était un enjeu majeur. Nous avons évalué l'activité d'une USC afin de déterminer les facteurs liés aux limitations thérapeutiques et les facteurs de mortalité de la population COVID-19, afin de guider les praticiens dans leur prise en charge initiale.

Méthode : étude observationnelle rétrospective monocentrique sur 14 mois dans une USC rattachée à une réanimation COVID-19. Les principales données récoltées des dossiers médicaux informatisés étaient l'âge, les comorbidités, les scores de CHARLSON, NEWS, IGSII, qSOFA, et l'indice de fragilité clinique. Étaient également recueillis les traitements par VNI et ONHD. Les objectifs étaient d'établir le profil des patients limités, les facteurs associés aux LAT, et la mortalité des patients.

Résultats : Sur les 212 patients pris en charge pour COVID-19 en USC patients analysés, 25,5% (54/212) étaient en LAT, le taux de mortalité était de 66,6% (36/54), les patients non limités avaient un taux de mortalité de 9,5% (15/158). Le profil des patients limités était un âge plus élevé (76 vs 61,5 p<0,001), des scores de gravité (CHARLSON, IGSII, NEWS, qSOFA) plus élevés, p<0,001, ils étaient plus hypertendus que les patients non limités (68% vs 47%, p=0,006). En analyse multivariée pour la décision de LAT, un IFC>4 (OR : 45,72 [10,49-199,10] p<0,001), un qSOFA>1 (OR :19,4 [3,32-113,66] p=0,001 et un score de Charlson élevé (OR :1,73 [1,27-2,49] p=0,001 étaient des facteurs indépendants associés aux limitations. Les facteurs indépendants associés à une mortalité à J28 dans notre population étaient d'être en LAT (OR :17,24 [7,46-40] p<0,001), d'avoir été traité par VNI (OR :6,57 [1,71-25,64] p=0,006) et d'être hypertendu (OR :2,55 [1,06-6,09] p=0,035.

Les facteurs associés à la mortalité dans le groupe de patients en LAT en analyse bi variée étaient l'HTA (78% vs 50% p=0,038). En analyse multivariée, l'HTA était un facteur associé à la mortalité (OR :5,98 [1,29-27,7] p=0,022).

Conclusion : les résultats ont démontré que les patients limités étaient plus âgés, plus fragiles et plus hypertendus. Nous avons également montré que les patients traités par VNI présentaient une mortalité plus importante. Enfin nos résultats ont appuyé la valeur prédictive des scores d'alerte, comme le montre l'analyse de la littérature.

INTRODUCTION

La pandémie de COVID-19 apparue en Chine à la fin de l'année 2019 qui s'est répandue en France et dans le monde durant le début de l'année 2020, a entraîné une saturation des systèmes de soins et notamment des services de soins critiques.(1)

Elle a également imposé aux praticiens médicaux une adaptation quant à l'allocation des ressources thérapeutiques disponibles, particulièrement dans les services de soins critiques. L'optimisation de l'orientation des patients dans ces différentes filières de soins était un enjeu majeur au cours des pics épidémiques.(2)

Il est admis d'une part qu'il existe un lien entre un taux d'occupation élevé des services de soins critiques et une mortalité hospitalière augmentée pour les patients en sepsis.(3). D'autre part, l'on sait que la saturation régionale des structures de soins critiques a été associée à un taux de mortalité plus élevé au cours des périodes de tension épidémique.(2)

Enfin, les patients touchés par la COVID-19 ont été admis pour la majorité dans des structures préexistantes de soins critiques, mais aussi dans de nouvelles unités créées à cette occasion dans des locaux préexistants (« réanimations éphémères).

Un enjeu majeur était donc d'optimiser le parcours de soins des patients dans la prise en charge initiale. Il est démontré que l'orientation des patients dans des services de soins intermédiaires, notamment via l'établissement de protocoles, permet de décharger les unités de réanimation, diminue les coûts et augmente les ressources disponibles.(4)

L'utilisation des unités de surveillance continue est prévue dans le cadre d'application des soins critiques, pour les patients qui nécessitent une surveillance rapprochée, monitorée et la mise en œuvre d'une technique de suppléance d'organe spécifique comme la ventilation non invasive ou l'oxygénothérapie nasale à haut débit. Les patients peuvent présenter une défaillance d'organe, celle-ci doit être unique et souvent moins sévère. Elles sont « Niveau intermédiaire entre les unités de réanimation et les soins conventionnels » dont le champ d'activité et le type de patient à prendre en charge sont encadrés par la législation.(5)(6)

Dans notre hôpital, l'unité de surveillance a été transformée en unité éphémère de soins intensifs « COVID-19 » et a pris une part importante dans la prise en charge des patients COVID-19 à partir de la deuxième vague épidémique. Après que des études aient encouragé le recours à des techniques de suppléances de type VNI et ONHD, et leur utilisation pour des patients de gravité intermédiaire.(7)(8)(9)(10)(11)

Un autre enjeu majeur de la prise en charge hospitalière des pics épidémiques de COVID-19 a été la priorisation, au vu des ressources disponibles (12,13). Les limitations thérapeutiques (14,15,16) sont fréquentes en secteur de soins critiques, bien étudiées dans les populations des unités de réanimation, moins pour les USC. Si des recommandations ont été précocement établies en ce sens dès le début de la pandémie, l'évaluation du devenir des patients admis en soins critiques mais limités pour le recours à la ventilation mécanique a été relativement peu étudié. De nombreux facteurs pronostiques ont été validés pour les patients COVID-19 en réanimation (17)(18), qu'ils soient liés aux antécédents, aux comorbidité, à l'âge, à des scores cliniques(19-22) ou à des données biologiques (23-26). Les patients « limités » ont été, en comparaison, moins étudiés.

Le but de notre étude est d'évaluer rétrospectivement l'activité de cette unité de « soins intensifs COVID-19 ». Les objectifs de notre étude étaient :

- D'établir des facteurs indépendants associés à la décision de limitation thérapeutique sur la ventilation mécanique ; d'étudier les caractéristiques des patients limités, et les facteurs associés à leur mortalité.
- D'établir les facteurs associés à la mortalité des patients pris en charge en USC, avec pour critère la mortalité à J28.

METHODES

I. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, dans le service d'unité de surveillance continue du centre hospitalier de Lens. La période d'inclusion s'étendait de l'admission du premier patient dans le service lors de la deuxième vague, le 13 septembre 2020 et pour toute la durée d'activité du service durant l'année 2021, le dernier patient ayant été inclus le 19 novembre 2021.

Au centre hospitalier de Lens, l'USC est une unité médico-chirurgicale composée habituellement de 12 lits, réparti en 6 lits médicaux et 6 lits péri opératoires. Elle était composée durant les vagues épidémiques de 2020 et 2021 de 6 à 12 lits dédiés au COVID-19 selon les périodes, et rattachée à une unité de réanimation COVID-19 composée de 8 lits.

II. Recueil des données

L'ensemble des données analysées a été recueilli à partir des dossiers médicaux informatisés des patients et des courriers de sortie d'hospitalisation.

Le support de collecte était un tableur créé par logiciel *Microsoft Excel* version 16.61, sous licence. L'anonymat des patients était garanti par une allocation numérique aléatoire remplaçant l'identité, le numéro IPP et la date de naissance de chacun des patients inclus.

III. Critères d'inclusion et population étudiée

Tout patient pris en charge en USC-COVID de l'ouverture du service lors du deuxième pic épidémique et pour toute la durée d'activité du service en 2021.

Le diagnostic de pneumonie à COVID-19 était porté par une PCR positive après prélèvement nasopharyngé. Les patients admis dans le service pour suspicion de COVID-19 mais dont le diagnostic a été infirmé n'ont pas été analysés.

La provenance des patients admis en USC était :

- Admission du service des urgences du centre hospitalier
- Entrée directe via transport médicalisé par une équipe SMUR
- Transfert d'un autre centre hospitalier – service conventionnel ou unité de surveillance continue ne disposant pas d'un rattachement à une réanimation au sein de la structure –
- Transfert de réanimation, du centre hospitalier de Lens ou d'un autre centre pour amélioration clinique, ou pour sevrage ventilatoire.

IV. Recueil des variables

A. Variables démographiques

- Age
- Sexe
- Taille et poids avec calcul de l'indice de masse corporel

B. Variables chronologiques et géographiques

- Période de pic épidémique
- Date d'entrée et date de sortie du service d'USC
- Nombre de jours dans le service d'USC
- Provenance de patients
- Lieu de transfert

C. Scores cliniques et biologiques de gravité, sévérité et pronostic

- Indice de fragilité clinique.(27) (*annexe n°1*) - allant de 1 à 9 - cette variable a été recueillie en trois catégories distinctes : IFC de 1 à 2, IFC de 3 et 4, IFC de 5 ou plus. En effet, le recueil rétrospectif dans le dossier ne permettait pas de classer chaque patient de manière quantitative, la variable était analysée qualitativement avec une variable de référence donnant un reflet de sévérité clinique significative pour IFC de 5 ou plus.
- Score de CHARLSON.(28) (*annexe n°2*)
- NEWS score (*annexe n°3*)
- Score IGS2 avec l'âge (*annexe n°4*)
- Score qSOFA.(29) (*annexe n°5*) – bien que cette variable n'était pas disponible dans tous les dossiers ; les paramètres qui la composent -fréquence respiratoire, trouble des fonctions supérieures, pression artérielle systolique- étaient recherchés systématiquement dans le dossier d'admission des urgences, l'observation d'entrée dans le service, afin de pouvoir l'exploiter pour tous les patients.

- Score de gravité scanographique en pourcentage

La méthodologie pour établir les scores pour chaque patient de façon optimale était de choisir, lorsque les scores n'étaient pas calculés directement, de sélectionner les données composantes de façon homogène soit au SAU, soit lors de l'admission en USC, soit dans les 24 premières heures suivant l'admission.

D. Comorbidités

- HTA
- Obésité et obésité morbide
- Insuffisance respiratoire chronique
- Insuffisance rénale chronique
- Maladie cardio-vasculaire
- Cancer en cours ou non en rémission
- Pathologie neurologique chronique
- Pathologie hématologique chronique
- Immunodépression
- Maladie rhumatologique chronique

E. Traitements reçus

- ONHD et nombre de jours reçus
- VNI et nombre de jours reçus
- DV vigile

- Corticoïdes
- ATB et nombre de jours reçus
- Vaccination et nombre de doses reçues
- Amines vasoactives et nombre de jours reçues

F. Paramètres biologiques à l'admission

- PaCO₂
- PaO₂
- Créatinine plasmatique
- CRP
- PCT
- D-dimères
- Fibrinogène
- Insuffisance rénale aigue -IRA- cette variable était analysée comme positive en fonction des données biologiques et cliniques selon les critères KDIGO.

G. Limitations et arrêts des thérapeutiques actives

La décision de LAT était prise de manière collégiale selon les recommandations en vigueur. Elle incluait comme déterminant principal une décision de non-recours à la ventilation mécanique (Do Not Intubate). Les LAT pouvaient être posées au SAU ou une fois dans le service d'USC après réévaluation de la gravité des patients. Un délai de 72 heures était pris en compte à partir de l'admission dans la recherche de LAT dans les dossiers des patients.

I. Analyses statistiques

Les résultats étaient exprimés en moyenne avec l'écart type quand les variables obéissaient à une loi normale ou en médiane avec interquartile (25-75%) quand elles n'étaient pas distribuées selon une loi normale. La distribution normale des données évaluée par le test de Kolmogorov-Smirnov. La comparaison des valeurs entre les différents groupes de patients était effectuée par deux tests, soit le test T de Student soit le test U de Mann-Whitney.

La comparaison des variables qualitatives était effectuée par le test du Chi-deux de Pearson et le test exact de Fisher.

Les analyses multivariées ont été réalisées par une régression logistique au pas à pas.

Pour l'analyse multivariée sur la population totale de l'USC, la régression logistique a été réalisée pour identifier les facteurs prédictifs indépendants qui étaient significativement associés au critère mortalité à J28. On proposait l'inclusion des variables dont le $p < 0,05$ en analyse univariée. La qualité d'adéquation à l'échantillon était évaluée par le test de Hosmer et Lemeshow - on visait un $p > 0,20$ pour chaque pas -.

La procédure d'analyse était identique pour l'analyse multivariée dans le sous-groupe de patients en LAT.

Une analyse multivariée secondaire, cherchant des facteurs prédictifs indépendants à la décision de LAT (DNI < 72 heures) a également été réalisée dans la population totale.

Les variables significatives avec un $p < 0,05$ en univarié étaient incluses. Les variables

significatives en univarié mais ne pouvant pas être connues au moment de la décision de limitation ont été exclues. La méthode d'analyse retenue était la même que pour les autres analyses multivariées.

Le problème de colinéarité a été identifié avant le début de l'analyse.

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics 24, sous licence.

II. Éthique

Le projet de thèse et la méthode de réalisation ont été présentés à l'unité de recherche clinique du centre hospitalier de Lens et approuvés.

RESULTATS

I. Population

Sur la période d'inclusion de septembre 2020 à novembre 2021, 219 patients ont été inclus. Sept patients ont été exclus avant l'analyse des données - 6 pour diagnostic infirmé, et 1 non pris en charge dans le service - : 212 patients ont donc été analysés. La décision de limitation thérapeutique sur l'intubation et le transfert en réanimation a été posée chez 54 patients (25,5% de la population étudiée). Dans ce groupe de patients limités, le taux de survie à J28 est de 33,3%. Dans la population totale, 158 patients n'ont pas été limités. Dans ce groupe de patients, le taux de survie à J28 était de 84%. Parmi les patients non limités, 113 ont été intégralement pris en charge en USC, le taux de survie à J28 était de 97,4%. 10 patients provenaient de services de réanimation - pour amélioration clinique ou sevrage respiratoire -, le taux de survie à J28 était de 100%. Enfin parmi les 158 patients non limités, 35 ont dû être transférés en réanimation pour aggravation clinique. Dans ce groupe le taux de survie à J28 était de 64,7%.

Ces données sont mises en forme dans la *figure n°1 : diagramme de flux*.

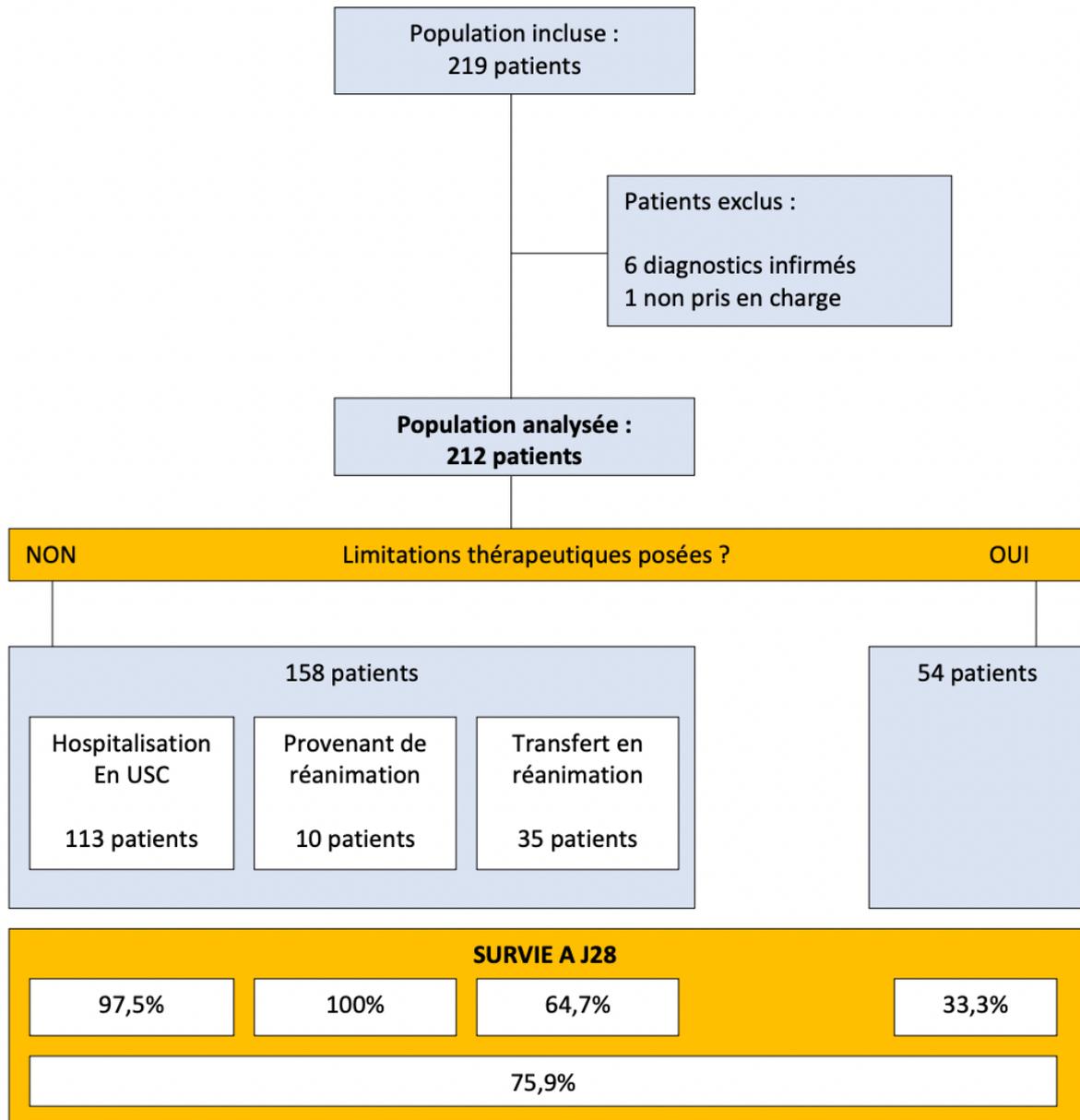


Figure n°1 : Diagramme de flux.

Données descriptives

L'ensemble des données analysées sont résumées dans le

Tableau n°1 : caractéristiques globales de la population.

Tableau n°1 : caractéristiques globales de la population

Caractéristiques globales des patients n= 212	N	%	Médiane
AGE			66 (55 - 74)
SEXE MASCULIN	138	65,1	
DNI < 72 heures	54	25,5	
Nosocomial	10	4,7	
entrée du CHL	170	80,2	
période de pic épidémique *	104	49,1	
nombre de jours avant les 1ers symptômes			7 (5 - 9)
MORTALITÉ à J28	51	24	
durée de séjour en USC (jours)			5 (3 - 7)
Comorbidités :			
HTA	111	52,4	
IMC			28 (24 - 33)
pathologie cardiovasculaire	29	13,7	
diabète	70	33	
obésité	83	39,2	
obésité morbide	17	8	
insuffisance rénale chronique	11	5,2	
insuffisance respiratoire chronique	28	13,2	
hémopathie chronique	10	4,7	
cancer	17	8	
immunodéprimé	31	14,6	
cirrhose	3	1,4	
pathologie neurologique chronique	19	9	
maladie de système	14	6,6	
scores gravité/fragilité/comorbidités :			
index de fragilité clinique :			
IFC 1-2	122	57,8	
IFC 3-4	51	24,2	
IFC > 4	38	18	
IGS II			28 (22 - 34)
Charlson score			3 (1 - 5)
score de gravité TDM			50 (30 - 75)
NEWS			7 (5 - 8)
qSOFA>2	19	9,4	
Bilan biologique à l'admission :			
PaO2			61 (54- 70,5)
PaCO2			35 (31 - 38,5)
créatinine plasmatique			8 (7 - 10)
CRP			98 (51 - 170)
PCT			0,22 (0,12 - 0,47)
Albumine			27 (24 - 30)
fibrinogène			6,5 (5,8 - 7,4)
D-dimères			1005 (697,5 - 1745)
lymphopénie	152	72,4	
AKI	40	18,9	
traitements reçu :			
VNI	151	71,6	
nombre de jour VNI			3 (0 - 6)
OPTIFLOW	163	76,9	
nombre de jour OPTIFLOW			3 (1 - 5)
décubitus ventral	35	16,5	
corticoides	204	96,2	
tocilizumab	3	1,4	
Anticorps monoclonaux hors Toci	2	0,9	
noradrenaline	5	2,4	
statut vaccinal :			
1 dose	7	3,3	
> 1 dose	3	1,4	

Dans ce tableau : la variable DNI<72heures correspond aux LAT posées dans les 72heures suivant l'admission

II. Analyse des facteurs de limitations dans l'ensemble de la population

A. Analyse bivariée

Cette analyse est présentée dans les *tableaux n°2 et n°3*. Parmi les principaux facteurs de limitations dans les variables qualitatives nous retrouvons :

Un IFC>4 était retrouvé chez 57% des patients limités contre 4,5% chez les autres, ($p<0,001$). Le score qSOFA>2 était coté chez 26% des patients limités contre 3% dans l'autre groupe, ($p<0,001$).

Le taux de survie à J28 chez les patients limités était de 33,3% alors qu'il était de 90,5% dans l'ensemble de la population non limitée, ($p<0,001$).

Plusieurs comorbidités étaient retrouvées de manière significativement plus élevée dans la population limitée. Parmi lesquelles l'HTA avec 68% vs. 47%, ($p=0,006$). Les maladies cardiovasculaires avec 26% vs. 9%, ($p=0,002$). L'insuffisance rénale chronique retrouvée chez 15% des patients limités contre 2% du reste de la population, ($p<0,001$). 24% des patients limités présentaient une insuffisance respiratoire chronique contre 10% des patients non limités, ($p=0,006$). Les cancers et l'immunodépression étaient également significativement plus présents dans la population limitée. Par ailleurs, l'insuffisance rénale aiguë -AKI- était retrouvée chez 37% des patients limités alors qu'elle était présente chez seulement 13% du reste de la population, ($p<0,001$).

Concernant les traitements reçus exploités dans les données ; la VNI était prescrite chez 87% dans le groupe LAT contre 66% pour les patients sans limitations thérapeutiques, ($p=0,003$). Les patients non limités bénéficiaient de séances de

décubitus ventral -DV- dans 20% des cas, alors que cette technique n'était employée que dans 7% des cas pour les patients limités, (p=0,037).

Tableau n°2 : comparaison des variables qualitatives chez les patients en LAT et les patients non limités.

	LAT		P value
	Oui	Non	
Sexe masculin	35/54 (65)	103/158 (65)	0,96
Pic épidémique	20/54 (37)	84/158 (53)	0,041
IFC > 4	31/54 (57)	7/157 (4,5)	<0,001
qSOFA >= 2	14/54 (26)	5/158 (3)	<0,001
Survie à J28	18/54 (33)	143/158 (90)	<0,001
Lymphopénie	42/54 (78)	110/156 (71)	0,303
Comorbidités :			
HTA	37/54 (68)	74/158 (47)	0,006
Maladie cardiovasculaire	14/54 (26)	15/158 (9)	0,002
Diabète	20/54 (37)	50/158 (32)	0,467
Ins. Rénale chronique	8/54 (15)	3/158 (2)	<0,001
Ins. Respiratoire chronique	13/54 (24)	15/158 (10)	0,006
Hémopathie chronique	3/54 (6)	7/158 (4)	0,714
Cancer	9/54 (17)	8/158 (5)	0,016
Immunodépression	12/54 (22)	19/158 (12)	0,067
Cirrhose	1/54 (2)	2/158 (1)	1
Patho. neurologique	11/54 (20)	8/158 (5)	0,002
Patho. Rhumatologique	6/54 (11)	8/158 (5)	0,199
Obésité	16/54 (30)	67/158 (42)	0,097
Obésité morbide	2/54 (3,7)	15/158 (9,5)	0,249
IRA	20/54 (37)	20/158 (13)	<0,001
Traitements reçus :			
VNI	47/54 (87)	104/157 (66)	0,003
ONHD	39/54 (72)	124/158 (79)	0,346
Décubitus ventral	4/54 (7)	31/158 (20)	0,037
Corticoïdes	54/54	150/158 (95)	0,207

P value significatif si <0,05. Patho : pathologie. IRA : insuffisance rénale aigue

L'analyse des variables quantitatives sur les facteurs de limitations mettait en évidence plusieurs facteurs liés aux prises de décisions de limitations.

L'âge médian était plus élevé chez les patients limités, 76 ans [71-82]. Les scores de gravité tels que l'IGSII de 33 [30-40,25], le score NEWS de 8 [7-10], et le score de Charlson de 5 [4-7].

On remarquait que l'IMC médian des patients limités était plus faible 26 [23-33] que celui du reste de la population 28 [25-34], ($p=0,019$).

Parmi les paramètres biologiques étudiés, certains marqueurs inflammatoires étaient sensiblement et significativement plus élevés chez les patients DNI<72heures. Ainsi la CRP médiane dosée à l'admission était de 115mg/L [78-165] vs. 86mg/L [45-173], ($p=0,028$). La PCT de 0,30 ng/mL [0,15-0,83] vs. 0,20 ng/mL [0,11-0,41], ($p=0,008$).

La durée de séjour en USC médiane était plus élevée chez les patients limités, 6 jours [3,5-11,5], ($p = 0,016$). La durée de traitement par VNI l'était aussi 4,5 jours [2-7], ($p<0,001$).

Tableau n°3 : comparaison des variables quantitatives chez les patients en LAT et les patients non limités.

	LAT		P value
	oui	non	
SCORES CLINIQUES			
CHARLSON	5 [4-7]	2 [1-4]	<0,001
IGS 2	33 [30-40,25]	27 [19-31]	<0,001
NEWS	8 [7-10]	6 [5-8]	<0,001
Score gravité TDM	50 [30-70]	50 [30-70]	0,902
AGE	76 [71-82]	61,5 [51-69]	<0,001
Nbre jours des 1ers symptômes	7 [4-8]	7 [5-10]	0,057
IMC	26 [23-33]	28 [25-34]	0,019
Paramètres biologiques			
PaO2	58 [50-72]	62 [56-70,5]	0,063
PaCO2	34,5 [31-39,25]	35 [32-38,5]	0,832
Créatinine plasmatique	8,50 [7-13,5]	8 [6-10]	0,045
CRP	115 [78-165]	86 [45-173]	0,028
PCT	0,30 [0,15-0,83]	0,20[0,11-0,41]	0,008
Albumine	26 [23-30]	27 [25-30]	0,096
Fibrinogène	6,45 [5,57-7,04]	6,60 [5,88-7,50]	0,316
D-dimères	1070 [700-2110]	978 [670-1640]	0,202
Durée séjour en USC	6 [3,5-11,5]	5 [3-7]	0,016
Nombre de jours ONHD	4,5 [0-7]	3 [1-5]	0,091
Nombre de jours VNI	4,5 [2-7]	2 [0-5]	<0,001

P value significatif si <0,05. Nbre : nombre. ONHD : oxygénothérapie nasale à haut débit.

B. Analyse multivariée

Elle est présentée dans le *tableau n°4*.

Après l'ajustement des variables, les scores cliniques de gravité qSOFA, l'IFC, le score de comorbidités Charlson étaient tous des facteurs indépendants de limitation. L'âge était également associé comme facteur de limitation.

La créatinine plasmatique était associée comme un facteur protecteur de limitation.

Tableau n°4 : modèle de régression logistique multivariée pour les facteurs associés à une décision de LAT

	OR	IR 95%	P value
IFC > 4	45,72	[10,498-199,105]	<0,001
qSOFA > 1	19,4	[3,32-113,662]	0,001
CHARLSON	1,783	[1,273-2,498]	0,001
AGE	1,172	[1,074-1,278]	<0,001
Créatinine plasmatique (mg/L)	0,901	[0,826-0,982]	0,018

P value significatif si <0,05. OR : Odds Ratio. IR : intervalle de confiance à 95%. Les variables incluses dans l'analyse multivariée étaient les variables retrouvées significatives (p<0,05) en analyses bivariées. Les Odds Ratio pour la créatinine plasmatique et l'âge sont à interpréter en unité de temps. (Pour chaque année ou valeur de créatinine augmentant de 1 unité, le risque est multiplié par la valeur de l'Odds Ratio).

III. Analyse de la population sur la mortalité à J28

A. Analyse bivariée

Lorsqu'on regardait la mortalité et la survie à J28 sur l'ensemble de la population, certaines variables étudiées révélaient des différences significatives. Parmi les patients vivants à J28, seulement 9% avaient un indice de fragilité clinique, IFC>4 alors qu'ils étaient 45% chez les patients décédés, ($p<0,001$). Le qSOFA égal à 2 ou plus était retrouvé chez 6 patients sur 161 (4%) chez les survivants et chez 13 patients sur les 51 décédés (25%), ($p<0,001$). 18 patients (11%) avaient été limités parmi les 161 vivants à J28 alors qu'ils étaient 36 patients limités (70%) dans l'autre groupe, ($p<0,001$).

La proportion de patients présentant une HTA était significativement plus faible dans le groupe survie à J28, avec 46% de patients hypertendus contre 72% dans l'autre groupe, ($p<0,001$). Il en allait de même pour l'insuffisance rénale chronique, retrouvée chez 2% des patients dans le groupe de survie contre 13% dans l'autre, ($p=0,005$). Pour l'ensemble des autres comorbidités analysées, des tendances se dessinaient avec des pourcentages plus faibles dans le groupe survie pour chacune d'entre-elles. Sans toutefois être significatif.

Un point important à relever est qu'une plus grande proportion de patients obèses était retrouvée dans le groupe de survie par rapport au groupe décès.

Quarante-trois pour cent de patients obèses (69/161) dans le groupe survie contre 27% (14/51) dans l'autre. Une analyse de groupe était réalisée et retrouvait comme facteur de biais un âge significativement plus bas chez les obèses : 58,63 ans en

moyenne contre 65,79 ans de moyenne d'âge chez les patients non obèses, (p<0,001).

Concernant les traitements reçus, 64% (103/160) des patients du groupe survie avait bénéficié de VNI contre 94% (48/51) pour les patients du groupe décès, (p<0,001).

Les patients présentant une insuffisance rénale aigue lors de l'admission étaient significativement plus nombreux dans le groupe décès que survie à J28 ; 12% dans le groupe survie contre 39% dans le groupe décès, (p<0,001).

L'ensemble de ces données est résumé dans le *tableau n°5*.

Tableau n°5 : comparaison des variables qualitatives dans les groupes survie à J28 et mortalité à J28

	Mortalité à J28		P value
	Survie	Décès	
Sexe masculin	102/161 (63)	36/51 (70)	0,345
Pic épidémique	80/161 (49)	24/51 (47)	0,743
IFC > 4	15/160 (9)	23/51 (45)	<0,001
qSOFA >= 2	6/161 (4)	13/51 (25)	<0,001
DNI < 72heures	18/161 (11)	36/51 (70)	<0,001
Lymphopénie	113/160 (70)	39/50 (78)	0,309
Comorbidités :			
HTA	74/161 (46)	37/51 (72)	0,001
Maladie cardiovasculaire	18/161 (11)	11/51 (21)	0,06
Diabète	53/161 (33)	17/51 (33)	0,956
Ins. Rénale chronique	4/161 (2)	7/51 (13)	0,005
Ins. Respiratoire chronique	19/161 (12)	9/51 (17)	0,263
Hémopathie chronique	6/161 (4)	4/51 (8)	0,257
Cancer	10/161 (6)	7/51 (13)	0,134
Immunodépression	21/161 (13)	10/51 (19)	0,248
Cirrhose	1/161 (0,5)	2/51 (4)	0,144
Patho. Neurologique	12/161 (7)	7/51 (13)	0,171
Patho. Rhumatologique	9/161 (5)	5/51 (10)	0,332
Obésité	69/161 (43)	14/51 (27)	0,049
Obésité morbide	14/161 (8)	3/51 (6)	0,768
IRA	20/161 (12)	20/51 (39)	<0,001
Traitements reçus :			
VNI	103/160 (64)	48/51 (94)	<0,001
ONHD	127/161 (79)	36/51 (76)	0,221
Décubitus ventral	28/161 (17)	7/51 (13)	0,539
Corticoïdes	153/161 (95)	51/51 (100)	0,203

P value significatif si <0,05. Patho : pathologie.

L'analyse des variables quantitatives permettait une comparaison des scores cliniques et scanographique. La tendance globale était une médiane significativement plus élevée pour les patients du groupe décès. On retrouvait un score de Charlson médian

de 5 [4-7] contre 3 [1-4] dans le groupe survie, ($p < 0,001$). Le score IGS2 était également plus élevé dans le groupe décès avec une médiane à 32 [27-41] contre 27 [19,5-32] ($p < 0,001$). Enfin le score NEWS était aussi significativement différent avec une médiane de 8 [6-10] dans le groupe décès contre 7 [5-8] dans le groupe survie, ($p < 0,001$). En revanche le score de gravité scanographique n'apparaissait pas comme une variable différenciant significativement dans les deux groupes, $p = 0,2$.

Le nombre de jours entre l'apparition des premiers symptômes et l'admission en USC était plus court dans le groupe décès que le groupe survie, avec un délai médian de 6 [3-8] jours en contre 8 [5,5-10], ($p = 0,008$).

L'IMC ne différait pas de façon significative, 28,8 [25-33,75] vs 26 [24-33], $p = 0,058$.

Concernant les paramètres biologiques dans les deux groupes, seule la créatinine plasmatique variait significativement d'un groupe à l'autre avec une moyenne de 8 [6-10]mg/L dans le groupe survie contre 9 [7,75-16]mg/L dans le groupe décès, ($p = 0,008$). Ces données sont présentées dans le *Tableau n°6*.

Tableau n°6 : comparaison des variables quantitatives dans les groupes survie et décès à J28

	Mortalité à J28		P value
	Survie	Décès	
SCORES CLINIQUES			
CHARLSON	3 [1-4]	5 [4-7]	<0,001
IGS 2	27 [19,5-32]	32 [27-41]	<0,001
NEWS	7 [5-8]	8 [6-10]	<0,001
Score gravité TDM	0,5	0,56	0,2
AGE	64 [53-70]	74 [70-79]	<0,001
Nbre jours des premiers sympt.	7 [5,5-10]	6 [3-8]	0,008
IMC	28,8[25-33,75]	26 [24-33]	0,058
Paramètres biologiques :			
PaO2	62 [56_71,5]	58 [51-69]	0,075
PaCO2	35 [32-39]	33,5 [31-38,25]	0,829
Créatinine plasmatique (mg/L)	8 [6-10]	9 [7,75-16]	0,008
CRP	90 [48-174]	110,5 [58-165]	0,24
Albumine	27 [25-30]	27 [23-30]	0,317
Fibrinogène	6,6 [5,8-7,5]	6,4 [5,92-7,15]	0,948
D-dimères	950 [650-1615]	1320 [785-2690]	0,065
Durée séjour en USC	5 [3-7]	5 [2-7]	0,648

P value significatif si <0,05. Sympt : symptômes. Valeurs exprimées en médianes avec leurs intervalles de confiance à 95%.

B. Analyse multivariée

Cette analyse était réalisée en prenant en compte l'ensemble des variables des analyses bivariées qui sortaient significatives avec $p < 0,05$. Ces résultats sont présentés dans le *tableau n°7*.

Treize variables étaient incluses avec régression logistique au pas à pas afin d'obtenir le meilleur modèle ayant une adéquation à l'échantillon satisfaisante ($p > 0,20$).

Après ajustement, les faits d'avoir été limité (LAT), de présenter une hypertension artérielle, OR=2,55 [1,06-6,09], p=0,035 et d'avoir été traité par VNI OR=6,57 [1,71-25,64], p=0,006 étaient des facteurs de risque indépendants de décès.

Tableau n°7 : modèle multivarié des facteurs associés à un taux de mortalité élevé dans la population analysée

	OR	IC 95%	P value
LAT	17,24	7,46 - 40	<0,001
HTA	2,55	1,06 - 6,09	0,035
VNI	6,57	1,71 - 25,64	0,006

P value significatif si <0,05. L'ensemble des valeurs analysées significatives (p<0,05) dans les analyses bivariées étaient prises en compte pour la régression logistique.

IV. Analyse du groupe LAT sur la mortalité à J28

A. Analyse bivariée

Elle est présentée dans le *tableau n°8*.

Notre analyse bivariée sur les variables qualitatives dans ce sous-groupe ne retrouvaient de résultat significatif que sur l'HTA plus présente chez les patients décédés (78%) que chez les survivants (50%), (p=0,038).

Tableau n°8 : comparaison des variables qualitatives dans les groupes survie et décès à J28 chez les patients en LAT

	Mortalité à J28		P value
	Survie	Décès	
Sexe masculin	11/18 (61)	24/36 (66)	0,687
Pic épidémique	6/18 (33)	14/36 (39)	0,69
IFC > 4	9/18 (50)	22/36 (61)	0,436
qSOFA>/=2	3/18 (17)	11/36 (31)	0,339
Lymphopénie	15/18 (83)	27/36 (75)	0,73
Comorbidités :			
HTA	9/18 (50)	28/36 (78)	0,038
Maladie cardiovasculaire	6/18 (33)	8/36 (22)	0,512
Diabète	6/18 (33)	14/36 (38)	0,69
Ins. Rénale chronique	2/18 (11)	6/36 (16)	0,704
Ins. Respiratoire chronique	6/18 (33)	7/36 (19)	0,319
Hémopathie chronique	0/18	3/36 (8)	0,543
Cancer	2/18 (11)	7/36 (19)	0,701
Immunodépression	4/18 (22)	8/36 (22)	1
Cirrhose	0/18	1/36 (3)	1
Patho. Neurologique	4/18 (22)	7/36 (19)	1
Patho. Rhumatologique	1/18 (5)	5/36 (14)	0,651
Obésité	6/18 (33)	10/36 (28)	0,673
Obésité morbide	1/18 (5)	1/36 (3)	1
IRA	4/18 (22)	16/36 (44)	0,111
Traitements reçus :			
VNI	14/18 (78)	33/36 (91)	0,205
ONHD	15/18 (83)	24/36 (66)	0,197
Décubitus ventral	1/18 (5)	3/36 (8)	1

L'analyse des variables qualitatives est présentée dans le *tableau n°9*.

La moyenne de durée de séjour en USC était de 11 jours pour les patients survivants à J28 par rapport à une moyenne de 5,5 jours dans le groupe des patients décédés

dans ce sous-groupe, ($p < 0,001$). Par ailleurs on retrouvait également une durée médiane de traitement par ONHD plus longue chez les patients survivants, ($p = 0,021$).

Tableau n°9 : comparaison des variables quantitatives dans les groupes survie et décès à J28 chez les patients en LAT

	Mortalité à J28		P value
	Survie	Décès	
SCORES CLINIQUES			
CHARLSON	5 [4-6,25]	6 [4-7,75]	0,32
IGS 2	33 [26-38]	33 [30-41]	0,485
NEWS	7 [6-8,5]	8 [7-10]	0,101
Score gravité TDM	0,5 [0,25-0,6]	0,5 [0,3-0,7]	0,703
AGE	77,5 [67-82,25]	75,5 [72,25-79,75]	0,993
Nbre jours des premiers sympt.	7 [5-8]	6,5 [4-8,75]	0,796
IMC	25,7 [23-33,25]	26,5 [24-33]	0,741
Paramètres biologiques			
PaO2	60 [50-77,25]	57,5 [51,25-68,75]	0,64
PaCO2	34 [30,75-37,75]	35 [31-40,5]	0,679
Créatinine plasmatique	8 [7-13,5]	9 [7-15,25]	0,644
CRP	121 [74-182]	112,5 [74,7-160]	0,833
PCT	0,33 [0,14-0,75]	0,30 [0,18-0,94]	0,541
Albumine	25 [23,75-29]	26 [23-30]	0,541
Fibrinogène	6,75 [5,67-7,21]	6,38 [5,47-7]	0,371
D-dimères	970 [655-2155]	1435 [775-2352]	0,413
Durée séjour en USC	12 [6-13,5]	4,5 [2-7]	<0,001
Nombre de jours ONHD	6,5 [3,25-9,25]	3 [0-6]	0,021

P value significatif si <0,05

B. Analyse multivariée

Elle est présentée dans le *tableau n°10*.

Chez les patients limités, après ajustement, une durée de séjour en USC plus longue était un facteur protecteur de survie. OR=0,77 ; IC95% [0,65 – 0,90]. L'HTA était un facteur de risque indépendant de décès. OR=5,98 ; IC95% [1,29 – 27,7].

Tableau n°10 : modèle multivarié par régression logistique pour les facteurs associés à la mortalité à J28 chez les patients en LAT

	OR	IR 95%	P value
Durée de séjour en USC	0,77	0,65-0,90	0,001
HTA	5,98	1,29-27,7	0,022

P value significatif si <0,05. L'ensemble des valeurs significatives (p<0,05) en analyse bivariée ont été incluses dans la régression logistique.

DISCUSSION

I. Principaux résultats de l'étude

Tout d'abord, sur l'ensemble de la population COVID-19 prise en charge en USC, les décisions de limitations thérapeutiques étaient importantes (25,5% de la population). Ces décisions étaient actées dans les soixante-douze premières heures après l'admission au SAU.

Les patients avec LAT avaient un taux de survie à J28 de 33,3%, significativement inférieur au taux de survie du reste de la population qui était de 90,5%, ($p < 0,001$). Ils étaient significativement plus âgés, plus fragiles (IFC, score IGS II) Et présentaient plus de comorbidités, parmi hypertension artérielle, maladies cardiovasculaires, insuffisance rénale chronique, insuffisance respiratoire chronique, cancer ou pathologies neurologiques. (Score de Charlson à 5 [4-7], ($p < 0,001$)).

Deuxièmement, ces derniers avaient des scores de gravité et pronostics plus élevés à l'admission -IGS II à 33 [30-40,25], ($p < 0,001$), score NEWS à 8 [7-10], ($p < 0,001$) -.

On retrouvait aussi un pourcentage plus important de patients traités par VNI chez les patients limités (87% vs. 66% ; $p = 0,003$). Le nombre de jours sous VNI était également supérieur (4,5 jours vs. 2jours ; ($p < 0,001$)).

En analyse multivariée, les scores qSOFA >1 , un IFC >4 , un score de Charlson élevé ainsi que l'âge élevé étaient retrouvés comme facteurs indépendants de limitations thérapeutiques.

Concernant les facteurs pronostiques de survie à J28 ; l'analyse de l'ensemble des patients admis en soins critiques mettait en évidence des indicateurs de comorbidités et de fragilité (IFC>4 ; Charlson), et des scores cliniques d'alerte ou de gravité (qSOFA>1 ; NEWS, IGS 2) plus élevés à l'admission pour les patients décédés. Ils étaient également plus âgés (74ans [70-79] vs. 64 ans [53-70] ; (p<0,001)) et hypertendus (72% vs. 46% ; p<0,001). A noter également que les patients du groupe survie étaient 64% à avoir reçu de la VNI, contre 94% dans le groupe décès ; (p<0,001).

En analyse multivariée, le fait d'avoir été limité était significativement associé à la mortalité, (OR=17,24 ; IC [7,46-40] ; (p<0,001)), ainsi que le fait d'être hypertendu, et d'avoir reçu de la VNI, OR=6,57 ; IC [1,71-25,64] ; (p=0,006).

D'autre part, les facteurs pronostiques retrouvés dans l'analyse du groupe de patients limités étaient l'hypertension artérielle (p=0,038), ainsi que la durée de séjour en USC, plus importante chez les survivants(p<0,001). Le nombre de jours de traitement par ONHD était un facteur pronostic de survie dans ce groupe. Enfin, en analyse multivariée, on retrouvait comme facteur de survie une durée de séjour en USC plus longue, OR=0,77 ; IC [0,65-0,90] ; (p=0,001), et comme facteur de mortalité l'hypertension artérielle, OR=5,98 ; IC [1,29-27,7] ; (p=0,022).

II. Interprétation

A. LAT et mortalité globale

La proportion de patients COVID-19 limités en unité de surveillance continue durant les trois premières vagues épidémiques représentait un quart des patients admis. Ce pourcentage est supérieur aux chiffres retrouvés dans la littérature préexistante à la pandémie. Dans une étude européenne multicentrique de 2007, S. Nava retrouvait un taux de Limitations thérapeutiques de 21,5% chez des patients pris en charge dans des USC pour pathologies respiratoires et bénéficiant de ventilation non invasive (30). Une autre étude de G. Prigent de 2012 portant sur une USC standard retrouvait un taux de LAT de 20% (31). Localement, P. Molmy établissait cette proportion à 20% dans son étude sur les limitations et arrêts thérapeutiques en unité de surveillance continue. (32)

Les données associant les limitations à la fragilité, l'âge et les comorbidités sont concordantes avec une étude observationnelle monocentrique française réalisée au CHU de Dijon par T. Sixt. « Dans cette étude, les patients limités dès leur prise en charge initiale étaient plus âgés, avec plus de comorbidités dont plus de troubles cognitifs et présentaient un tableau initial plus sévère, avec une évolution plus souvent défavorable. »(12) Les tableaux cliniques initiales chez les patients limités pourraient être en lien avec une orientation initiale en réanimation des patients non limités les plus graves.

Il est à noter que ces éléments ont été inclus comme éléments de discussion de priorisation, donc de LAT, dans toutes les recommandations établies dès le début de la pandémie (33). La SFAR préconisait « Des schémas de priorisation reposant sur la

volonté du patient, son niveau d'autonomie antérieure, la gravité et l'évolutivité de son état aigu, et ses comorbidités. » (34)(35). Les décisions de priorisation semblent donc concordantes avec les préconisations suggérées par les sociétés savantes.

La gravité importante des patients avec LAT explique la très forte mortalité des patients de ce groupe (66,6%). Celle-ci rejoint les données observées par ailleurs (7). La place limitée des moyens non-invasifs de suppléance respiratoire dans la prise en charge des formes sévères de SDRA (36), et la gravité du terrain des patients concernés entraînent logiquement une survie faible. L'impact de cette mortalité majeure sur les soignants impliqués (burn-out, stress post-traumatique) est potentiellement important. Une étude de A. Caillet réalisée dans sept unités de soins intensifs Lyonnaises durant la première vague mettait en évidence que « travailler en unité de soins intensifs COVID-19 était un facteur de risque de développer un syndrome anxieux ou dépressif. », OR :2,08 [1,24-4,9] (37). Dans une autre étude, Barello concluait « Les professionnels qui sont directement impliqués dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19 ont signalé une pression psychologique et des symptômes somatiques fréquents. Les niveaux de burn-out semblaient supérieurs aux valeurs habituelles et le pourcentage de travailleurs présentant des burn-out était significativement plus élevé que celui trouvé dans d'autres études italiennes avant l'épidémie de COVID-19 » (38).

Une revue de la littérature plus exhaustive venait appuyer ces données retrouvaient une prévalence du burn-out variant de 49,3 % à 58 % parmi les professionnels de santé dans les unités de soins intensifs (39).

Le bénéfice –ou non- de l'ouverture de lits « intermédiaires » supplémentaires dédiés à des mesures de suppléance non invasives pour des patients COVID-19 a été

investigué et discuté. Mais de manière moins exhaustive que d'autres thématiques sur le sujet.

Certains facteurs associés à la mortalité en analyse univariée rejoignent les données établies sur de plus grandes cohortes. Ainsi, dans une étude rétrospective publiée en février 2021, Ying Su de l'université de Shanghai démontrait que les scores d'alerte précoce - regroupant notamment le score NEWS et le qSOFA - se révélaient être de bons indicateurs pour prédire une dégradation des patients et la nécessité de recours à des thérapeutiques ventilatoires telles que l'ONHD, la VNI et la VM. Ces éléments, permettant de recommander ces scores comme outils de « triage de la gravité » des patients, sont à souligner devant la nécessité d'une orientation adaptée dès l'admission aux urgences, voire avant, dans un contexte de ressources limitées (40). Il est à noter par ailleurs que les scores d'alerte et de surveillance, peu utilisés en France jusqu'à 2020, l'ont été dans le cadre de la surveillance des patients COVID-19. Il faut souligner dans ce cadre l'importance de la mesure de la fréquence ventilatoire, démontrée par Chen T. en 2020, qui mettait en évidence qu'une fréquence respiratoire >24/minutes était associée à la mortalité chez les patients COVID-19 (41). Ensuite, le score de Charlson était mis évidence comme outil permettant d'établir des modèles pronostics pour les patients COVID-19 atteints de formes sévères dans une étude rétrospective de W. Zhou en Aout 2020 (42).

L'utilisation du « Clinical Frailty Scale », préconisée dans ce contexte par les sociétés savantes, est confirmée par d'autres études : Aliberti de l'université de Sao Paulo a réalisé une étude de cohorte observationnelle utilisant l'IFC (Clinical Frailty Scale (CFS)) et classant les patients en plusieurs catégories allant de « bonne forme active » pour un IFC de 1 à 3, devenant « modérément dépendant » et « vulnérable » à partir

d'IFC de 4 et plus. Les résultats montraient que l'IFC « a atteint une précision exceptionnelle pour identifier la fragilité des patients et a prédit différents risques de mortalité selon le classement des patients par rapport au score » encourageant son utilisation pour prédire le pronostic des patients (43).

L'utilisation de l'ensemble de ces scores d'alerte, notamment le qSOFA et le NEWS score a été validé par une étude observationnelle de LaLueza. Celle-ci concluait « les valeurs prédictives des scores déjà employés dans le sepsis étaient tout aussi efficaces pour prédire l'insuffisance respiratoire aiguë et la mortalité à un mois chez les patients COVID-19 » (44).

B. Facteurs de mortalité

En analyse multivariée, le fait d'avoir été limité était significativement associé à la mortalité, ainsi que le fait d'être hypertendu, et d'avoir reçu de la VNI. D'autre part, les facteurs pronostiques retrouvés dans l'analyse du groupe de patients limités étaient l'hypertension artérielle ($p=0,038$), ainsi que la durée de séjour en USC, plus importante chez les survivants ($p<0,001$). Le nombre de jours de traitement par ONHD était un facteur pronostic de survie dans ce groupe. Enfin, en analyse multivariée, on retrouvait comme facteur de survie une durée de séjour en USC plus longue, et comme facteur de mortalité l'hypertension artérielle,

Si les limitations thérapeutiques sont logiquement associées à la mortalité au vu de la pathologie présentée (SDRA), et de l'absence de recours à la ventilation mécanique, la valeur de l'odds ratio et la mortalité observée pourraient mener les cliniciens à des informations claires sur le pronostic dès l'admission, afin de ne pas engendrer de situations conflictuelles, «The patient who fell of a skyscraper » (45).

L'association de la mortalité à l'hypertension reflète la nature « cardio vasculaire » de

la maladie à COVID-19 (46) dont la gravité semble associée à l'atteinte endothéliale (47). Elle a par ailleurs été retrouvée dans l'analyse de grandes cohortes. JH. Nam et al. ont aussi montré un lien entre la variabilité tensionnelle chez les patients COVID-19 hypertendus et la mortalité hospitalière (48). Une étude observationnelle multicentrique rétrospective de S. Huang parue en 2020 retrouvait également l'HTA comme facteur de risque de formes graves d'infection à COVID-19 (49). Une autre étude étudiait la surmortalité des patients COVID-19 hypertendus dans l'état de New York. Les Odds ratios étaient significativement plus élevés pour les patients des tranches d'âges allant de 18 à 64 ans (50).

La durée de séjour plus longue chez les survivants s'explique probablement de manière simple par l'absence de décès précoce, fréquent chez les patients les plus graves. L'interprétation de l'association de la mortalité à J28 à la VNI doit être prudente : la surreprésentation de son utilisation chez les patients limités peut correspondre à un recours chez des patients plus graves, en lieu de la ventilation mécanique dans une indication, le SDRA, où sa place est limitée (51). Certaines études démontrent que l'utilisation de la VNI diminue le taux d'intubation chez les patients en insuffisance respiratoire aiguë – notamment en cas de COVID-19 – et trouve son utilité dans une population de patients avec une limitation sur l'intubation orotrachéale (9)(52). Dans l'essai randomisé multicentrique de G. Perkins, les résultats démontraient que l'utilisation précoce de la VNI réduisait le risque de recours à la ventilation mécanique et la mortalité à J30 en comparaison à l'oxygénothérapie classique, soulevant toutefois des incertitudes (53).

Cependant, d'autres connaissances issues de la littérature et établies par G. Carteaux en 2019 avec la SRLF soulignent bien les potentielles lésions pulmonaires induites par la ventilation non invasive en cas de mauvais contrôle des volumes insufflés au patient. Des volumes trop élevés étaient également corrélés à un taux d'échec plus élevé du traitement par VNI (54)(55).

Même si elle ne présume pas d'une causalité, l'association de la VNI avec la mortalité reste intéressante au vu de ces données publiées dans le cadre des détresses respiratoires hypoxémiques sur lésion pulmonaire « de novo ». Nous avons déjà observé que la détresse respiratoire hypoxémique était un facteur de mortalité chez des patients limités sur la prise en charge invasive, sans recours à l'ONHD (32).

Ces données posent en effet la question du bon emploi de cette thérapeutique dans la population atteinte de détresse respiratoire hypoxémique, et notamment de formes graves de COVID-19.

Elles proposent un rationnel aux résultats d'une autre étude de cohorte prospective et multicentrique publiée en décembre 2021 dans Critical Care, qui étudiait les risques et bénéfices des stratégies non invasives dans les défaillances respiratoires dues au COVID-19. Celle-ci comparait, dans plus de 137 hôpitaux, plus de 4000 patients admis dans les unités de soins intensifs. Sur le critère de jugement de mortalité à 90 jours, la VNI était associée à un sur risque de mortalité (OR=2,75 ; IC95% [1,75-2,21] ; $p < 0,001$). Dans cette même étude en revanche, l'ONHD n'était pas associée à une augmentation de la mortalité et associée à une diminution des défaillances respiratoires (56).

Cette association de la VNI et de mortalité pourrait être d'autant plus vraie dans la population de patients en LAT comme le suggérait l'étude de cohorte prospective multicentrique de K. Polok, « Une forme grave de la maladie et une fragilité accrue étaient associées à un risque d'échec de la VNI chez les personnes âgées atteintes de formes graves de COVID-19. » (57).

L'essai clinique FLORALI avait démontré l'avantage de l'ONHD sur la VNI avec comme critère de jugement la mortalité à 90 jours chez les patients en défaillance respiratoire aiguë hypoxémique (58). Depuis, l'ONHD a été recommandé en première intention dans les détresses respiratoires hypoxémiques (59). Dans le cadre spécifique de la COVID-19, un essai clinique randomisé multicentrique conduit par Ospina-Tascon a mis en évidence une guérison clinique plus précoce chez des patients atteints de formes sévères de COVID-19 traités par ONHD (60).

Le risque de lésions pulmonaires induits lors de la ventilation spontanée, notamment en VNI, a par ailleurs été avancé pour expliquer l'aggravation de la mortalité observée lors de la 2^{ème} vague, malgré le même variant de SARS-CoV2 et le bénéfice scientifiquement établi de thérapies généralisées (notamment les corticoïdes,(61)). L'utilisation exagérée et –trop- prolongée de ces stratégies thérapeutiques a ainsi pu conduire à des retards de ventilation protectrice avec un impact sur la mortalité, comme démontré antérieurement dans les pneumonies communautaires acquises (62). Nos résultats ne permettent cependant pas d'appuyer ces hypothèses.

III. Limites

Plusieurs limites peuvent être soulevées dans notre étude.

A. Le recueil de données rétrospectif

La méthode de recueil des données rétrospectives à partir des dossiers des patients pose plusieurs désagréments qu'il a fallu surmonter.

Les scores exploités n'étaient pas toujours consignés dans les dossiers, ils ont pu être reconstitués, de la façon la plus reproductible et fidèle possible, à partir des différentes observations médicales et paramédicales, en admettant toutefois que cela pouvait entraîner une perte de fiabilité dans les valeurs utilisées.

B. Caractère monocentrique de l'étude

L'ensemble de nos conclusions s'appuie sur les données de l'USC du CH de Lens, nous n'avons pas recueilli de données d'autres centres afin de comparer les similitudes ou différences possibles. Cependant, les observations rejoignent les données de la littérature, et l'analyse globale de cohortes plus importantes, même si le sujet des patients limités sur la ventilation invasive est relativement peu étudié.

C. Analyses statistiques multiples

Nous avons effectué deux analyses sur la mortalité à J28, dont une dans le groupe de patients limités, représentant un effectif limité pour mettre en évidence des associations statistiques. Ce problème d'effectif ne pouvait pas être résolu en monocentrique car nous avons inclus les patients sur toute la durée d'activité de l'USC éphémère COVID-19 au CH Lens. Un travail multicentrique aurait permis d'augmenter les effectifs.

D. Problème de corrélations multiples

Certaines variables, comme les comorbidités, ont été analysées de façon isolée et à la fois incorporées dans d'autres variables tels que les scores – score de Charlson – Cela a pu avoir pour effet de lisser et masquer certaines variables d'intérêt qui ne sont pas apparues significatives lors des calculs de modèles statistiques multivariés.

E. Critère de jugement

L'analyse de la mortalité hospitalière aurait pu être plus pertinente sur le plan pronostique, mais les transferts intra-hospitaliers, fréquents à cette période, auraient pu rendre le recueil et l'analyse plus compliqués, voire moins fiables. De plus les quelques données sur la mortalité hospitalière récupérées ne différaient que très peu des données sur la mortalité à J28.

F. Inconnues concernant les limitations thérapeutiques en amont des soins critiques, et l'influence des pics épidémiques

Notre étude a cherché à analyser les caractéristiques des patients admis en soins intensifs. Les données concernant les critères d'admission ou de refus d'admission, n'ont pas pu être explorées, alors que cette problématique était un des points clefs de la gestion des pics épidémiques. De même, l'analyse de l'influence des périodes de pic épidémique sur les décisions de limitations ou les options thérapeutiques, étudiée par ailleurs, n'a pu être établie.

Conclusion

Cette étude a démontré que la population de patients limités -sur la ventilation invasive- pris en charge en unité de surveillance continue / « soins intensifs COVID-19 » était composée de patients âgés, présentant de nombreuses comorbidités et un profil de gravité plus important que les patients non limités.

La mortalité de ces patients, associée notamment à l'HTA, est très importante et soulève des questions éthiques.

Notre travail a également montré l'association de la VNI, très utilisée chez les patients limités, à la mortalité des patients admis dans l'unité. Si nous ne pouvons appuyer l'hypothèse d'une causalité, la place de la VNI dans la prise en charge des SDRA semble limitée, et elle pourrait même être délétère. Enfin, nos résultats appuient la valeur prédictive des scores d'alerte, dans un contexte où l'optimisation de l'orientation des patients était impérative.

La principale limite de cette étude est son caractère monocentrique. Nos constatations rejoignent cependant les conclusions des données bibliographiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lefrancq N, Paireau J, Hozé N, Courtejoie N, Yazdanpanah Y, Bouadma L, et al. Evolution of outcomes for patients hospitalised during the first 9 months of the SARS-CoV-2 pandemic in France: A retrospective national surveillance data analysis. *Lancet Reg Health - Eur.* juin 2021;5:100087.
2. Guillon A, Laurent E, Duclos A, Godillon L, Dequin PF, Agrinier N, et al. Case fatality inequalities of critically ill COVID-19 patients according to patient-, hospital- and region-related factors: a French nationwide study. *Ann Intensive Care.* déc 2021;11(1):127.
3. Anesi GL, Liu VX, Gabler NB, Delgado MK, Kohn R, Weissman GE, et al. Associations of Intensive Care Unit Capacity Strain with Disposition and Outcomes of Patients with Sepsis Presenting to the Emergency Department. *Ann Am Thorac Soc.* nov 2018;15(11):1328-35.
4. Vincent JL, Rubenfeld GD. Does intermediate care improve patient outcomes or reduce costs? *Crit Care Lond Engl.* 2 mars 2015;19:89.
5. Recommandations SFAR-SRLF d'organisation des unités de surveillance continue (2005 RE).
6. Décret n° 2002-465 du 5 avril 2002 relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation et modifiant le code de la santé publique.
7. Chosidow S, Plantefève G, Fraissé M, Mentec H, Cally R, Contou D. Non-intubated COVID-19 patients despite high levels of supplemental oxygen. *Crit Care.* déc 2021;25(1):170.
8. Azoulay E, de Waele J, Ferrer R, Staudinger T, Borkowska M, Pova P, et al. International variation in the management of severe COVID-19 patients. *Crit Care.* déc 2020;24(1):486.
9. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J.* août 2020;56(2):2001692.
10. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care.* déc 2020;10(1):78.
11. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Noninvasive strategies in COVID-19: epistemology, randomised trials, guidelines, physiology. *Eur Respir J.* févr 2021;57(2):2004247.
12. Sixt T, Moretto F, Abdallahoui M, Devilliers H, Chavanet P, Piroth L, et al. COVID-19 : une limitation thérapeutique excessive au pic de l'épidémie ? *Médecine Mal Infect.* sept 2020;50(6):S103.
13. Azoulay et al. Décision d'admission des patients en unités de réanimation et unités de soins critiques dans un contexte d'épidémie à Covid-19.

14. E.Ferrand. Les limitations et arrêts des thérapeutique(s) active(s) en réanimation adulte: recommandations de la Société de réanimation de langue française. *Reanimation* 2002;11:442—9.
15. Robert R, Ferrand E. Limitation et arrêt des thérapeutiques actives en réanimation : expérience de dix centres. *Réanimation Urgences*. janv 1996;5(5):611-6.
16. Limitations et arrêt des thérapeutiques actives. *Réanimation*. janv 2012;21(S1):229-32.
17. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID -19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. janv 2021;31(1):1-10.
18. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, Aghemo A, Greco M, Ciccarelli M, et al. Early Predictors of Clinical Deterioration in a Cohort of 239 Patients Hospitalized for Covid-19 Infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med*. 20 mai 2020;9(5):1548.
19. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabolism*. juill 2020;108:154262.
20. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. févr 2020;395(10223):497-506.
21. S. Huang et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *The Japanese Society of Hypertension*. 1 juin 2020;
22. Liang W, Guan W, Chen R, Wang W, Li J, Xu K, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. mars 2020;21(3):335-7
23. Li C, Hu B, Zhang Z, Qin W, Zhu Z, Zhai Z, et al. D-dimer Triage for COVID-19. *Kline JA, éditeur. Acad Emerg Med*. juill 2020;27(7):612-3.
24. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 mars [cité 6 sept 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.01.20029074>
25. Huang J, Cheng A, Kumar R, Fang Y, Chen G, Zhu Y, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol*. oct 2020;92(10):2152-8.
26. Wang G, Wu C, Zhang Q, Wu F, Yu B, Lv J, et al. C-Reactive Protein Level May Predict the Risk of COVID-19 Aggravation. *Open Forum Infect Dis*. 1 mai 2020;7(5):ofaa153.
27. Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J*. 30 août 2005;173(5):489-95.

28. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
29. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801.
30. Nava S, Sturani C, Hartl S, Magni G, Ciontu M, Corrado A, et al. End-of-life decision-making in respiratory intermediate care units: a European survey. *Eur Respir J.* 14 mars 2007;30(1):156-64.
31. Prigent G, Lacombe Y, Ghiotti N, Hyerle L, Timsit JF, Schwebel C. Filière de soins et devenir des patients présentant une défaillance d'organe admis en unité de soins continus. *Réanimation.* déc 2012;21(S3):562-6.
32. Molmy P, Vangrunderbeeck N, Nigeon O, Lemyze M, Thevenin D, Mallat J. Patients with limitation or withdrawal of life supporting care admitted in a medico-surgical intermediate care unit: Prevalence, description and outcome over a six-month period. *Patman S, éditeur. PLOS ONE.* 22 nov 2019;14(11):e0225303.
33. Riccioni L, Ingravallo F, Grasselli G, Mazzon D, Cingolani E, Forti G, et al. The Italian document: decisions for intensive care when there is an imbalance between care needs and resources during the COVID-19 pandemic. *Ann Intensive Care.* 29 juin 2021;11(1):100.
34. Priorisation des traitements de réanimation pour les patients en état critique, en situation d'épidémie de COVID-19, avec capacités d'accueil de réanimation limitées.pdf.
35. Décision d'admission des patients en unités de réanimation ou de soins critiques dans un contexte d'épidémie de Covid-19.pdf.
36. Papazian et al. Prise en charge du Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA) de l'adulte à la phase initiale.
37. Caillet A, Coste C, Sanchez R, Allaouchiche B. Psychological Impact of COVID-19 on ICU Caregivers. *Anaesth Crit Care Pain Med.* déc 2020;39(6):717-22.
38. Barello S, Palamenghi L, Graffigna G. Burnout and somatic symptoms among frontline healthcare professionals at the peak of the Italian COVID-19 pandemic. *Psychiatry Res.* août 2020;290:113129.
39. Gualano MR, Sinigaglia T, Lo Moro G, Rousset S, Cremona A, Bert F, et al. The Burden of Burnout among Healthcare Professionals of Intensive Care Units and Emergency Departments during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2 août 2021;18(15):8172.
40. Su Y, Ju M jie, Xie R cheng, Yu S ji, Zheng J li, Ma G guang, et al. Prognostic Accuracy of Early Warning Scores for Clinical Deterioration in Patients With COVID-19. *Front Med.* 1 févr 2021;7:624255.

41. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 26 mars 2020;m1091.
42. Zhou W, Qin X, Hu X, Lu Y, Pan J. Prognosis models for severe and critical COVID-19 based on the Charlson and Elixhauser comorbidity indices. *Int J Med Sci*. 2020;17:7.
43. Aliberti MJR, Szlejf C, Avelino-Silva VI, Suemoto CK, Apolinario D, Dias MB, et al. COVID-19 is not over and age is not enough: Using frailty for prognostication in hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc*. mai 2021;69(5):1116-27.
44. Lalueza A, Lora-Tamayo J, de la Calle C, Sayas-Catalán J, Arrieta E, Maestro G, et al. The early use of sepsis scores to predict respiratory failure and mortality in non-ICU patients with COVID-19. *Rev Clínica Esp Engl Ed*. mai 2022;222(5):293-8.
45. Elia F, Vergano M, Di Meglio L. The patient who fell off a skyscraper. *Intensive Care Med*. oct 2018;44(10):1770-1770.
46. Mahjoub Y, Rodenstein DO, Jounieaux V. Severe Covid-19 disease: rather AVDS than ARDS? *Crit Care*. déc 2020;24(1):327.
47. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care*. déc 2020;24(1):353.
48. Nam JH, Park JI, Kim BJ, Kim HT, Lee JH, Lee CH, et al. Clinical impact of blood pressure variability in patients with COVID-19 and hypertension. *Diabetes Mellit*. 2021;9.
49. Huang S, Wang J, Liu F, Liu J, Cao G, Yang C, et al. COVID-19 patients with hypertension have more severe disease: a multicenter retrospective observational study. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens*. août 2020;43(8):824-31.
50. Ge Y, Sun S, Shen Y. Estimation of case-fatality rate in COVID-19 patients with hypertension and diabetes mellitus in the New York state: a preliminary report. *Epidemiol Infect*. 8 janv 2021;149:e14.
51. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O, Spinelli E, Patel BK, Thille AW, et al. Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med*. août 2021;47(8):851-66.
52. Azoulay É, Kouatchet A, Jaber S, Lambert J, Meziani F, Schmidt M, et al. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med*. févr 2013;39(2):292-301.
53. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 8 févr 2022;327(6):546.

54. Carteaux G, Perier F, Maraffi T, Razazi K, De Prost N, Mekontso Dessap A. Patient self-inflicted lung injury : ce que le réanimateur doit connaître. Schnell D, Charles PE, éditeurs. *Médecine Intensive Réanimation*. janv 2019;28(1):11-20.
55. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume*. *Crit Care Med*. févr 2016;44(2):282-90.
56. COVID-ICU group, for the REVA network, COVID-ICU investigators, Schmidt M, Demoule A, Hajage D, Pham T, Combes A, et al. Benefits and risks of noninvasive oxygenation strategy in COVID-19: a multicenter, prospective cohort study (COVID-ICU) in 137 hospitals. *Crit Care*. déc 2021;25(1):421.
57. Polok K, Fronczek J, Artigas A, Flaatten H, Guidet B, De Lange DW, et al. Noninvasive ventilation in COVID-19 patients aged ≥ 70 years—a prospective multicentre cohort study. *Crit Care*. déc 2022;26(1):224.
58. Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 4 juin 2015;372(23):2185-96.
59. Rochweg B, Einav S, Chaudhuri D, Mancebo J, Mauri T, Helviz Y, et al. The role for high flow nasal cannula as a respiratory support strategy in adults: a clinical practice guideline. *Intensive Care Med*. déc 2020;46(12):2226-37.
60. Ospina-Tascón GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T, et al. Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 7 déc 2021;326(21):2161.
61. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 25 févr 2021;384(8):693-704.
62. Hraiech S, Alingrin J, Dizier S, Brunet J, Forel JM, La Scola B, et al. Time to Intubation Is Associated with Outcome in Patients with Community-Acquired Pneumonia. Tang JW, éditeur. *PLoS ONE*. 19 sept 2013;8(9):e74937.

Annexes

I. Annexe n°1 : Échelle de fragilité clinique



1 Très en forme - Personnes qui sont robustes, actives, énergiques et motivées. Ces personnes font de l'exercice régulièrement. Ils sont parmi les plus en forme de leur âge.



2 Bien - Personnes qui ne présentent **aucun symptôme de maladie active** mais sont moins en forme que la catégorie 1. Font souvent, des exercices ou sont très **actives par période**. (par exemple des variations saisonnières).



3 Assez bien - Personnes dont les **problèmes médicaux sont bien contrôlés**, mais ne sont **pas régulièrement actives** au-delà de la marche quotidienne.



4 Vulnérable - **Sans être dépendantes** des autres pour l'aide quotidienne, souvent leurs **symptômes limitent leurs activités**. Une plainte fréquente est d'être ralentie et/ou d'être fatiguée pendant la journée.



5 Légèrement fragile - Personnes qui ont souvent un **ralentissement plus évident**, et ont besoin d'aide dans les **activités d'ordre élevé de la vie quotidienne** (finances, transport, grosses tâches ménagères, médicaments). Généralement, la fragilité légère empêche progressivement de faire les courses, de marcher seul dehors, de préparer les repas et de faire le ménage.



6 Modérément fragile - Personnes qui ont besoin d'aide pour **toutes les activités à l'extérieur** et pour l'**entretien de la maison**. A l'intérieur, elles ont souvent des problèmes pour monter/descendre les escaliers, ont besoin d'aide **pour prendre un bain** et pourraient avoir besoin d'une aide minimale (être à côté) pour s'habiller.



7 Sévèrement fragile - **Totalement dépendantes pour les soins personnels**, quelle que soit la cause (physique ou cognitive). Malgré tout, elles semblent stables et n'ont pas un risque élevé de décéder (dans les prochains 6 mois).



8 Très sévèrement fragile - Totalement dépendantes, la fin de vie approche. Typiquement, elles ne pourraient pas récupérer même d'une maladie mineure/ maladie légère.



9 En phase terminale - Approchant la fin de vie. Cette catégorie concerne les personnes ayant une **espérance de vie < 6 mois**, qui **sinon ne sont pas fragiles de façon évidente**.

Classification de la fragilité des personnes atteintes de démence.

Le degré de fragilité correspond au degré de démence.

Les **symptômes courants de démence légère** inclus : l'oubli des détails d'un événement récent mais le souvenir que l'événement a eu lieu, la répétition de la même question / histoire et le retrait social.

Dans la **démence modérée**, la mémoire récente est très altérée, même si les personnes peuvent bien se rappeler des événements de leur vie passée. Ils peuvent faire des soins personnels avec incitation.

Dans la **démence grave**, elles ne peuvent pas faire les soins personnels sans aide.

*D'après K. Rockwood et Coll. A global clinical measure of fitness
And frailty in elderly people. CMAJ 2005.*

II. Annexe n°2 : Index de comorbidité de Charlson

Comorbidité	Présente	Points
Infarctus myocarde		1
Insuffisance cardiaque congestive		1
AOMI		1
Maladie cérébrovasculaire (sauf hémiplégie)		1
Démence		1
Maladie pulmonaire chronique		1
Connectivite		1
Ulcère GastroDuodéal		1
Maladie hépatique légère		1
Diabète sans complication		1
Diabète avec complications viscérales		2
Hémiplégie		2
Mal rénale modérée /sévère		2
2° tumeur solide (non métastatique)		2
Leucémie		2
Lymphome, myélome		2
Mal hépatique modérée/sévère		3
2° tumeur solide métastatique		6
SIDA		6
	Total points	30

Age	Score
50-59	1
60-69	2
70-79	3
80-89	4
90-99	5

Score combiné (comorbidité + âge) :

D'après Charlson et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. 1987

III. Annexe n°3: The NEWS scoring system

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	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	

IV. Annexe n°4: Score IGS II

Variable	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	
Âge (an)												40						40-59				6069	7074	7579		> 80	
FC (b · min-1)			40													120-159		> 160									
PAS (mmHg)		> 70						7099				100120		> 200													
T (°C)												< 39			> 39												
PaO2/FiO2 Si VA/CPAP			< 100	100-99																							
Diurèse L · j-1		< 0,5							0,5-0,99		1																
Urée mmol · L-1g · L-1												< 10	0,6				10-29,90,6-1,79									> 30	> 1,8
Globules blancs / l 000		< 1,0										1,0-19,9			> 20												
Kaliémie mmol · l-1												< 3	3,0-4,9		> 5												
Natrémie mmol · L-1								< 125				125-144	145														
HCO3 mmol · L-1							< 15			15-19		20															
Bilirubine mmol · L-1mg · L-1												< 68,4	< 40			68,4-102										> 102	> 60
Glasgow (points)	< 6	6 à 8										14-15															
Maladie chroniques																					Métastases	Hématologie				sida	
Type d'admission											Chirurgie programmée						Médical	Chirurgie urgente									
Total																											

V. Annexe n°4: Score qSOFA

qSOFA : Une infection et...



Trouble des
fonctions supérieures



Fréquence respiratoire
 $\geq 22/\text{min}$



Pression artérielle
 $\leq 100 \text{ mmHg}$

2 critères ou plus identifie un patient
ayant un risque de mortalité par sepsis $\geq 10\%$

*D'après M. Singer et al. The third international consensus definitions for sepsis
And septic shock (Sepsis-3). Jama 2012*

AUTEUR : Nom : BOSCHETTI

Prénom : Pierre

Date de soutenance : 27 septembre 2022

Titre de la thèse :

Facteurs de limitations thérapeutiques et facteurs pronostiques chez les Patients COVID-19 admis en soins critiques.

Étude observationnelle rétrospective dans l'unité de surveillance continue du CH de Lens.

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Réanimation

DES : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : COVID-19, USC, Limitations thérapeutiques, facteurs pronostiques, VNI, HTA

Introduction : La pandémie de COVID-19 a entraîné une saturation des systèmes de soins et notamment des services de soins critiques. L'optimisation de l'orientation des patients dans ces différentes filières de soins était un enjeu majeur. Nous avons évalué l'activité d'une USC afin de déterminer les facteurs liés aux limitations thérapeutiques et les facteurs de mortalité de la population COVID-19, afin de guider les praticiens dans leur prise en charge initiale.

Méthode : étude observationnelle rétrospective monocentrique sur 14 mois dans une USC rattachée à une réanimation COVID-19. Les principales données récoltées des dossiers médicaux informatisés étaient l'âge, les comorbidités, les scores de CHARLSON, NEWS, IGSII, qSOFA, et l'indice de fragilité clinique. Étaient également recueillis les traitements par VNI et ONHD. Les objectifs étaient d'établir le profil des patients limités, les facteurs associés aux LAT, et la mortalité des patients.

Résultats : Sur les 212 patients pris en charge pour COVID-19 en USC patients analysés, 25,5% (54/212) étaient en LAT, leur taux de mortalité était de 66,6% (36/54), les patients non limités avaient un taux de mortalité de 9,5% (15/158). Le profil des patients limités était un âge plus élevé (76 vs 61,5 p<0,001), des scores de gravité (CHARLSON, IGSII, NEWS, qSOFA) plus élevés, p<0,001, ils étaient plus hypertendus que les patients non limités (68% vs 47%, p=0,006). En analyse multivariée pour la décision de LAT, un IFC>4 (OR : 45,72 [10,49-199,10] p<0,001), un qSOFA>1 (OR :19,4 [3,32-113,66] p=0,001 et un score de Charlson élevé (OR :1,73 [1,27-2,49] p=0,001 étaient des facteurs indépendants associés aux limitations. Les facteurs indépendants associés à une mortalité à J28 dans notre population étaient d'être en LAT (OR :17,24 [7,46-40] p<0,001), d'avoir été traité par VNI (OR :6,57 [1,71-25,64] p=0,006) et d'être hypertendu (OR :2,55 [1,06-6,09] p=0,035).

Les facteurs associés à la mortalité dans le groupe de patients en LAT en analyse bi variée étaient l'HTA (78% vs 50% p=0,038). En analyse multivariée, l'HTA était un facteur associé à la mortalité (OR :5,98 [1,29-27,7] p=0,022).

Conclusion : les résultats ont démontré que les patients limités étaient plus âgés, plus fragiles et plus hypertendus. Nous avons également montré que les patients traités par VNI présentaient une mortalité plus importante. Enfin nos résultats ont appuyé la valeur prédictive des scores d'alerte, comme le montre l'analyse de la littérature.

Composition du Jury :

Président : M. le Professeur Éric KIPNIS

Assesseurs :

M. le Docteur Olivier NIEGON

M. le Docteur Raphaël KROUCHI

Directeur de thèse :

M. le Docteur Nicolas VAN GRUNDERBEECK