



Facteurs de risque d'évolution vers une forme respiratoire sévère des patients hospitalisés au centre hospitalier de Bar-le-Duc pour Covid-19

Doriane Pruneau

► To cite this version:

Doriane Pruneau. Facteurs de risque d'évolution vers une forme respiratoire sévère des patients hospitalisés au centre hospitalier de Bar-le-Duc pour Covid-19. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805756

HAL Id: hal-03805756

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805756>

Submitted on 10 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**Université de Lorraine
2020**

Faculté de Médecine de Nancy

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Doriane PRUNEAU

le 15 décembre 2020

Facteurs de risque d'évolution vers une forme respiratoire sévère des patients hospitalisés au centre hospitalier de Bar-le-Duc pour Covid-19

Examineurs de la thèse :

Mr le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Président du Jury

Mr le Professeur Jean-François CHABOT

Juge

Mr le Professeur Tahar CHOUIHED

Juge

Monsieur le Docteur Assaad NAKAD

Directeur de Thèse



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne
Pr Laure JOLY**

Assesseeurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT -Jean-Pierre VILLEMOT – Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY –
Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (*Médecine d'urgence*)

Professeur Tahar CHOUIHED

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –
Professeur Yves JUILLIERE -

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2^e sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3^e sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie, et cytogénétique*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^e sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

54^e Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^e sous-section : (Pédiatrie)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5^e sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (Médecine générale)

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical

Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À notre Maître et Président de Jury

Monsieur le Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Réanimation Médicale et Médecine d'urgence, Chevalier de l'ordre des Palmes académiques

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bienveillance le long de ce travail.

J'ai eu la chance de bénéficier de la qualité de votre enseignement et de votre pédagogie au cours de mes études.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-François CHABOT

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier du Département de Pneumologie

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail.

Veillez accepter l'expression de mon plus grand respect et de ma gratitude.

À notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Tahar CHOUIHED

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier de Médecine d'Urgence

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury et de juger mon travail.

Veillez accepter l'expression de mes sincères remerciements et de ma reconnaissance.

À notre Maître et Directeur de Thèse

Monsieur le Docteur Assaad NAKAD

Docteur en Pneumologie et Praticien Hospitalier

Tu m'as fait un grand honneur en acceptant de m'accompagner dans ce travail et en m'accordant ta confiance dès le début de ce projet.

Je te remercie pour ton implication, ta bienveillance et tes conseils. Ils m'ont permis d'arriver au bout de ce travail de thèse, qui je l'espère est à la hauteur de tes attentes.

Je suis fière d'avoir mené ce travail sous ta direction.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À nos maîtres d'internat

À Dr BINDI, pour son enseignement mais aussi ses conseils et sa bienveillance lors de mon début d'internat.

À Dr REMY, pour sa pédagogie et son enseignement et à toute l'équipe de la Maison Médicale Michelet pour leur accueil chaleureux depuis bientôt 2 ans.

À Dr GOULMY, et l'hôpital de Bar-le-Duc, pour m'avoir accueilli dans le service des urgences pendant cette période compliquée de Covid-19 et m'avoir encouragé dans ce travail de thèse.

À Dr ZANNAD Noura pour m'avoir enseigné et donné goût à la cardiologie

À tous mes autres maîtres de stage, pour leur enseignement et leur pédagogie.

A Mme HENRY ;

A Charlotte du secrétariat de cardiologie ;

Et à Mr REMEN ;

Pour leur accompagnement et leur aide précieuse dans ce travail.

Au service de Médecine A de Lunéville pour leur accueil très sympathique et pour les projets à venir.

À ma famille

À mes parents et mes deux frères, pour le soutien sans faille depuis toujours, pour votre présence et vos encouragements. Et particulièrement à ma maman : tu as toujours été là pour moi et si j'en suis arrivée là c'est grâce à toi. Pour tout, je te remercie, je suis fière d'être ta fille.

À Virgile, mon expert en orthographe, grammaire, mise en page et j'en passe... un grand merci pour ta relecture et ton soutien dans ce travail, même à plus de 1600 km. Ton aide *m'a été* très précieuse (au passé simple). Tu es un frère en or.

À Alexandre, ma moitié. Tes encouragements, ton soutien indéfectible et ta présence dans les bons comme dans les mauvais moments m'ont été indispensables. Merci pour tes conseils et ta bienveillance, tu m'as apporté le courage dont j'avais besoin. Je suis heureuse d'être à tes côtés.

Et à toute ma famille, à ceux qui sont présents et qui me soutiennent, d'où qu'ils soient.

À mes amis

À Karine,

Après tant d'années nos liens n'ont pas changé et j'apprécie toujours autant les moments passés en ta compagnie, ton amitié m'est précieuse.

À Marie, pour notre belle amitié et ces années passées ensemble et à Simon que je suis heureuse de voir à tes côtés.

À Coralie, Nico et les enfants, pour votre générosité, votre amitié et votre accueil toujours chaleureux.

À Ingrid, pour nos vieux souvenirs en commun.

Et à toute la team du WEI P2 ou d'après (Camille, Sylvain, Marie J et D, Mickael et j'en oublie...) pour ces folles années, inoubliables. Je vous dois les meilleures années de mon externat.

À Charlotte et Léo, je vous souhaite tout le bonheur à (bientôt) 3 et de nouveaux bons moments à partager ensemble.

À Delphine, Yan et la petite Lucie tant attendue, pour tous les bons moments et les aventures partagés ces deux dernières années, et les futurs à venir !

À Sonia, Julien et les enfants, pour votre bonne humeur, et nos soirées jeux de société.

À Elsa, Piotr, Nico et le reste de l'équipe, pour les soirées partagées.

À Marion, en souvenir de nos bons moments passés ensemble depuis le Lycée.

À Gaëlle, pour sa gentillesse et ses bonnes ondes.

À toute la famille Barthelet, pour les moments heureux passés ensemble.

À tous mes co-internes, ceux de Verdun, de Remiremont et d'Epinal, ceux de Mercy, ceux de la cardiologie, de la réanimation.

À Quentin, je ne t'oublierai pas, merci pour tout.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	19
LISTE DES TABLEAUX	19
INTRODUCTION GENERALE	20
Pandémie à un nouveau coronavirus	20
1. Chronologie des évènements.....	20
2. Épidémiologie en France et dans le Grand Est	22
3. Organisation de la prise en charge hospitalière.....	23
4. Organisation des soins au centre hospitalier de Bar-le-Duc	24
Généralités sur la Covid-19.....	25
1. État actuel des connaissances	25
a) Agent pathogène.....	25
b) Mode de transmission.....	26
c) Durée d'incubation	27
d) Contagiosité.....	27
2. Présentation de la maladie	28
a) Tableau clinique et paraclinique	28
b) Évolution et mécanismes physiopathologiques.....	29
3. Sévérité de la maladie	31
ARTICLE.....	33
Introduction	33
Matériel et méthodes	34
1. Type d'étude.....	34
2. Population d'étude.....	34
3. Critères d'inclusion	34
4. Description de la méthode.....	34
5. Résultat principal.....	35
6. Variables étudiées et définitions	35
7. Analyse statistique.....	38

8. Autorisations	38
Résultats	39
1. Analyse descriptive des patients de l'étude (N=143).....	39
a) Caractéristiques démographiques et délais d'admission.....	39
b) Antécédents	40
c) Caractéristiques cliniques à l'admission	43
d) Caractéristiques biologiques à l'admission	45
e) Résultats scanographiques.....	47
f) Prise en charge thérapeutique.....	48
g) Évolution	48
2. Comparaison des caractéristiques des patients selon la survenue ou non d'une détresse respiratoire aiguë (DRA) au cours de l'hospitalisation	52
a) Résultats de l'analyse univariée	52
b) Résultats de l'analyse multivariée :	57
Discussion	60
1. Données descriptives.....	60
2. Résultats de l'analyse univariée et comparaison avec la littérature	61
a) Âge élevé et prédominance masculine	61
b) Comorbidités	62
c) Symptomatologie clinique.....	65
d) Facteurs biologiques.....	65
3. Résultats de l'analyse multivariée et comparaison avec la littérature.....	67
a) Un facteur de risque clinique : la confusion à l'admission	67
b) Un facteur de risque scanographique :	69
c) L'antécédent d'hémopathie comme facteur de risque d'évolution vers une défaillance respiratoire	70
d) L'antécédent d'accident vasculaire cérébral comme facteur de risque d'évolution vers une défaillance respiratoire.....	70
4. Forces et limites de l'étude.....	71
CONCLUSION.....	73
BIBLIOGRAPHIE.....	75

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Pandémie de Covid-19, chronologie des évènements	21
Figure 2 : Évolution du nombre de cas de Covid-19 enregistré en France entre le 15 février et le 15 mars 2020	22
Figure 3 : Évolution hebdomadaire du nombre de passages pour suspicion de Covid-19 dans les services d'accueil des urgences du Grand Est	23
Figure 4 : Activité des urgences de l'hôpital de Bar-le-Duc du 18/03/2020 au 15/04/2020....	24
Figure 5 : Morphologie ultrastructurale du SARS-CoV-2	26
Figure 6 : Virus SARS-CoV-2 en microscopie électronique	26
Figure 7 : Atteinte scanographique typique bilatérale à type de verre dépoli périphérique sous-pleural.....	29
Figure 8 : Liaison du SARS-CoV-2 à la cellule hôte	30
Figure 9 : Phases de la maladie	30
Figure 10 : Fréquence des comorbidités à l'admission (N=143)	40
Figure 11 : Clinique à l'admission des patients inclus dans l'étude (N=143).....	43
Figure 12 : Évolution en sortie de secteur des 143 patients inclus dans l'étude	50
Figure 13 : Évolution observée en fin de suivi des 143 patients inclus dans l'étude.....	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients de l'étude (N=143)	39
Tableau 2 : Antécédents des patients de l'étude (N=143).....	41
Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients à l'admission (N=143).....	44
Tableau 4 : Caractéristiques biologiques (données qualitatives)	45
Tableau 5 : Caractéristiques biologiques des patients à l'admission (N=143)	46
Tableau 6 : Résultats de l'imagerie (N=143)	47
Tableau 7 : Traitement chez les patients de l'étude (N=143)	48
Tableau 8 : DRA et suivi des patients (N=143)	49
Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques des patients de l'étude selon le statut DRA	52
Tableau 10 : Comparaison des antécédents des patients de l'étude selon le statut DRA	53
Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques cliniques des patients à l'admission selon le statut DRA.....	55
Tableau 12 : Comparaison des caractéristiques biologiques des patients à l'admission selon le statut DRA.....	56
Tableau 13 : Comparaison des résultats de l'imagerie selon le statut DRA	57
Tableau 14 : Facteurs de risque d'une DRA (N=88)	58

INTRODUCTION GENERALE

PANDEMIE A UN NOUVEAU CORONAVIRUS

1. Chronologie des évènements

Début janvier 2020, les autorités chinoises signalent les premiers cas d'une pneumonie (Figure 1), de cause alors inconnue, observés à Wuhan dans la province de Hubei. Il est fait état de 44 cas dont 11 patients gravement atteints, d'après le premier Bulletin d'information sur les flambées épidémiques publié par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le 5 janvier 2020 (1).

L'OMS rapporte le 9 janvier 2020 la découverte d'un nouveau coronavirus par les autorités chinoises, responsable d'une pneumonie virale (2). Nommé SARS-Cov-2, son séquençage génétique sera publié le 12 janvier 2020 et la maladie dont il est responsable sera par la suite appelée Covid-19 (Coronavirus disease 2019).

Un 1^{er} cas hors république populaire de Chine est signalé le 13 janvier 2020 en Thaïlande puis un 2^{ème} cas importé est confirmé au Japon le 16 janvier 2020 chez un patient revenant d'un voyage à Wuhan.

Trois cas sont signalés en France le 24 janvier 2020, il s'agit des premiers cas sur le territoire européen, tandis qu'un premier cas est signalé aux États-Unis le 21 janvier 2020. L'épidémie est déclarée Urgence de Santé Publique de Portée Internationale (USPPI) par l'OMS le 30 janvier 2020 (3).

L'OMS annonce le 6 mars 2020 le franchissement du cap des 100 000 cas confirmés de la Covid-19 dans le monde. Témoinnant d'une diffusion mondiale rapide de la maladie, l'OMS utilisera le terme de pandémie pour la première fois le 11 mars 2020.

Le 14 mars 2020, la France passe au stade 3 de l'épidémie et déclenche l'état d'urgence sanitaire. Pour freiner la diffusion rapide du virus, le gouvernement français, à l'instar de nombreux pays voisins, impose un confinement complet à partir du 17 mars 2020 et l'espace Schengen est fermé.

Au 15 mars 2020, l'Agence nationale de santé publique rapporte dans son bulletin épidémiologique hebdomadaire 167 414 cas confirmés dans le monde parmi lesquels 6507 décès (3,9%) (4).

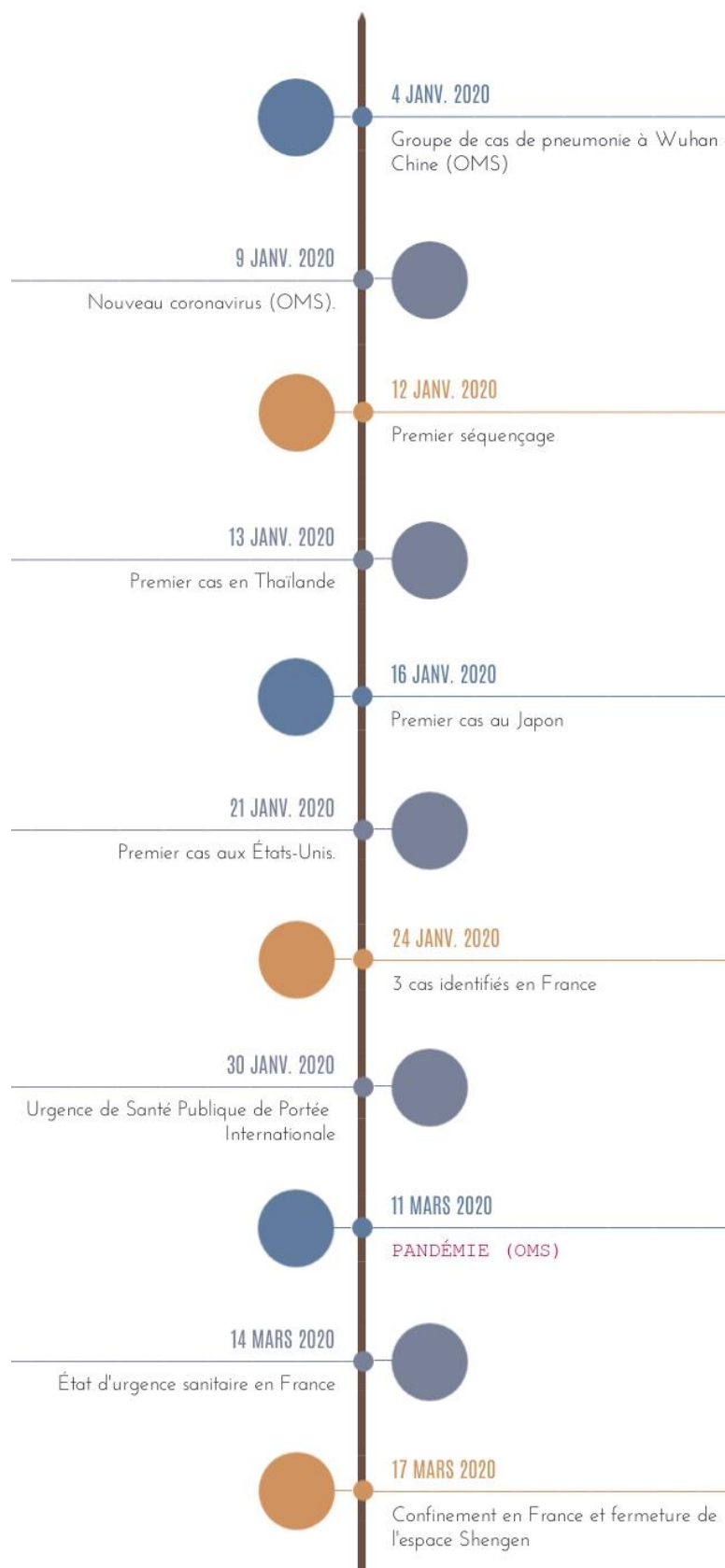


Figure 1 : Pandémie de Covid-19, chronologie des événements. Créé à partir de visme.co.

2. Épidémiologie en France et dans le Grand Est

En France, la propagation du virus s'accélère après la découverte des premiers cas fin janvier 2020. Au 15 mars 2020, on note 6378 malades de la Covid-19. Parmi eux, 285 (4,5%) sont pris en charge dans les unités de réanimation et 161 (2,5%) sont décédés. Un doublement du nombre de cas confirmés est observé entre le 13 et le 15 mars (Figure 2) (4).

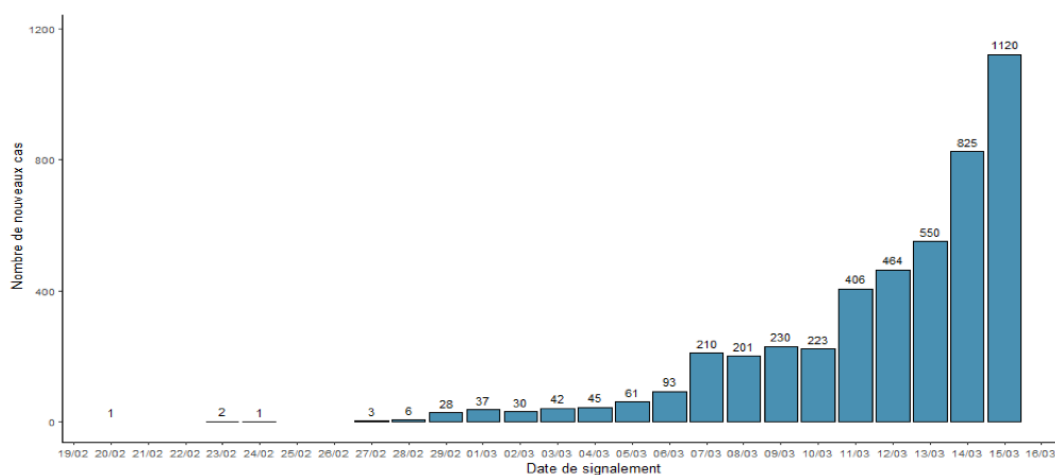


Figure 2 : Évolution du nombre de cas de Covid-19 enregistré en France entre le 15 février et le 15 mars 2020.
Source : Santé Publique France, Bulletin épidémiologique hebdomadaire du 15 mars 2020

Entre le 15 mars et le 15 avril 2020, la circulation du virus s'intensifie fortement de manière très hétérogène sur le territoire. La région Grand Est est particulièrement touchée. En l'absence de la possibilité de réaliser des tests de dépistages systématiques des patients suspects, les chiffres représentant les contaminations sont largement sous-estimés dans cette région.

Les premiers cas dans le Grand Est sont dépistés entre le 24 février et le 1^{er} mars 2020. Le pic de l'épidémie est atteint en semaine 13-2020 (du 23 au 29 mars 2020), 4095 passages aux urgences pour suspicion de Covid-19 sont rapportés durant cette semaine dans les hôpitaux du Grand Est (Figure 3). Ces passages aux urgences aboutissent à une hospitalisation dans la moitié des cas (5).

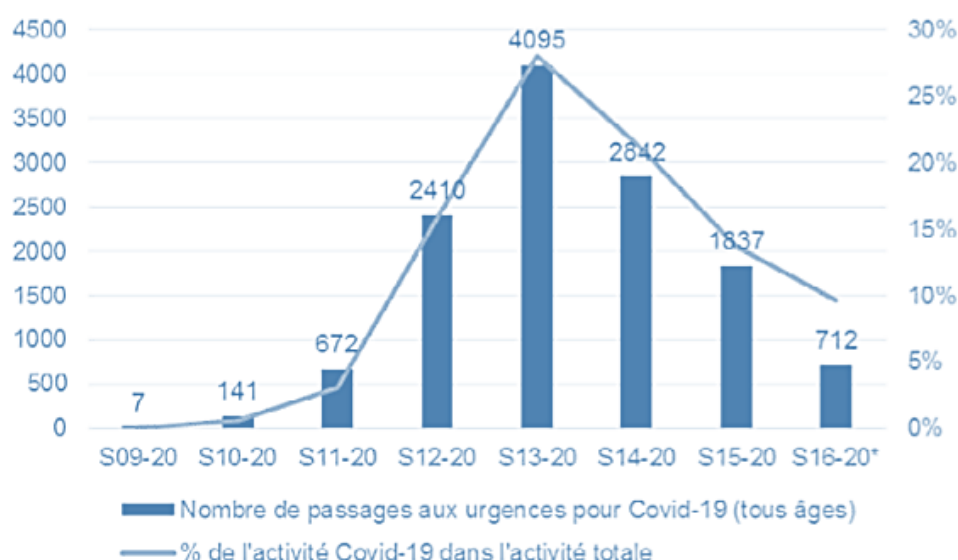


Figure 3 : Évolution hebdomadaire du nombre de passages pour suspicion de Covid-19 dans les services d'accueil des urgences du Grand Est. Source : Réseau OSCOUR, Santé Publique France, Bulletin épidémiologique hebdomadaire du 16 avril 2020.

La semaine suivante, le nombre d'hospitalisations pour Covid-19 atteint son maximum (semaine 14-2020, soit du 30 mars au 5 avril) avec 3 777 hospitalisations supplémentaires en une semaine, dont 648 en services de réanimation ou soins intensifs, pour une capacité habituelle de 471 lits. À cette période, un excès de mortalité de 116% est observé dans le Grand Est par rapport à l'année précédente (5).

Au total, 2249 décès en lien avec la Covid-19 sont recensés dans le grand Est entre le 1er mars et le 16 avril, 86% de ces patients sont âgés de 70 ans et plus (5). Une modélisation mathématique réalisée de manière conjointe par l'institut Pasteur, Santé publique France et le Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) estimait que 10,9 % (6,9 à 18,1%) de la population du Grand Est aurait été infectée au 11 mai 2020 (6).

3. Organisation de la prise en charge hospitalière

Face à l'afflux des malades, les centres de soins en ville comme à l'hôpital ont dû rapidement s'adapter afin de prendre en charge les patients suspects de la Covid-19 de plus en plus nombreux mais aussi afin de maintenir la permanence des soins urgents pour les autres patients.

La plupart des patients suspects sont pris en charge en médecine générale de ville, qui s'organise avec les moyens à disposition pour assurer le suivi de ces patients. Elle joue un rôle majeur dans le dépistage de la maladie et la surveillance de l'évolution des malades qui, en cas de formes modérées à sévères, sont orientés vers les milieux hospitaliers.

Le plan blanc est déclenché dans tous les hôpitaux du Grand Est et de l'Ile-de-France, les soins programmés sont suspendus, tandis que le personnel soignant se concentre sur la prise en charge des malades atteints de la Covid-19.

Les tests de dépistage par PCR sur écouvillonnage nasopharyngé sont alors réservés au dépistage des cas graves. Le matériel de protection est, quant à lui, réservé au maximum pour le corps médical et paramédical intervenant auprès des patients suspects.

Dans les centres hospitaliers français, comme dans le reste du monde, une adaptation rapide et sans précédent des espaces, des équipes et du matériel s'est imposé, afin d'organiser au mieux la prise en charge des patients. Des filières dédiées Covid-19 sont créées en quelques jours et des mesures de protection strictes sont adoptées par l'ensemble du personnel soignant.

4. Organisation des soins au centre hospitalier de Bar-le-Duc

Le centre hospitalier de Bar-le-Duc constitue avec l'hôpital de Verdun et de Saint-Dizier, les principaux centres du groupement hospitalier du territoire de la Meuse, Marne et Haute Marne. Tout comme les autres centres hospitaliers, le centre hospitalier de Bar-le-Duc a su s'adapter rapidement pour faire face à l'épidémie de Covid-19.

Dès le mois de mars, le service d'accueil des urgences a dû faire face à un doublement du nombre de passage pour suspicion de la Covid-19. Une filière entièrement dédiée à l'admission et la prise en charge des patients suspects de la Covid-19 est créée en quelques jours, permettant d'isoler ces patients et de les prendre en charge sans risque de transmission aux autres patients. Comme dans les autres centres, les consultations au service d'accueil des urgences pour motifs autres que la Covid-19 ont considérablement diminué durant cette période, tandis que la proportion de patients suspects de la maladie est passée de 30% à plus de 60% de l'activité des urgences au pic de l'épidémie (Figure 4).

Afin de permettre la prise en charge de ces patients, trois unités dédiées Covid-19 sont créées, permettant d'accueillir jusqu'à 90 patients au pic de l'épidémie. Une unité de prise en charge d'aval s'est de plus mise en place dans la clinique privée adjacente.

Le centre hospitalier de Bar-le-Duc ne disposant pas de réanimation, les patients en phase critique de la maladie ont été transférés secondairement vers les services de réanimation du centre hospitalier de Saint-Dizier, de Verdun ou du centre hospitalier universitaire de Nancy.

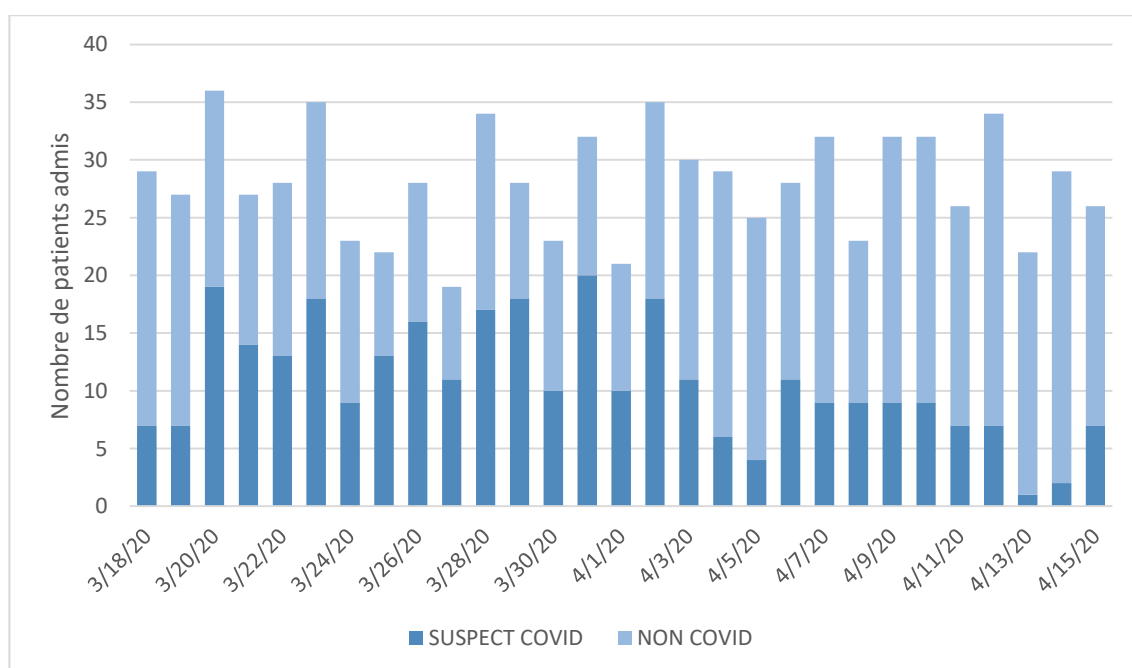


Figure 4 : Activité des urgences de l'hôpital de Bar-le-Duc du 18/03/2020 au 15/04/2020.

GENERALITES SUR LA COVID-19

Covid-19 pour « Coronavirus disease 2019 » est le nom attribué par l'OMS début 2020 à la maladie infectieuse responsable de la pandémie qui touche le monde entier depuis janvier 2020, provoquée par le virus émergent SARS-CoV-2.

Que sait-on de cette maladie ?

1. État actuel des connaissances

a) Agent pathogène

Les autorités chinoises rapportent le 9 janvier 2020 la découverte d'un nouveau virus responsable de la Covid-19, maladie à transmission humaine potentiellement mortelle : le SARS-CoV-2. Il s'agit d'un voisin proche du SARS-CoV-1 (ou SARS-CoV) virus impliqué dans l'épidémie de SRAS (Syndrome Respiratoire Aigu Sévère), qui a pris naissance en Chine en 2003. Cette grave épidémie à transmission interhumaine a contaminé plus de 8000 personnes et comptabilise environ 800 décès (3).

Le SARS-CoV-2 tout comme le SARS-CoV-1 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus) appartient à la grande famille des coronavirus. La plupart des coronavirus sont pathogènes chez les animaux uniquement, rarement chez l'Homme, ne provoquant dans la majorité des cas que des infections respiratoires hautes communes. Il s'agit de grands virus enveloppés à ARN simple brin qui se déclinent en quatre genres : alpha, bêta, gamma et delta-coronavirus (7). Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus identifié comme étant capable d'infecter l'Homme et fait partie avec le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV, des rares coronavirus responsables d'infections potentiellement sévères chez l'humain.

Les similarités entre le SARS-CoV-1 et le virus responsable de la Covid-19 sont frappantes et expliquent l'appellation SARS-CoV-2 adoptée par le Comité international de taxonomie des virus (8). Ces deux coronavirus ont en commun une ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) ainsi qu'une glycoprotéine de surface (Spike protein) responsable de leur aspect commun en couronne (figure 4 et 5) et de leur affinité similaire au récepteur ACE 2 (enzyme de conversion de l'angiotensine), récepteur protéique membranaire présent au niveau des cellules du poumon, du système cardio-vasculaire, rénal et digestif (3).

Le coronavirus SARS-Cov-2 présente tout comme le SARS-CoV-1 une grande homologie avec des virus de la chauve-souris, ce qui lui suggère une origine zoonotique. L'existence et l'identification d'un hôte intermédiaire est encore en discussion (3).

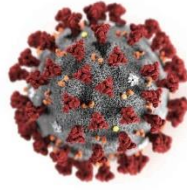


Figure 5 : Morphologie ultrastructurale du SARS-CoV-2. Source: © Centers for Disease Control and Prevention /Alissa Eckert, MS; Dan Higgins, MAMS

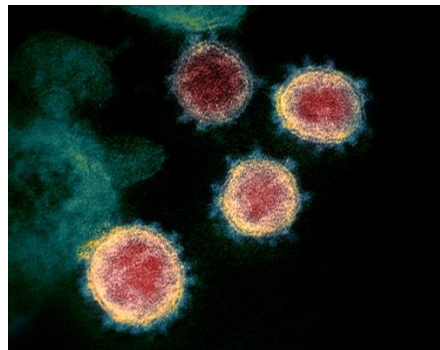


Figure 6 : Virus SARS-CoV-2 en microscopie électronique. Source : © NIAID

b) Mode de transmission

Une transmission interhumaine est à l'origine de la propagation mondiale du virus. Celle-ci a été confirmée par les travaux de Chan dès le mois de février à partir d'un cluster intrafamilial (9).

À ce jour, les données de la littérature ont confirmé une transmission inter humaine du virus par microgouttelettes principalement. Les particules virales infectieuses présentes dans les voies aériennes supérieures sont propagées par la parole, la toux et l'éternuement, de manière similaire aux autres coronavirus à transmission humaine.

Mais d'autres études suggèrent, de plus, une contamination aérienne (ou par aérosol) mais aussi de contact :

Le docteur Van Doremalen et son équipe ont analysé la stabilité du SARS-CoV-2 dans les aérosols et sur les surfaces en comparaison avec le SARS-CoV-1. Les résultats de l'étude, publiée le 16 avril 2020, montraient que le SARS-CoV-2 était viable au moins 3h dans les aérosols et était détecté viable jusqu'à 72h sur le plastique, 48h sur l'acier inoxydable, 24h sur le carton et 4h sur le cuivre, avec une décroissance exponentielle du titre viral (10). Bien que les conditions de réalisation de cette étude diffèrent des conditions réelles (utilisation de machines pour générer les aérosols), celle-ci apporte des arguments en faveur d'une probable transmission aéroportée mais aussi manuportée à partir de l'environnement.

Dans l'étude menée par le docteur Santarpia, publiée le 3 juin 2020, tous les échantillons d'air recueillis et les prélèvements de surface à proximité de patients infectés par la Covid-19

étaient contaminés par le virus (11). Les expériences de Fears et son équipe suggèrent de plus la persistance du SRAS-CoV-2 plusieurs heures en aérosol en milieu fermé (12).

La détection de l'ARN viral dans l'air ou sur les surfaces indique la présence du virus, mais ne donne pas d'information sur sa capacité infectante et donc de contamination. D'autant plus que la dose infectante, nécessaire pour entraîner l'infection, reste encore à ce jour indéterminée.

La présence d'une transmission par aérosol en plus d'une transmission par gouttelette du SARS-CoV-2 reste donc encore à confirmer. Néanmoins, au vu de ces travaux et des recommandations de l'Agence nationale de santé publique, la contamination aéroportée doit être envisagée et les moyens pour la contrer doivent être mis en œuvre (3).

Enfin certaines études ont montré la présence de l'ARN viral dans les selles et dans le sang, mais une possible contamination par ces voies n'est pas démontrée à ce jour (13).

L'ensemble de ces découvertes sont à la base de la stratégie de prévention de la transmission interhumaine, basée sur le respect de la distanciation et des gestes barrières (port du masque, lavage régulier des mains, ventilation des milieux clos).

c) Durée d'incubation

Les données de la littérature rapportent une durée d'incubation estimée entre 2 et 14 jours avant l'apparition de symptômes avec une médiane entre 4 et 5 jours (14)(15)(3).

d) Contagiosité

R0 :

Le R0 ou taux de reproduction de base correspond au taux de reproduction en début d'épidémie. C'est un bon indicateur de la contagiosité d'un agent pathogène dans une population dite « entièrement susceptible », c'est-à-dire non immunisée contre l'agent infectieux. Il est défini par l'Institut de veille sanitaire (InVS) comme « le nombre moyen de cas secondaires générés par une personne durant la période où elle est infectieuse, symptomatique ou non » (16).

Il est calculé selon 3 facteurs :

- La durée de la période infectieuse ;
- La fréquence des contacts avec d'autres personnes ;
- L'efficacité de la transmission du virus.

Maintenir un $R0 < 1$ (moins d'une contamination par personne infectée) permet d'interrompre la propagation d'une infection. Les gestes dits « barrières » visent à réduire le R0.

Le R effectif est ensuite utilisé pour estimer le nombre moyen de contamination par personne infectée au cours de l'épidémie. Celui-ci ne cesse d'évoluer au cours de l'épidémie en fonction des événements de l'actualité et du respect des gestes barrières.

Le R0 était estimé à 2,9 en début d'épidémie. L'Institut Pasteur a étudié son évolution lors du confinement et a mis en évidence une réduction importante puisque sa valeur est passée de 2,9 à 0,67 pendant le confinement, suggérant un impact des mesures mises en place durant cette période sur la transmission du virus (6).

Dynamique de transmission :

La contagiosité serait maximale jusqu'à 8 jours après le début des signes cliniques d'après l'Agence nationale de santé publique. Il est aussi mis en évidence une contagiosité maximale jusqu'à 2 à 3 jours avant le développement des symptômes, démontrant une transmission en phase pré-symptomatique ou phase d'incubation (17).

Transmission des porteurs asymptomatiques :

L'étude menée sur des passagers à bord du bateau de croisière « Diamond Princess » a permis de confirmer l'existence de porteurs asymptomatiques. Sur les 3711 personnes à bord, 634 étaient positives au SARS-CoV-2 et parmi eux 17,9% sont restées asymptomatiques selon l'étude de K. Mizumoto (18). Ce chiffre pouvant être sous-estimé du fait de la moyenne d'âge élevée à bord.

De plus, l'Agence nationale de santé publique, sur appui de données de la littérature, estime à 24,3% la prévalence des formes asymptomatiques dans la Covid-19 (17). Le potentiel de transmission des formes asymptomatiques n'est pas encore démontré mais l'étude de clusters permet d'envisager sérieusement cette hypothèse.

Les patients porteurs du virus peuvent donc être contagieux en l'absence de symptômes. Ces éléments viennent renforcer la nécessité de mesures « barrières » généralisées.

2. Présentation de la maladie

L'étude des premiers cas en Chine a permis de dresser rapidement un premier tableau de la maladie, qui s'est ensuite affiné au fur et à mesure des nouvelles données de la littérature (19)(20)(21)(22). Ces données sont désormais confirmées par des méta analyses et rapportées dans le dernier rapport de l'Agence nationale de santé publique de juillet 2020 (3).

a) Tableau clinique et paraclinique

Manifestations infectieuses respiratoires :

- Symptômes légers et non spécifiques : Fièvre, toux sèche, courbatures, asthénie ;
- Pneumonie de sévérité variable : apparition de dyspnée et hypoxie pour les cas sévères.

Manifestations extra-respiratoires :

- Digestives : diarrhées, nausées, vomissements ;
- Neurologiques : céphalées, vertiges, confusion ;
- ORL : odynophagie, rhinite, anosmie, agueusie ;
- Dermatologiques : pseudo-engelures, exanthèmes maculo-papuleux aspécifiques, urticaires, œdèmes des mains, érythème noueux, livédo.

Sur le plan biologique, il existe un syndrome inflammatoire plus ou moins marqué, une lymphopénie fréquente. D'autres anomalies moins fréquentes peuvent être observées : une hyponatrémie, la majoration des enzymes hépatiques et rénales, une augmentation des D-dimères et de la troponine (3).

Les images radiographiques restent aspécifiques et ne sont pas recommandées dans le dépistage de la Covid-19. Le scanner thoracique présente à la phase de pneumonie des images en verre dépoli d'extension bilatérale, périphériques sous-pleurales et le plus souvent postérieures et basales (Figure 6) (23). Le scanner thoracique peut aussi être normal dans les formes légères ou à l'inverse présenter des lésions chez les patients porteurs asymptomatiques. D'après B. Lodé et son équipe, la sensibilité du scanner dans le diagnostic de la Covid-19 serait supérieure à 90% (24).



Figure 7 : Atteinte scanographique typique bilatérale à type de verre dépoli périphérique sous-pleural. © Société Française de Radiologie.

b) Évolution et mécanismes physiopathologiques

La maladie est décrite sous la forme de deux phases (3). La première phase, dite « maladie virale » est caractérisée par la multiplication du virus au sein du tractus pulmonaire. En effet, après pénétration dans l'organisme, le virus se lie aux cellules hôtes grâce au récepteur ACE 2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2) présent en quantité importante à la surface des cellules de l'appareil respiratoire (Figure 8). Puis, l'entrée du virus dans la cellule est favorisée par une autre protéine la TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2), une enzyme de la famille des protéases, identifiée dans de récents travaux (25). Le virus se réplique au sein de la cellule cible puis relargue des virions capables d'infecter à leur tour d'autres cellules. Cette phase se traduit par des symptômes initialement légers pouvant évoluer vers une pneumonie de sévérité variable.

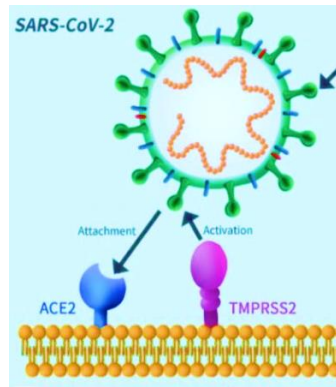


Figure 8 : Liaison du SARS-CoV-2 à la cellule hôte. Source : Université Côte d'azur.

L'invasion des cellules épithéliales par le virus entraîne une réponse inflammatoire associant une libération de cytokines, une augmentation de la perméabilité capillaire et un afflux de cellules inflammatoires et d'interférons.

Dans certains cas, cette réponse immunitaire est anormale. Il s'agit de la deuxième phase de la maladie dite « maladie inflammatoire » qui correspond à une libération excessive de cytokines pro-inflammatoires (IL6 et IL1), ou « orage cytokinique ». Ce processus inflammatoire incontrôlé dont les mécanismes exacts sont encore non élucidés, peut dans certains cas induire un œdème pulmonaire par augmentation de la perméabilité capillaire et une destruction de la barrière alvéolo-capillaire, entraînant une perte de volume et de la compliance pulmonaire, responsable du Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA). De plus, cette réponse inadaptée peut entraîner des complications thromboemboliques ou cardiaques à type de myocardites (Figure 9).

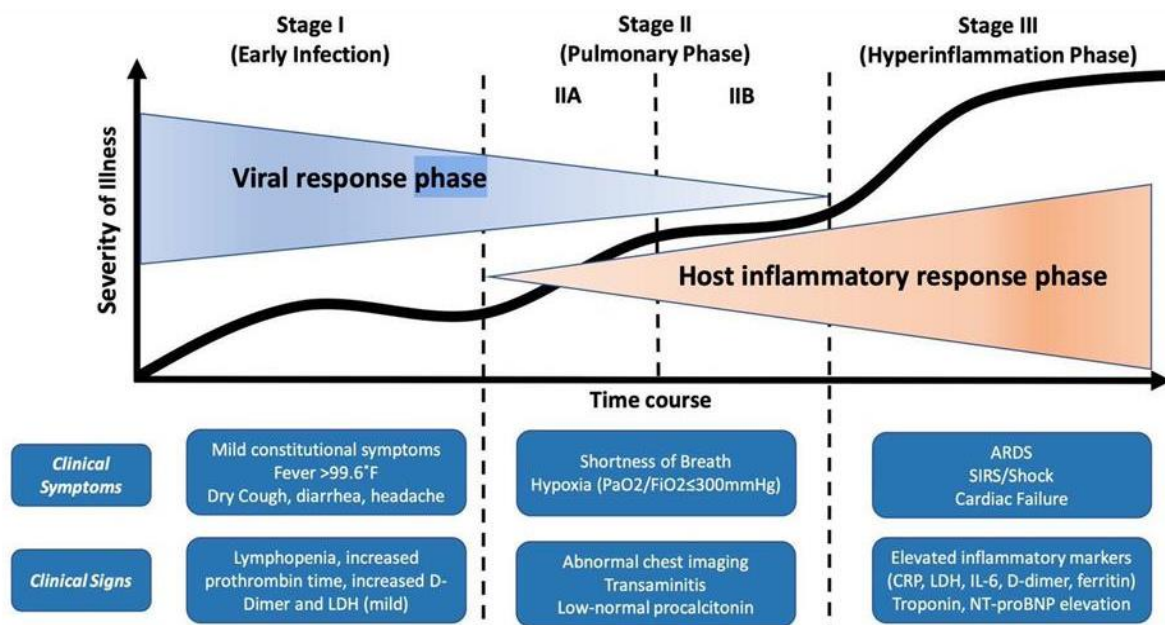


Figure 9 : Phases de la maladie. Source : Haut Conseil de la santé publique, Rapport relatif à l'actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19, 23 juillet 2020 (3)

Les patients qui évoluent vers une forme sévère semblent donc présenter une réponse inflammatoire inhabituelle et excessive à l'infection virale. D'après l'Agence nationale de santé publique, des travaux récents ont permis d'analyser les caractéristiques de cette réponse. Habituellement, une infection virale produit au niveau cellulaire l'activation des voies interférons en parallèle de la production de chimiokines et de cytokines pro-inflammatoires. Les interférons de type I sont des cytokines ayant une activité protectrice antiproliférative et immunomodulatrice. Elles ont pour rôle d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non infectées et d'entraîner la lyse des cellules infectées. Dans l'infection par le SARS-CoV-2, le déclenchement de la voie des interférons semble déficiente alors que la production des cytokines pro inflammatoires est normale voire exagérée (3). En effet C.G. Ziegler et son équipe ont mis en évidence des taux fortement diminués d'interférons de type I chez les patients présentant une forme sévère de la Covid-19, alors que, parallèlement, les marqueurs de l'inflammation étaient fortement augmentés (TNF α et IL6) (25). De nombreux travaux sont actuellement en cours pour comprendre les mécanismes exacts de cette composante immunopathologique (3).

3. Sévérité de la maladie

Dans la population générale, l'OMS estime à 15-20 % le nombre de personnes atteintes de la Covid-19 évoluant vers une forme grave nécessitant une hospitalisation. Les formes critiques nécessitant des soins en réanimation sont estimées à 5% (26).

La létalité de la Covid-19 est estimée entre 2 et 3% par l'Agence nationale de santé publique, avec une répartition variable en fonction des classes d'âge et un excès de mortalité chez les plus de 65 ans (90% des décès survenant chez les plus de 65 ans) (3).

Les données recueillies dans le cadre de la surveillance des cas graves de Covid-19 par l'Agence nationale de santé publique rapportaient 79% de SDRA parmi les patients admis en réanimation. De plus, ces données mettent en évidence une létalité en réanimation de 23% (27).

Le SDRA apparait comme la première cause de mortalité dans la Covid-19. En effet, les données de Santé publique France montrent que 88% des patients décédés en réanimation présentaient un SDRA (27).

Le SDRA ou Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë, est un œdème pulmonaire lésionnel secondaire à une atteinte structurelle de la membrane alvéolo-capillaire, conséquence d'un phénomène inflammatoire. Il en découle une hypoxémie profonde, une diminution de la compliance pulmonaire et une augmentation du shunt intra-pulmonaire et de l'espace mort (28). Il s'agit d'une forme de défaillance pulmonaire aiguë des plus sévères qui nécessite une prise en charge en réanimation.

La définition de Berlin est la plus souvent utilisée pour le diagnostic de SDRA. Il y est associé une hypoxémie aiguë avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$ pour une pression expiratoire positive (PEP) d'au moins $5\text{ cmH}_2\text{O}$, ainsi que la présence d'infiltrats bilatéraux sur l'imagerie thoracique non expliqués par une insuffisance cardiaque ou une surcharge hydrique. Ces signes apparaissant dans les sept jours suivant une pathologie aiguë pulmonaire ou extra-pulmonaire. La mortalité augmente avec la sévérité du SDRA, qui se classe en léger ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{ mm Hg}$), modéré ($100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{ mm Hg}$) et sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{ mm Hg}$) (28).

Les patients atteints de la Covid-19 évoluent donc dans les cas les plus sévères vers un véritable SDRA remplissant les critères de Berlin. Néanmoins, des observations récentes le différencient des SDRA classiques du fait d'une compliance pulmonaire conservée en phase initiale.

Ces nouvelles données pourraient amener à reconsidérer les modalités de ventilation de ces patients.

Le SDRA apparaît donc comme l'évolution la plus sévère de la Covid-19 et responsable de la majeure partie des décès en service de réanimation.

D'autres complications moins fréquentes peuvent entraîner le décès dans la Covid-19 : les co-infections bactériennes et septicémies, le choc septique et la défaillance multi-viscérale. De plus, des complications thromboemboliques à type d'embolie pulmonaire principalement mais aussi d'accident vasculaire cérébral ont été détectées dans les formes graves. Enfin des cas de myocardites aiguës ont été rapportés (3).

Quels sont les patients évoluant vers une forme grave de la maladie ?

INTRODUCTION

Une pandémie initiée par le virus SARS-CoV-2 responsable de la Covid-19 (Coronavirus Disease 2019) progresse dans le monde depuis janvier 2020, touchant plus de 200 pays et responsable de plus d'un million de décès (29).

La France a été particulièrement touchée au cours de ce premier trimestre 2020, et tout particulièrement la région Grand Est. En effet, on y décompte, au 15 avril 2020, 4877 personnes hospitalisées pour Covid-19 dont 833 en service de réanimation ou soins intensifs (5).

L'évolution vers une forme critique respiratoire, notamment sous forme de Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), a été décrite pour plus d'un tiers des patients hospitalisés (7), nécessitant une prise en charge en réanimation et conduisant au décès dans environ 30 à 40% des cas (30)(31).

Devant l'ampleur de la crise et l'urgence sanitaire, le système de santé s'est fortement mobilisé et s'est adapté grâce à une réorganisation complète et rapide des soins et de la prise en charge des patients, en médecine de ville comme dans les centres hospitaliers.

À ce jour, les données relatives au descriptif clinique, biologique et scanographique des patients hospitalisés évoluant vers une forme respiratoire sévère, sont incomplètes. La mise en évidence de facteurs susceptibles de prédire, de manière précoce, l'évolution vers une forme critique respiratoire, est à l'heure actuelle un enjeu majeur en termes de santé publique. En effet, de telles données pourraient contribuer à l'amélioration du parcours de soin du patient, à la mise en place d'une prise en charge et d'un suivi adapté, dès l'admission, des patients les plus à risque.

L'objectif principal de cette étude était ainsi d'identifier les facteurs de risque d'évolution vers une forme respiratoire grave des patients hospitalisés pour Covid-19. Les objectifs secondaires étaient la description des caractéristiques à l'admission des patients hospitalisés pour Covid-19 au centre hospitalier de Bar-le-Duc et leur évolution au sein de la structure.

MATERIEL ET METHODES

1. Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle descriptive rétrospective, portant sur les patients hospitalisés au centre hospitalier de Bar-le-Duc pour Covid-19. Il s'agit d'une étude mono centrique réalisée à partir des dossiers médicaux de patients admis en hospitalisation dans les secteurs dédiés Covid-19 entre le 15 mars 2020 et le 15 avril 2020.

2. Population d'étude

La population étudiée est constituée de patients majeurs hospitalisés pour Covid-19.

3. Critères d'inclusion

Étaient inclus les patients majeurs admis dans les services dédiés de la Covid-19 du centre hospitalier de Bar-le-Duc du 15 mars 2020 au 15 avril 2020 présentant un test nasopharyngé par PCR positif pour la Covid-19 à l'admission ou ayant un test négatif mais un tableau clinique et des résultats scanographiques évocateurs d'après les critères de l'Agence Nationale de Santé Publique (cas probable de Covid-19) (3).

4. Description de la méthode

Nous avons réalisé un recueil des données médicales du 1^{er} juin au 31 juillet. Les données médicales ont été extraites des dossiers patients par l'investigateur principal. Seules les données strictement nécessaires à l'étude ont été recueillies. Nous avons mis en place une procédure d'anonymisation et une table de correspondance a été créée.

Les patients admis dans les secteurs dédiés ont été identifiés par le croisement d'un listing d'entrée dans les secteurs dédiés et le listing du Département d'information médicale.

Les données médicales recueillies provenaient pour chaque patient inclus dans l'étude, de l'observation d'admission en secteur réalisée par le médecin responsable du service et rapportée dans le dossier médical du patient, celle-ci contenant les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique d'entrée, les informations de passage au service d'accueil des urgences, les antécédents médicaux du patient et les paramètres vitaux mesurés à l'admission.

Les résultats du premier bilan sanguin réalisé à l'entrée et du scanner thoracique de chaque patient inclus ont été intégrés au recueil. Enfin les données descriptives d'évolution dans le secteur ont été collectées. Les patients ont été suivis jusqu'à la sortie définitive du secteur dédié. Les données de survie des patients transférés en réanimation ont été également collectées.

5. Résultat principal

L'évènement principal évalué était la survenue d'une défaillance respiratoire pendant l'hospitalisation et les facteurs de risques cliniques biologiques et scanographiques associés. La défaillance respiratoire était définie, selon les lignes directrices provisoires de l'OMS publiées le 13 mars 2020 (32), comme une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique sévère, réfractaire à l'oxygénothérapie chez un patient en détresse respiratoire aiguë. Évoquant en pratique un SDRA bien que cette entité ne puisse pas être strictement définie en secteur.

Les évènements secondaires évalués étaient la survenue de complications (accidents vasculaires cérébraux, pneumothorax, embolie pulmonaire), la survenue d'un décès, l'intubation pour ventilation mécanique et le transfert en réanimation.

6. Variables étudiées et définitions

Les données démographiques :

- Âge ;
- Genre ;
- Date d'admission ;
- Délai en jours entre le début des symptômes rapporté par le patient et l'admission.

Le mode de vie :

- Tabagisme (actif, sevré depuis plus ou moins de 10 ans, ou non-fumeur).

Les comorbidités :

Les comorbidités recueillies correspondent aux antécédents mentionnés dans le dossier médical de manière exhaustive, quel que soit le traitement et l'ancienneté. En l'absence de mention dans le dossier médical ces données ont été considérées comme absentes, hormis pour le tabagisme et le surpoids/obésité où elles constituaient des « données manquantes ».

- Masse corporelle déterminée par le calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) sur les paramètres d'admission (poids et taille) et selon la classification HAS (33) (surpoids ou obésité de grade I à III) ;
- Diabète ;
- Hypertension artérielle ;
- Coronaropathie (comprend les antécédents d'angor stable ou instable, infarctus du myocarde) ;
- Arythmie (comprend les antécédents de fibrillation auriculaire et flutter) ;
- Maladie thromboembolique veineuse (MTEV), définie par la présence d'antécédents de phlébite et/ou embolie pulmonaire ;
- Insuffisance cardiaque à fraction d'éjection (FE) altérée (définie par une FE < 50%) ;
- Asthme ;
- Bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ;
- Hémopathie (selon la classification des hémopathies malignes (34)) ;

- Accident vasculaire cérébral (ischémique ou hémorragique, constitué ou transitoire) ;
- Maladie auto immune (selon la classification (35)) ;
- Insuffisance rénale chronique ;
- Cancer actif /rémision (hors hémopathies malignes) ;
- Chirurgie pulmonaire ;
- Au moins une comorbidité (parmi celles énoncées, hors tabac et hors surpoids).

Les traitements au long cours :

Des données concernant les traitements habituels ont été collectées à l'admission.

- Oxygénothérapie au long cours (> 3 mois) ;
- Corticothérapie au long cours (> 3 mois) ;
- Anticoagulation curative au long cours (> 3 mois) ;
- Traitement immunosuppresseur en cours ;
- Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC).

La clinique d'admission :

Les données cliniques collectées correspondaient aux données de l'interrogatoire et de l'examen clinique d'entrée, mentionnées dans le dossier médical. En l'absence de mention dans le dossier, elles ont été considérées comme absentes, hormis pour l'anosmie/dysgueusie qui n'était pas systématiquement dépisté au début de la période d'étude (données manquantes).

- Fièvre rapportée par le patient à l'admission ou observée à l'admission par mesure auriculaire, définie par une température mesurée $\geq 38^{\circ}\text{C}$;
- Température maximale en préadmission rapportée par le patient ;
- Toux (sèche, grasse, indifférenciée) ;
- Dyspnée (gêne respiratoire rapportée par le patient à l'effort uniquement ou au repos et à l'effort) ;
- Courbatures ;
- Anorexie ;
- Asthénie ;
- Altération de l'état général (comprend aussi la perte d'autonomie, les chutes et la perte de poids) ;
- Anosmie et/ou dysgueusie ;
- Confusion (comprend l'obnubilation, la désorientation, les troubles du comportement, propos incohérents) non connu en dehors de l'épisode infectieux, non expliqué par une démence ou une autre cause identifiable ;
- Céphalées ;
- Diarrhée ;
- Éruption cutanée ;
- Douleur thoracique ;
- Hémoptysie.

Les prélèvements biologiques :

Les résultats de la gazométrie d'entrée et du premier bilan sanguin réalisé à l'admission ont été collectés pour chaque patient inclus. Les valeurs seuils du laboratoire sont décrites ci-dessous.

- pH (7,35-7,45 mm Hg), pO₂ (83-108 mm Hg), pCO₂ (32-45 mm Hg) ;
- Leucocytes (3,8-11 10³/mm³), Polynucléaires neutrophiles (1700-7500/mm³), Lymphocytes (1000-4800/mm³), CRP (< 5mg/l), Procalcitonine (< 0,1ng/ml), Hémoglobine (11,5-15 g/100ml), Bilirubinémie (< 20 mmol/L), ASAT/ALAT (10-35 U/L), LDH (135-225 U/L), CPK (39-308 U/L), D-dimères (< 500 µg/L), Troponine (<5 µg/L), Albuminémie (35-52 g/l), Créatinine (45-84 µmol/l), Plaquettes (150-445 10³/mm³), TP (> 70%), Natrémie (136-145 mmol/l).

En l'absence de protocole bien défini durant la période d'étude, certains dosages n'étaient pas faits systématiquement à l'admission (Procalcitonine, Bilirubinémie, LDH, CPK, albuminémie), tandis que la réalisation du dosage de D-dimères et de troponine était principalement orientée par la symptomatologie.

Les résultats des prélèvements virologiques et bactériologiques ont été de plus recueillis :

- PCR grippe par test nasopharyngé ;
- Antigénurie Pneumocoque et Légionnelle ;
- Examen cytobactériologique des crachats (ECBC) ;
- Hémocultures.

Les résultats d'imagerie :

Les résultats du premier scanner thoracique (injecté ou non) réalisé après admission ont été recueillis et les caractéristiques décrites :

- Présence de lésions en verre dépoli ;
- Extension des lésions à ≥ 50% du parenchyme pulmonaire ;
- Latéralité des lésions ;
- Complication à type de pleurésie, pneumothorax et embolie pulmonaire.

Le traitement hospitalier :

Le traitement mis en route pendant l'hospitalisation a été recueilli :

- Mise en place d'une antibiothérapie ;
- Traitement par Hydroxychloroquine (Plaquenil) ;
- Anticoagulation (préventive ou curative) ;
- Oxygénothérapie.

L'évolution de l'état clinique au cours de l'hospitalisation:

Les données concernant l'évolution clinique de chaque personne incluse à l'étude au cours de son séjour dans le secteur hospitalier ont été décrites.

- Apparition d'une insuffisance respiratoire aiguë avec détresse respiratoire aiguë (DRA) ;
- Survenue de complications à type d'embolie pulmonaire, d'accident vasculaire cérébral, de pneumothorax pendant le séjour ;
- Survenue des événements suivants : Décès, transfert en réanimation, ou sortie du secteur dédié devant une évolution jugée favorable par le médecin responsable. Les patients sortants étaient soit transférés à la clinique, soit dans un autre service hospitalier, soit en hospitalisation à domicile (HAD), soit retournaient à domicile directement. La date de survenue de ces événements était de plus relevée.

7. Analyse statistique

L'exploitation statistique des résultats a été effectuée avec l'aide et sous le conseil d'un biostatisticien qui officie au CHU de Brabois.

Les variables catégorielles sont décrites sous la forme d'effectifs et de pourcentages et les variables continues par la médiane et les valeurs extrêmes / quartiles.

La recherche des facteurs de risque (évalués à l'admission) de la survenue d'une DRA au cours de l'hospitalisation s'est déroulée selon plusieurs étapes :

1. Sélection des variables considérées comme des facteurs de risque potentiels de DRA
2. Analyses univariées : évaluation de l'association entre chaque facteur de risque potentiel avec le statut vis-à-vis de la DRA au cours de l'hospitalisation. Réalisation de tests du Chi-2 ou exact de Fisher pour les variables catégorielles et de tests U de Mann-Whitney pour les variables continues
3. Les variables avec un seuil de signification $\leq 0,20$ sont retenues pour la constitution du modèle multivariées
4. Création d'un sous-échantillon intégrant uniquement les sujets sans aucune donnée manquante pour les variables retenues à l'étape 3
5. Réalisation d'un modèle de régression logistique multivariées avec une sélection de variables de type Stepwise (SLE=0,20 – SLS=0,05)

Les variables continues présentant un problème de log-linéarité ont été discrétisées.

Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS® v9.4 avec un seuil de signification fixé à 0,05.

8. Autorisations

La méthodologie de référence MR-004 a été utilisée. Le synopsis de l'étude a été déposé sur le répertoire public de l'INDS. Les patients ont été informés par voie écrite de la réalisation de l'étude et un consentement oral a été obtenu.

RESULTATS

Parmi 193 patients admis dans les secteurs dédiés Covid-19 pour suspicion de la maladie durant la période d'étude, 133 (69%) présentaient un test PCR Covid-19 positif tandis que 56 patients (29%) avaient un test PCR négatif et 4 (2%) n'ont pas été testés. Parmi les patients présentant un test négatif ou non fait, on retrouvait chez 10 patients (17%) des arguments cliniques mais aussi scanographiques en faveur de la Covid-19, selon les critères de la Société d'imagerie thoracique (SIT) (36). Ces derniers ont été inclus à l'étude, soit un total de 143 patients inclus pour l'étude.

1. Analyse descriptive des patients de l'étude (N=143)

a) Caractéristiques démographiques et délais d'admission

Les caractéristiques démographiques des patients inclus et les délais entre le début des symptômes et l'admission sont décrits dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques des patients de l'étude (N=143)

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Age (en années)	143	69,31	13,94	70,00	63,00	79,00	20,00	98,00
Genre								
Masculin	89	62,2						
Féminin	54	37,8						
Délai entre le début des symptômes et l'admission (en jours)	137	7,64	4,72	7,00	4,00	10,00	1,00	21,00

* écart-type

Données manquantes

Variables ne suivant pas une loi normale : la moyenne et l'écart-type ne sont pas de bons indicateurs de la distribution de la variable

L'âge médian est de 70 ans (extrêmes de 20 à 98 ans, écart interquartile 79-63 ans), 89 (62,2%) sont des hommes, et 54 (37,8%) sont des femmes. Le délai médian entre le début des symptômes et l'admission au centre hospitalier est de 7 jours (tableau 1).

b) Antécédents

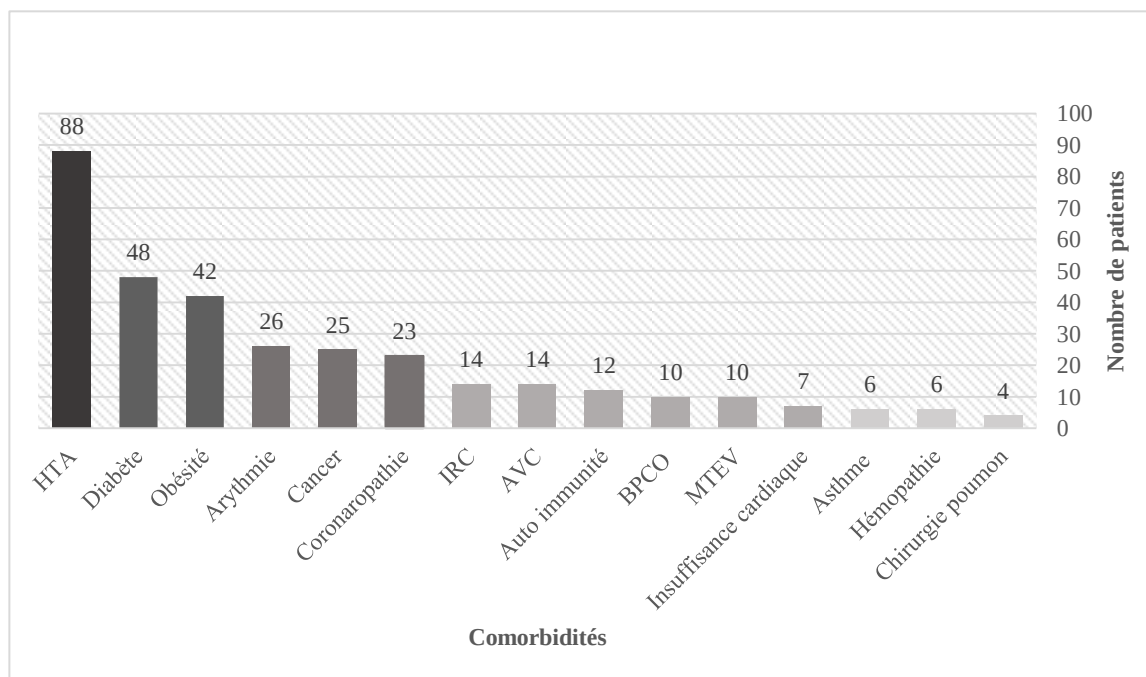


Figure 10 : Fréquence des comorbidités à l'admission (N=143).

La plus fréquente des comorbidités est l'hypertension artérielle (n=88 ; 61,5%) suivie du diabète (n=48 ; 33,6%) et de l'obésité (n=42 ; 30,2%). Parmi les autres comorbidités recueillies, l'arythmie (n=26 ; 18,2%), l'antécédent de cancer (n=25 ; 17,5%) et la coronaropathie (n=23 ; 16,1%) sont les antécédents les plus souvent retrouvés (Figure 9).

Les comorbidités les moins fréquentes sont les suivantes : l'insuffisance rénale chronique (n=14 ; 9,9%), l'antécédent d'accident vasculaire cérébral (n=14 ; 9,8%), de maladie auto immune (n=12 ; 8,4%), la bronchopneumopathie chronique obstructive (n=10 ; 7%), la maladie thromboembolique veineuse (n=10 ; 7%), l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée (n=7 ; 4,9%), l'asthme (n=6 ; 4,2%), l'hémopathie (n=6 ; 4,2%) et l'antécédent de chirurgie pulmonaire (n=4 ; 2,8%).

Tableau 2 : Antécédents des patients de l'étude (N=143)

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Antécédent de tabagisme								
Manquant	3							
Non-fumeur	70	50,0						
Tabagisme sevré depuis plus de 10 ans	48	34,3						
Tabagisme sevré depuis moins de 10 ans ou 10 ans	16	11,4						
Tabagisme actif	6	4,3						
Antécédent de diabète								
Patient non diabétique	95	66,4						
Patient diabétique	48	33,6						
Antécédent d'hypertension artérielle								
Patient non hypertendu	55	38,5						
Patient hypertendu	88	61,5						
Antécédent de coronaropathie								
Patient non coronarien	120	83,9						
Patient coronarien	23	16,1						
Antécédent d'arythmie								
Absence d'arythmie	117	81,8						
Présence d'une arythmie	26	18,2						
Antécédent de maladie thromboembolique veineuse								
Absence de MTEV	133	93,0						
Présence de MTEV	10	7,0						
Antécédent d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée								
Absence d'insuffisance cardiaque	136	95,1						
Patient insuffisant cardiaque	7	4,9						
Antécédent de surpoids/obésité								
Manquant	4							
Absence de surpoids	44	31,7						
Surpoids	53	38,1						
Obésité de grade 1	30	21,6						
Obésité de grade 2	7	5,0						
Obésité de grade 3	5	3,6						
Indice de Masse Corporelle (en kg/m2)	139	27,86	5,33		27,20	24,00	31,00	18,00 44,00
Antécédent d'asthme								
Absence d'asthme	137	95,8						
Patient asthmatique	6	4,2						
Antécédent de bronchopneumopathie chronique obstructive								
Absence de BPCO	133	93,0						
Patient présentant une BPCO	10	7,0						
Antécédent d'hémopathie								
Absence d'hémopathie	137	95,8						
Présence d'une hémopathie	6	4,2						
Antécédent d'accident vasculaire cérébral								
Absence d'AVC	129	90,2						
Antécédent d'AVC	14	9,8						
Antécédent de maladie auto immune								
Absence de maladie auto immune	131	91,6						
Antécédent de maladie auto immune	12	8,4						
Antécédent d'insuffisance rénale chronique								
Manquant	2							
Absence d'IRC	127	90,1						
Présence d'une IRC	14	9,9						

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Antécédent de cancer								
Pas d'antécédent de cancer	118	82,5						
Cancer en rémission	21	14,7						
Cancer en cours de traitement	4	2,8						
Antécédent de chirurgie pulmonaire								
Absence d'antécédent de chirurgie pulmonaire	139	97,2						
Antécédent de chirurgie pulmonaire	4	2,8						
Oxygénothérapie de longue durée								
Absence d'oxygénothérapie au long cours	139	97,2						
Oxygénothérapie au long cours	4	2,8						
Corticothérapie au long cours								
Absence de corticothérapie au long cours	139	97,2						
Corticothérapie au long cours	4	2,8						
Anticoagulation au long cours								
Absence d'anticoagulation au long cours	123	86,0						
Anticoagulation au long cours	20	14,0						
Traitement immunosuppresseur en cours								
Absence de traitement immunosuppresseur	132	92,3						
traitement immunosuppresseur en cours	11	7,7						
Traitement en cours par un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion								
Manquant	7							
Absence d'IEC	107	78,7						
Présence d'un IEC	29	21,3						

* écart-type

Données manquantes

Variables ne suivant pas une loi normale : la moyenne et l'écart-type ne sont pas de bons indicateurs de la distribution de la variable

Parmi les patients de l'étude, 70 (50%) n'ont jamais fumé, 6 (4,3%) ont un tabagisme actif au moment de l'hospitalisation. Les patients sevrés du tabac représentent 45,7% de la totalité des patients. 16 patients (11,4%) étaient sevrés du tabac depuis 10 ans ou moins et 48 (34,3%) étaient sevrés depuis plus de 10 ans (Tableau 2).

Parmi les patients présentant un antécédent de cancer, 21 (14,7%) sont en rémission et 4 (2,8%) en cours de traitement.

L'obésité touche 42 patients (30,2%) et se décline en obésité de grade 1 pour 30 patients (21,6%), en obésité de grade 2 pour 7 patients (5%) et obésité de grade 3 pour 5 patients (3,6%). Tandis que, 53 patients (38,1%) sont en surpoids.

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) médian est de 27,20 kg/m² (moyenne à 27,86 kg/m², extrêmes allant de 18 à 44 kg/m²).

124 patients (86,7%) présentaient au moins une comorbidité à l'admission.

Traitements au long cours :

A l'admission, 20 patients (14%) sont anticoagulés de manière curative au long court, 11 patients (7,7%) sont traités par immunosuppresseur, 4 patients (2,8%) ont une corticothérapie au long cours, 4 patients (2,8%) sont porteurs d'une oxygénothérapie au long cours et 29 patients (21,3%) sont traités par un IEC (Tableau 2).

c) Caractéristiques cliniques à l'admission

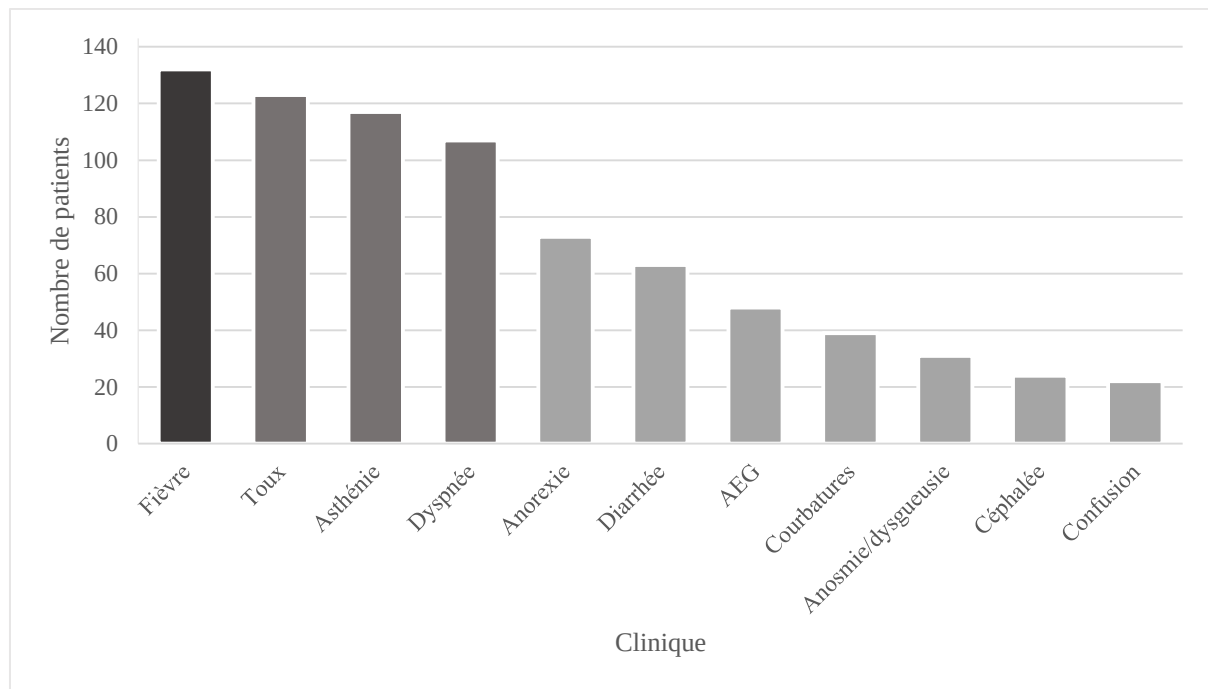


Figure 11 : Clinique à l'admission des patients inclus dans l'étude (N=143).

Les caractéristiques cliniques recueillies à l'admission mettent en relief quatre symptômes principaux. La fièvre concernait 92,3% des patients, soit 132 personnes (sur les 143 incluses à l'étude) (Figure 11). De plus, la médiane de température maximale calculée s'élève à 39°C.

La toux est le deuxième symptôme le plus fréquemment rencontré (n=123 ; 87,2%), et notamment la toux sèche qui touchait plus de la moitié des patients (n=79). L'asthénie (n=117 ; 81,8%) et la dyspnée (n=107 ; 75,4%), avec une distinction faite entre dyspnée d'effort exclusive (16,9%) et de repos (58,5%), complètent le tableau clinique principal.

Une anorexie a été rapportée dans 51% des cas et une altération de l'état général a été recueillie pour environ un tiers des patients. Une diarrhée et une symptomatologie ORL de type anosmie et/ou dysgueusie ont été retrouvées respectivement chez 63 (44,1%) et 31 (37,3%) patients, tandis que des courbatures ont été signalées chez 39 (27,3%) patients.

Les symptômes les moins fréquents retrouvés dans le tableau clinique étaient les céphalées (n=24 ; 16,8%), la confusion (n=22 ; 15,4%) et la douleur thoracique (n=12 ; 8,4%). Enfin, 5 patients ont présenté des crachats hémoptoïques et deux cas d'éruption cutanée ont été rapportés (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des patients à l'admission (N=143).

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Hyperthermie à l'admission								
Absence d'hyperthermie	11	7,7						
Hyperthermie	132	92,3						
Température maximale rapportée si présence de fièvre	129	38,81	0,64	39,00	38,30	39,00	38,00	41,00
Toux à l'admission								
Manquant	2							
Absence de toux	18	12,8						
Toux sèche	79	56,0						
Toux grasse	21	14,9						
Toux sans précision	23	16,3						
Dyspnée à l'admission								
Manquant	1							
Absence de dyspnée	35	24,6						
Dyspnée de repos	83	58,5						
Dyspnée d'effort	24	16,9						
Courbatures à l'admission								
Absence de courbatures	104	72,7						
Présence de courbatures	39	27,3						
Anorexie à l'admission								
Absence d'anorexie	70	49,0						
Présence d'une anorexie	73	51,0						
Asthénie à l'admission								
Absence d'asthénie	26	18,2						
Présence d'une asthénie	117	81,8						
Altération de l'état général à l'admission								
Etat général conservé	95	66,4						
Altération de l'état général	48	33,6						
Anosmie et/ou dysgueusie à l'admission								
Manquant	60							
Absence d'anosmie et de dysgueusie	52	62,7						
Anosmie et/ou dysgueusie	31	37,3						
Confusion à l'admission								
Absence de confusion	121	84,6						
Patient confus	22	15,4						
Céphalées à l'admission								
Absence de céphalées	119	83,2						
Présence de céphalées	24	16,8						
Diarrhée à l'admission								
Absence de diarrhée	80	55,9						
Présence de diarrhée	63	44,1						
Douleur thoracique à l'admission								
Absence de douleur thoracique	131	91,6						
Présence de douleur thoracique	12	8,4						

* écart-type

Données manquantes

Variables ne suivant pas une loi normale : la moyenne et l'écart-type ne sont pas de bons indicateurs de la distribution de la variable

d) Caractéristiques biologiques à l'admission

Les caractéristiques biologiques présentées par les patients inclus, à l'admission, sont présentées dans les tableaux 4 et 5.

Tableau 4 : Caractéristiques biologiques (données qualitatives).

	N	%
Mesure de la pO ₂		
≥ 80 mmHg	31	23,5
< 80 mmHg	101	76,5
Taux de leucocytes		
> 10x10 ³ /mm ³	21	14,8
≤ 10x10 ³ /mm ³	121	85,2
Taux de lymphocytes		
≥ 1000/mm ³	68	48,2
< 1000/mm ³	73	51,8
Taux de PNN		
> 7500/mm ³	27	19,1
≤ 7500/mm ³	114	80,9
Taux de plaquettes		
≥ 150x10 ³ /mm ³	117	82,9
< 150x10 ³ /mm ³	24	17,1
Natrémie		
≥ 135 mmol/l	106	75,2
< 135 mmol/l	35	24,8

La gazométrie met en évidence une hypoxémie chez 101 patients (76,5%) à l'admission. Une hyperleucocytose est présente chez 21 patients (14,8%), une polynucléose chez 27 patients (19,1%) et une lymphopénie chez 73 patients (51,8%). Enfin, une thrombopénie et une hyponatrémie étaient retrouvées respectivement chez 24 (17,1%) et 35 (24,8%) patients (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques biologiques des patients à l'admission (N=143).

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
pH à l'admission	132	7,45	0,06	7,45	7,43	7,48	7,23	7,68
pO2 à l'admission (en mmHg)	132	71,27	17,79	68,35	60,45	79,20	33,50	138,00
pCO2 à l'admission (en mmHg)	132	36,56	7,04	36,75	33,15	39,50	13,00	74,20
Taux de leucocytes à l'admission (10³/mm3)	142	7,27	3,99	6,45	4,60	8,60	2,80	33,80
Taux de polynucléaires neutrophiles à l'admission (/mm3)	141	5.213,93	2.873,92	4.410,00	3.090,00	6.620,00	1.230,00	19.440,00
Taux de lymphocytes à l'admission (/mm3)	141	1.267,62	2.498,08	960,00	660,00	1.320,00	200,00	29.890,00
CRP à l'admission (en mg/l)	142	82,08	77,33	58,00	25,00	120,00	1,00	340,00
Procalcitonine à l'admission (en ng/ml)	24	0,71	1,64	0,19	0,10	0,46	0,02	6,16
Taux d'hémoglobine à l'admission (en g/100ml)	142	13,90	1,74	14,00	12,90	14,90	9,10	21,50
Bilirubinémie à l'admission (en mmol/l)	124	9,56	6,21	8,00	6,00	11,00	3,00	46,00
Dosage des ASAT à l'admission (en U/l)	111	57,25	39,66	42,90	32,90	74,00	18,50	271,00
Dosage des ALAT à l'admission (en U/l)	128	39,12	29,04	28,50	20,50	49,50	8,00	141,00
Dosage du LDH à l'admission (en U/l)	59	371,81	182,66	332,00	254,00	418,00	174,00	1.201,00
Dosage des CPK à l'admission (en U/l)	78	394,13	868,69	107,00	63,00	263,00	29,00	4.679,00
Dosage des D-dimères (en ng/ml)	10	1.417,00	1.267,93	760,00	510,00	3.160,00	270,00	3.280,00
Dosage de la troponine us (en ug/l)	27	38,66	78,02	16,00	5,30	36,30	3,20	397,00
Dosage de la créatinine à l'admission (en micromol/l)	139	98,94	52,37	85,00	68,00	113,00	39,00	347,00
Dosage des plaquettes à l'admission (10³/mm3)	141	225,49	107,92	203,00	162,00	264,00	69,00	725,00
Dosage du TP à l'admission (en %)	124	89,36	19,43	98,50	88,50	100,00	9,00	100,00
Dosage de la natrémie à l'admission (en mmol/l)	141	137,72	6,06	137,00	135,00	140,00	126,00	180,00
Hémocultures à l'admission								
Manquant	49							
Absence de bactériémie	89	94,7						
Présence d'une bactériémie	5	5,3						

* écart-type

Données manquantes

Variables ne suivant pas une loi normale : la moyenne et l'écart-type ne sont pas de bons indicateurs de la distribution de la variable

Le bilan sanguin initial met en évidence un taux médian de leucocytes à $6,45 \times 10^3/\text{mm}^3$, de polynucléaires neutrophiles à $4410/\text{mm}^3$ et de lymphocytes à $960/\text{mm}^3$. La CRP médiane prélevée chez 142 patients sur le total de 143 est de 58 mg/L. Le taux d'hémoglobine médian est à 14 g/l, la bilirubinémie à 8 mmol/L, le dosage des ASAT à 42,90 U/L et des ALAT à 28,50 U/L. Le taux médian de plaquettes est de 203 000/mm³ et la natrémie médiane à 137 mmol/L. Enfin, le dosage médian de créatinine à l'admission est de 85 $\mu\text{mol/L}$, et le TP à 98,5% (Tableau 5).

Les gaz du sang montrent une pO₂ médiane à 68,35 mmHg (extrême minimale à 33,5 mmHg), une pCO₂ médiane à 36,75 mmHg et un pH médian à 7,45.

Les LDH sont en médiane à 332 U/L chez 59 patients prélevés, tandis que le taux médian de CPK revient à 107 U/L (n=78). Parmi les dosages les moins fréquemment réalisés, la procalcitonine médiane mesurée chez 24 patients s'élève à 0,19 ng/mL, le dosage des D-Dimères médian est de 760 ng/mL sur un total de 10 patients prélevés, et la troponine US médiane à 16 $\mu\text{g/L}$ pour 27 patients prélevés.

Prélèvements microbiologiques :

Les hémocultures prélevées à l'entrée en hospitalisation chez 94 patients ont mis en évidence une bactériémie chez 5 patients (5,3%). Aucune PCR grippe réalisée à l'admission n'est revenue positive. Les antigénuries légionnelles réalisées sont toutes revenues négatives tandis que 2 antigénuries pneumocoques ont été découvertes comme positives.

e) Résultats scanographiques

Un scanner a été réalisé chez 103 patients (72%) en début d'hospitalisation. Des images en verre dépoli ont été mises en évidence chez 97,1% d'entre eux (100 patients). 23 de ces 100 patients ont présenté une atteinte de plus de 50% du parenchyme. Enfin ces lésions étaient bilatérales dans 96% des cas (n=96).

De plus, une pleurésie a été décrite lors du premier scanner hospitalier chez 8 patients (7,8%) tandis qu'un pneumothorax a été détecté chez un seul patient (Tableau 6).

Tableau 6 : Résultats de l'imagerie (N=143).

	N	%
Réalisation d'un scanner		
Scanner non réalisé	40	28,0
Scanner réalisé	103	72,0
Lésions à type d'images en verre dépoli au scanner		
Absence d'images en verre dépoli	3	2,9
Présence d'images en verre dépoli	100	97,1
Extension des lésions pulmonaires si présence d'images en verre dépoli (en %)		
Moins de 50% du parenchyme	77	77,0
Plus de 50% du parenchyme	23	23,0
Description des lésions si présence d'images en verre dépoli		
Lésions unilatérales	4	4,0
Lésions bilatérales	96	96,0
Présence d'une pleurésie au scanner		
Absence de pleurésie	95	92,2
Présence d'une pleurésie	8	7,8

f) Prise en charge thérapeutique

119 patients (86,2%) ont reçu une antibiothérapie et 26 (18,2%) un traitement par hydroxychloroquine. Une anticoagulation a été mise en place chez 58 patients (41,7%) : curative pour 16 (11,7%) et préventive pour 42 (30,7%) patients.

L'oxygénothérapie mise en place à l'admission était d'environ 1,5L en moyenne. Elle a concerné 98 patients (68,5%) à l'admission (Tableau 7).

Tableau 7 : Traitement chez les patients de l'étude (N=143).

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Introduction d'une antibiothérapie à l'admission								
Manquant	5							
Absence d'antibiothérapie	19	13,8						
Mise en place d'une antibiothérapie	119	86,2						
Administration d'hydroxychloroquine								
Absence de prise d'hydroxychloroquine	117	81,8						
Prise d'hydroxychloroquine	26	18,2						
Introduction d'une anticoagulation à l'admission								
Manquant	6							
Absence d'anticoagulation	79	57,7						
Anticoagulation préventive	42	30,7						
Anticoagulation curative	16	11,7						
Oxygénothérapie à l'admission								
Absence d'oxygénothérapie	45	31,5						
Oxygénothérapie	98	68,5						

* écart-type

Données manquantes

Variables ne suivant pas une loi normale : la moyenne et l'écart-type ne sont pas de bons indicateurs de la distribution de la variable

g) Évolution

Une embolie pulmonaire a été détectée sur angioscanner pendant le séjour hospitalier chez 3 patients.

Au décours de leurs hospitalisations, sur les 143 patients inclus dans l'étude (Figure 12) :

- **41** patients (28,7%) ont présenté une détresse respiratoire aiguë. Parmi eux, 20 patients ont été pris en charge en réanimation et 21 patients, refusés de réanimation, sont décédés en secteur.
- **102** patients (71,3%) n'ont pas présenté de défaillance respiratoire, parmi eux :
 - **1** patient (0,7 %) est décédé en secteur d'une autre cause (arrêt cardio respiratoire d'étiologie inconnue).
 - **101** patients (70,6%) ont évolué favorablement permettant une sortie du secteur dédié.

Au total, 22 patients (15,4%) sont décédés en secteur, 20 (14%) ont été transférés en réanimation, 73 (51%) ont été transférés en secteur d'aval (clinique), 19 (13,3%) sont sortis à domicile, 6 (4,2%) ont été transférés dans un autre service hospitalier non dédié Covid-19 et 3 (2,1%) sont sortis avec hospitalisation à domicile (Tableau 8).

Tableau 8 : DRA et suivi des patients (N=143).

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
Détresse respiratoire aiguë								
Absence de DRA	102	71,3						
DRA	41	28,7						
Statut SDRA à l'issue de l'hospitalisation								
Absence de SDRA / patient vivant	101	70,6						
Survenue d'un SDRA	41	28,7						
Absence de SDRA / patient décédé	1	0,7						
Délai d'apparition après l'admission du SDRA (en jours)	41	6,41	7,26	4,00	2,00	8,00	0,00	36,00
Évolution en sortie de secteur								
Décès	22	15,4						
Transfert en réanimation	20	14,0						
Transfert à la clinique	73	51,0						
Retour à domicile	19	13,3						
Transfert dans un autre service hospitalier	6	4,2						
Sortie en HAD	3	2,1						
Délai de sortie du secteur après l'admission (en jours)	143	7,75	7,82	5,00	3,00	9,00	0,00	38,00

* écart-type

Données manquantes

Variables ne suivant pas une loi normale : la moyenne et l'écart-type ne sont pas de bons indicateurs de la distribution de la variable

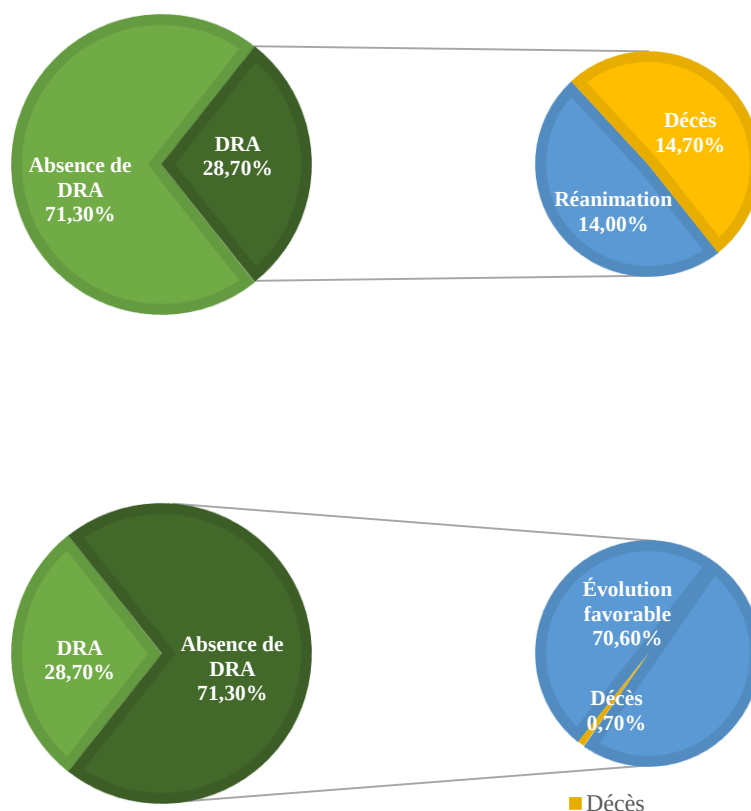


Figure 12 : Évolution en sortie de secteur des 143 patients inclus dans l'étude.

Le délai médian d'apparition de la détresse respiratoire aiguë (DRA) après admission est de 4 jours (moyenne à 6 jours).

Le délai médian entre le début des symptômes et l'apparition de la DRA était de 12 jours (moyenne 14 jours).

La durée d'hospitalisation médiane en secteur dédié, toute évolution confondue, est d'environ 5 jours (moyenne à 7 jours) (Tableau 8).

Le suivi des patients transférés en réanimation permettait de dire que sur les 20 patients, 18 étaient sortis de réanimation vivants et 2 étaient décédés en réanimation. Soit 10% de décès parmi les patients transférés en réanimation et un total de 24 patients (17%) décédés à la fin du suivi dans notre étude (Figure 13).

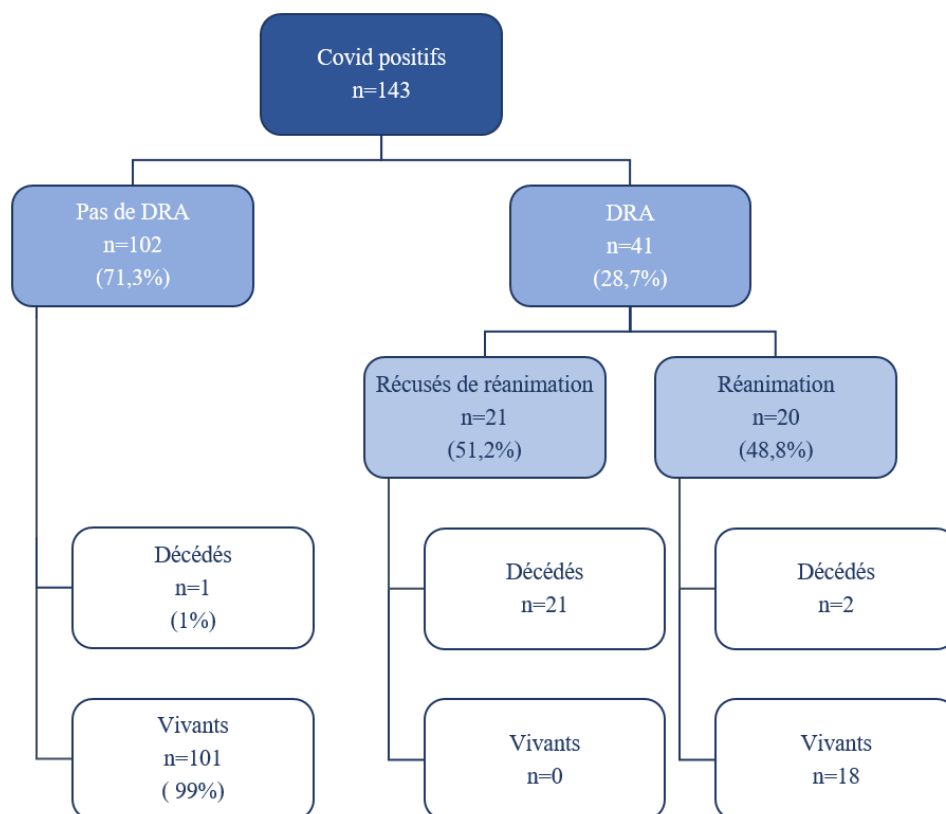


Figure 13 : Évolution observée en fin de suivi des 143 patients inclus dans l'étude.

2. Comparaison des caractéristiques des patients selon la survenue ou non d'une détresse respiratoire aiguë (DRA) au cours de l'hospitalisation

a) Résultats de l'analyse univariée

En comparaison des patients n'évoluant pas vers une défaillance respiratoire, les patients évoluant vers une DRA étaient plus âgés (75 ans contre 68 ans, $p=0,0158$) et la proportion d'homme était plus importante (75,6% contre 56,9%, $p=0,0365$) (Tableau 9).

Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques des patients de l'étude selon le statut DRA.

	Absence de DRA N=102 (71,3%)				DRA N=41 (28,7%)				p**
	N	%/med*	Q1	Q3	N	%/med*	Q1	Q3	
Age (en années)	102	68,00	60,00	77,00	41	75,00	67,00	80,00	0,0158
Genre									0,0365
Masculin	58	56,9			31	75,6			
Féminin	44	43,1			10	24,4			
Délai entre le début des symptômes et l'admission (en jours)	97	7,00	4,00	10,00	40	7,00	3,00	10,00	0,9414

* médiane

** Test du Chi-2 pour variables qualitatives, test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Les résultats de l'analyse univariée concernant les comorbidités, le tableau clinique, biologique et scanographique sont décrits dans les tableaux 10, 11, 12 et 13.

Tableau 10 : Comparaison des antécédents des patients de l'étude selon le statut DRA.

	Absence de DRA N=102 (71,3%)				DRA N=41 (28,7%)				p**
	N	%/med*	Q1	Q3	N	%/med*	Q1	Q3	
Antécédent de tabagisme									0,0573
Non-fumeur	55	55,6			15	36,6			
Tabagisme sévère	39	39,4			25	61,0			
Tabagisme actif	5	5,1			1	2,4			
Manquant	3				0				
Antécédent de diabète									0,2048
Patient non diabétique	71	69,6			24	58,5			
Patient diabétique	31	30,4			17	41,5			
Antécédents de maladie cardiovasculaire									0,6828
Non	36	35,3			13	31,7			
Oui	66	64,7			28	68,3			
Antécédent d'hypertension artérielle									0,6399
Patient non hypertendu	38	37,3			17	41,5			
Patient hypertendu	64	62,7			24	58,5			
Antécédent de coronaropathie									0,2260
Patient non coronarien	88	86,3			32	78,0			
Patient coronarien	14	13,7			9	22,0			
Antécédent d'arythmie									0,0892
Absence d'arythmie	87	85,3			30	73,2			
Présence d'une arythmie	15	14,7			11	26,8			
Antécédent de maladie thromboembolique veineuse									0,2816
Absence de MTEV	93	91,2			40	97,6			
Présence de MTEV	9	8,8			1	2,4			
Antécédent d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée									0,1040
Absence d'insuffisance cardiaque	99	97,1			37	90,2			
Patient insuffisant cardiaque	3	2,9			4	9,8			
Antécédent de surpoids/obésité									0,7966
Absence de surpoids	33	33,3			11	27,5			
Surpoids	37	37,4			16	40,0			
Obésité	29	29,3			13	32,5			
Manquant	3				1				
Indice de Masse Corporelle (en kg/m2)	99	27,00	23,80	30,70	40	27,55	24,85	31,15	0,6064
Antécédent d'asthme									0,6737
Absence d'asthme	97	95,1			40	97,6			
Patient asthmatique	5	4,9			1	2,4			
Antécédent de bronchopneumopathie chronique obstructive									0,7244
Absence de BPCO	94	92,2			39	95,1			
Patient présentant une BPCO	8	7,8			2	4,9			
Antécédent d'hémopathie									0,0076
Absence d'hémopathie	101	99,0			36	87,8			
Présence d'une hémopathie	1	1,0			5	12,2			
Antécédent d'accident vasculaire cérébral									0,1149
Absence d'AVC	95	93,1			34	82,9			
Antécédent d'AVC	7	6,9			7	17,1			
Antécédent de maladie auto immune									0,5091
Absence de maladie auto immune	92	90,2			39	95,1			
Antécédent de maladie auto immune	10	9,8			2	4,9			
Antécédent d'insuffisance rénale chronique									0,2113

	Absence de DRA N=102 (71,3%)				DRA N=41 (28,7%)				p**
	N	%/med*	Q1	Q3	N	%/med*	Q1	Q3	
Absence d'IRC	94	92,2			33	84,6			
Présence d'une IRC	8	7,8			6	15,4			
Manquant	0				2				
Antécédent de cancer									0,4138
Pas d'antécédent de cancer	86	84,3			32	78,0			
Cancer en rémission	14	13,7			7	17,1			
Cancer en cours de traitement	2	2,0			2	4,9			
Antécédent de chirurgie pulmonaire									0,3241
Absence d'antécédent de chirurgie pulmonaire	100	98,0			39	95,1			
Antécédent de chirurgie pulmonaire	2	2,0			2	4,9			
Oxygénothérapie de longue durée									1,0000
Absence d'oxygénothérapie au long cours	99	97,1			40	97,6			
Oxygénothérapie au long cours	3	2,9			1	2,4			
Corticothérapie au long cours									0,0712
Absence de corticothérapie au long cours	101	99,0			38	92,7			
Corticothérapie au long cours	1	1,0			3	7,3			
Anticoagulation au long cours									0,6955
Absence d'anticoagulation au long cours	87	85,3			36	87,8			
Anticoagulation au long cours	15	14,7			5	12,2			
Traitement immunosuppresseur en cours									0,2952
Absence de traitement immunosuppresseur	96	94,1			36	87,8			
traitement immunosuppresseur en cours	6	5,9			5	12,2			
Traitement en cours par un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion									0,5423
Absence d'IEC	75	77,3			32	82,1			
Présence d'un IEC	22	22,7			7	17,9			
Manquant	5				2				

* médiane

** Test du Chi-2 ou test exact de Fisher pour variables qualitatives, test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Données manquantes

La comparaison des comorbidités montre une proportion de patients porteurs d'une hémopathie significativement plus importante dans le groupe DRA (12,2% contre 1%, $p=0,0076$). Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour les autres antécédents (Tableau 10).

Parmi les patients présentant une hémopathie maligne, 4 étaient sous traitement immunosuppresseur. Ces 4 patients appartenaient au groupe DRA.

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques cliniques des patients à l'admission selon le statut DRA.

	Absence de DRA N=102 (71,3%)				DRA N=41 (28,7%)				p**
	N	%/med*	Q1	Q3	N	%/med*	Q1	Q3	
Hyperthermie à l'admission									0,0338
Absence d'hyperthermie	11	10,8			0	0,0			
Hyperthermie	91	89,2			41	100,0			
Température maximale rapportée si présence de fièvre	89	38,80	38,00	39,00	40	39,00	38,50	39,10	0,1002
Toux à l'admission									0,4586
Manquant	1				1				
Absence de toux	13	12,9			5	12,5			
Toux sèche	59	58,4			20	50,0			
Toux grasse	12	11,9			9	22,5			
Toux sans précision	17	16,8			6	15,0			
Dyspnée à l'admission									0,0103
Manquant	1				0				
Absence de dyspnée	30	29,7			5	12,2			
Dyspnée de repos	51	50,5			32	78,0			
Dyspnée d'effort	20	19,8			4	9,8			
Courbatures à l'admission									0,4503
Absence de courbatures	76	74,5			28	68,3			
Présence de courbatures	26	25,5			13	31,7			
Anorexie à l'admission									0,9794
Absence d'anorexie	50	49,0			20	48,8			
Présence d'une anorexie	52	51,0			21	51,2			
Asthénie à l'admission									0,4856
Absence d'asthénie	20	19,6			6	14,6			
Présence d'une asthénie	82	80,4			35	85,4			
Altération de l'état général à l'admission									0,0970
Etat général conservé	72	70,6			23	56,1			
Altération de l'état général	30	29,4			18	43,9			
Anosmie et/ou dysgueusie à l'admission									0,6906
Manquant	37				23				
Absence d'anosmie et de dysgueusie	40	61,5			12	66,7			
Anosmie et/ou dysgueusie	25	38,5			6	33,3			
Confusion à l'admission									<0,0001
Absence de confusion	94	92,2			27	65,9			
Patient confus	8	7,8			14	34,1			
Céphalées à l'admission									0,9531
Absence de céphalées	85	83,3			34	82,9			
Présence de céphalées	17	16,7			7	17,1			
Diarrhée à l'admission									0,2539
Absence de diarrhée	54	52,9			26	63,4			
Présence de diarrhée	48	47,1			15	36,6			
Douleur thoracique à l'admission									1,0000
Absence de douleur thoracique	93	91,2			38	92,7			
Présence de douleur thoracique	9	8,8			3	7,3			

* médiane

** Test du Chi-2 ou test exact de Fisher pour variables qualitatives, test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Données manquantes

Sur le plan clinique, les patients présentent plus fréquemment de la fièvre (100% contre 89,2%, $p=0,0338$), une dyspnée de repos (78% contre 50,5%, $p=0,0103$) et une confusion (34,1% contre 7,8%, $p<0,0001$) à l'admission, dans le groupe DRA (Tableau 11).

Tableau 12 : Comparaison des caractéristiques biologiques des patients à l'admission selon le statut DRA.

	Absence de DRA N=102 (71,3%)				DRA N=41 (28,7%)				p**
	N	%/med*	Q1	Q3	N	%/med*	Q1	Q3	
pH à l'admission	93	7,45	7,44	7,48	39	7,44	7,42	7,49	0,2399
pO2 à l'admission (en mmHg)	93	68,70	60,60	79,00	39	68,00	59,40	79,80	0,7425
pCO2 à l'admission (en mmHg)	93	36,60	33,60	39,60	39	36,90	32,40	39,10	0,7862
Taux de leucocytes à l'admission (10 ³ /mm3)	101	5,70	4,60	7,80	41	7,80	5,30	11,60	0,0020
Taux de polynucléaires neutrophiles à l'admission (/mm3)	101	4.220,00	2.880,00	5.810,00	40	5.880,00	3.800,00	8.750,00	0,0022
Taux de lymphocytes à l'admission (/mm3)	101	1.040,00	670,00	1.380,00	40	725,00	600,00	1.180,00	0,1195
CRP à l'admission (en mg/l)	101	49,00	20,00	101,00	41	77,00	37,00	171,00	0,0052
Procalcitonine à l'admission (en ng/ml)	16	0,13	0,05	0,20	8	0,55	0,29	0,60	0,0097
Taux d'hémoglobine à l'admission (en g/100ml)	101	13,90	12,70	14,90	41	14,00	13,40	15,30	0,2219
Bilirubinémie à l'admission (en mmol/l)	86	8,00	6,00	11,00	38	8,50	7,00	12,00	0,1617
Dosage des ASAT à l'admission (en U/l)	77	38,90	32,90	66,10	34	54,50	34,80	83,40	0,1458
Dosage des ALAT à l'admission (en U/l)	91	26,00	20,00	44,00	37	33,00	22,00	53,00	0,5258
Dosage du LDH à l'admission (en U/l)	42	329,00	240,00	386,00	17	337,00	259,00	494,00	0,3076
Dosage des CPK à l'admission (en U/l)	55	93,00	55,00	184,00	23	226,00	64,00	606,00	0,0728
Dosage des D-dimères (en ng/ml)	8	760,00	565,00	2.105,00	2	1.895,00	510,00	3.280,00	0,7044
Dosage de la troponine us (en ug/l)	16	7,55	4,35	16,85	11	38,70	19,40	89,00	0,0038
Dosage de la créatinine à l'admission (en micromol/l)	99	79,00	68,00	100,00	40	105,00	73,50	143,50	0,0072
Dosage des plaquettes à l'admission (10 ³ /mm3)	100	211,00	162,00	274,50	41	175,00	156,00	238,00	0,0394
Dosage du TP à l'admission (en %)	90	99,00	89,00	100,00	34	95,00	83,00	100,00	0,1944
Dosage de la natrémie à l'admission (en mmol/l)	100	137,50	135,00	140,00	41	136,00	134,00	140,00	0,4181
Hémocultures à l'admission									0,3272
Manquant	39				10				
Absence de bactériémie	61	96,8			28	90,3			
Présence d'une bactériémie	2	3,2			3	9,7			

* médiane

** Test exact de Fisher pour variables qualitatives, test de Wilcoxon pour les variables quantitatives

Données manquantes

Sur le plan biologique, il y a un taux significativement plus élevé de leucocytes ($p=0,0020$), de polynucléaires neutrophiles ($p=0,0022$), de CRP ($p=0,0052$), de procalcitonine ($p=0,0097$), de troponine ($p=0,0038$) et de créatinine ($p=0,0072$) dans le groupe DRA. Tandis que le dosage des plaquettes est significativement plus faible dans le groupe DRA ($p=0,0394$) (tableau 12).

Tableau 13 : Comparaison des résultats de l'imagerie selon le statut DRA.

	Absence de DRA N=102 (71,3%)		DRA N=41 (28,7%)		p*
	N	%/moy	N	%/moy	
Réalisation d'un scanner					0,5281
Scanner non réalisé	27	26,5	13	31,7	
Scanner réalisé	75	73,5	28	68,3	
Lésions à type d'images en verre dépoli					1,0000
Absence d'images en verre dépoli	2	2,7	1	3,6	
Présence d'images en verre dépoli	73	97,3	27	96,4	
Extension des lésions pulmonaires (en %)					0,0104
Moins de 50% du parenchyme	61	83,6	16	59,3	
Plus de 50% du parenchyme	12	16,4	11	40,7	
Description des lésions					1,0000
Manquant	29		14		
Lésions unilatérales	3	4,1	1	3,7	
Lésions bilatérales	70	95,9	26	96,3	
Présence d'une pleurésie					0,6799
Manquant	27		13		
Absence de pleurésie	70	93,3	25	89,3	
Présence d'une pleurésie	5	6,7	3	10,7	

* Test du Chi-2 ou Test exact de Fisher

Données manquantes

Concernant l'imagerie, une extension des lésions à plus de 50% du parenchyme est plus souvent retrouvée dans le groupe DRA que le groupe non DRA (40,7% contre 16,4%, $p=0,0104$) (Tableau 13).

b) Résultats de l'analyse multivariée :

L'antécédent d'hémopathie (OR= 29,97 ; IC 95 % [2,64–340,3] ; $p=0,0061$), l'antécédent d'AVC (OR= 10,90 ; IC 95 % [1,88–63,13] ; $p=0,0077$), la confusion à l'admission (OR= 17,07 ; IC 95 % [3,51–83,10] ; $p=0,0004$) et l'extension des lésions pulmonaires > 50% au scanner (OR= 4,78 ; IC 95 % [1,34–17,04] ; $p=0,0159$) sont significativement associés à une évolution vers une défaillance respiratoire en analyse multivariée (Tableau 14).

L'âge élevé, l'antécédent d'arythmie, la dyspnée à l'admission, un taux élevé de leucocytes et un taux élevé de polynucléaires neutrophiles à l'admission sont associés à une évolution vers une DRA en analyse bi variée uniquement.

Tableau 14 : Facteurs de risque d'une DRA (N=88).

	N	Détresse respiratoire aiguë		Régression bivariée			Régression multivariée**		
		n	%	Odds ratio	IC* 95%		Odds ratio	IC* 95%	
					Inf*	Sup*		Inf*	Sup*
Age (en années)°	88	27	30,7	1,05	1,01	1,09			
Genre									
Masculin	51	19	37,3	1					
Féminin	37	8	21,6	0,46	0,18	1,22			
Antécédent de tabagisme									
Non-fumeur	45	11	24,4	1					
Tabagisme sévère	40	16	40,0	2,02	0,80	5,10			
Tabagisme actif	3	0	0,0	0,43	0,01	14,02			
Antécédent d'arythmie									
Absence d'arythmie	72	18	25,0	1					
Présence d'une arythmie	16	9	56,3	3,86	1,26	11,85			
Antécédent d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée									
Absence d'insuffisance cardiaque	84	26	31,0	1					
Patient insuffisant cardiaque	4	1	25,0	0,74	0,07	7,49			
Antécédent d'hémopathie									
Absence d'hémopathie	83	23	27,7	1			1		
Présence d'une hémopathie	5	4	80,0	10,43	1,11	98,35	29,97	2,64	340,3
Antécédent d'accident vasculaire cérébral									
Absence d'AVC	80	22	27,5	1			1		
Antécédent d'AVC	8	5	62,5	4,39	0,97	19,95	10,90	1,88	63,13
Corticothérapie au long cours									
Absence de corticothérapie au long cours	86	26	30,2	1					
Corticothérapie au long cours	2	1	50,0	2,31	0,14	38,32			
Hyperthermie à l'admission									
Hyperthermie	88	27	30,7	1					
Température maximale rapportée si présence de fièvre°									
	88	27	30,7	1,68	0,83	3,39			
Dyspnée à l'admission									
Absence de dyspnée	23	4	17,4	1					
Dyspnée de repos	47	20	42,6	3,52	1,04	11,96			
Dyspnée d'effort	18	3	16,7	0,95	0,18	4,91			
Altération de l'état général à l'admission									
Etat général conservé	57	14	24,6	1					
Altération de l'état général	31	13	41,9	2,22	0,87	5,65			
Confusion à l'admission									
Absence de confusion	75	17	22,7	1			1		
Patient confus	13	10	76,9	11,37	2,81	46,07	17,07	3,51	83,10
Statut de leucocytose selon le taux de leucocytes à l'admission (10³/mm³)									
Absence d'hyperleucocytose ($\leq 10^3/\text{mm}^3$)	74	17	23,0	1					
Hyperleucocytose ($> 10^3/\text{mm}^3$)	14	10	71,4	8,38	2,33	30,14			
Taux de polynucléaires neutrophiles à l'admission (/mm³)°									
	88	27	30,7	1,00	1,00	1,00			

	N	Détresse respiratoire aiguë		Régression bivariée			Régression multivariée**		
				Odds ratio	IC* 95%		Odds ratio	IC* 95%	
		n	%		Inf*	Sup*		Inf*	Sup*
Taux de lymphocytes à l'admission (/mm3)°	88	27	30,7	1,00	1,00	1,00	0,1312		
CRP à l'admission (en mg/L)°	88	27	30,7	1,00	1,00	1,01	0,2137		
Dosage de la créatinine à l'admission (en µmol/L)°	88	27	30,7	1,01	1,00	1,01	0,1859		
Dosage des plaquettes à l'admission (10³/mm3)°	88	27	30,7	0,99	0,99	1,00	0,0929		
Extension des lésions pulmonaires (en %)							0,0418		0,0159
Moins de 50% du parenchyme	65	16	24,6	1			1		
Plus de 50% du parenchyme	23	11	47,8	2,81	1,04	7,58	4,78	1,34	17,04

* IC : Intervalle de confiance - Inf : Borne inférieure - Sup : Borne supérieure

** Seuls les facteurs présentant une association significative au seuil 0.2 en modèle bivarié ont été candidates dans le modèle multivarié (n= 88).

La méthode de sélection des variables Stepwise a été utilisée avec un seuil d'entrée dans le modèle à 0.2 et un seuil de sortie du modèle à 0.05.

Par conséquent, les variables qui n'apparaissent pas dans le modèle multivarié ne répondent pas à ces critères de sélection.

° Les variables quantitatives n'ont pas de modalité de référence. L'odds ratio exprime la variation de risque pour une augmentation de 1 unité de la variable.

DISCUSSION

1. Données descriptives

Caractéristiques d'admission

143 patients ont été inclus, l'âge médian était de 70 ans, avec un espace interquartile serré (79-63), soit une population majoritairement âgée. Pour comparaison, d'après les chiffres de l'Insee, en 2020, l'âge médian de la population française était de 41 ans (37). Malgré une population meusienne vieillissante (10,4% de personnes âgées de 75 ans ou plus en 2017 contre 9% à l'échelle nationale) (37) (41), cette différence n'explique pas l'âge élevé dans notre étude.

Il y avait une nette prédominance masculine (62,2% d'hommes contre 37,8% de femmes), retrouvée dans la majorité des études : 62% d'hommes dans l'étude de ZHOU (38), 63,7% d'hommes dans l'étude de WU (30), et plus récemment une étude prospective de cohorte multicentrique au Royaume-Uni de 20133 patients hospitalisés pour Covid-19 comptait 60% d'hommes (39). La démographie locale ne permettait pas d'expliquer cette différence entre les deux sexes. D'après l'INED (Institut National d'Études Démographiques), il y avait au 1^{er} janvier 2020 en France, 48,4% d'hommes contre 51,6% de femmes (40), et à l'échelle locale, les données de l'INSEE rapportaient, en 2017, 49,5% d'hommes contre 50,6% de femmes en Meuse, cette différence s'accroissant de plus avec l'âge (41).

Le délai médian entre le début des symptômes et l'admission hospitalière est de 7 jours, chiffre similaire avec les résultats d'autres études (21). Cette période charnière du 7^{ème} jour correspond à une phase d'aggravation de la maladie, bien décrite dans la littérature, des formes modérées à graves, se traduisant par une hospitalisation (7).

Dans notre étude, les patients présentaient de nombreuses comorbidités, 86,7% d'entre eux avaient au moins une comorbidité à l'admission, les plus représentées étaient l'hypertension artérielle pour 61,5% et le diabète pour 33,6%. Ces deux comorbidités sont les plus fréquemment retrouvées dans la majorité des études décrivant les patients hospitalisés pour Covid-19 que ce soit dans les cohortes chinoises ou européennes (38)(30)(39), bien que les pourcentages soient différents d'une étude à l'autre, du fait principalement des différences culturelles et démographiques de chaque pays.

Évolution

Environ un tiers des patients évoluent de manière défavorable avec l'apparition d'une détresse respiratoire aiguë à un délai médian de 4 jours à partir de l'admission et de 12 jours à partir du début des symptômes.

Parmi ces patients évoluant vers une DRA, la moitié environ a été transférée en réanimation. La survie en réanimation était de 90%. Tous les patients orientés vers la réanimation étaient intubés pour ventilation mécanique dans le cadre d'un SDRA.

Les autres patients présentant une DRA ont été refusés de réanimation sur décision collégiale et selon les critères de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (absence de bénéfice attendu à une réanimation invasive) et les recommandations du Comité d'éthique de

la Société de Réanimation de Langue Française (43) . La totalité de ces patients sont décédés en secteur.

On a relevé un total de 23 patients décédés sur 41, soit une mortalité de 56% parmi les patients évoluant vers une DRA.

Ces résultats se rapprochent de l'étude de WU rapportant 41,8% de SDRA au sein d'une cohorte de 201 patients. La mortalité parmi les patients évoluant vers un SDRA était estimée à 52,4% (30).

Parmi les patients ne présentant pas de DRA au cours de l'hospitalisation, un seul patient est décédé, les autres ont évolué favorablement.

La mortalité globale dans notre étude est de 17%.

2. Résultats de l'analyse univariée et comparaison avec la littérature

a) Âge élevé et prédominance masculine

En analyse univariée, les patients étaient significativement plus âgés dans le groupe DRA (75 ans contre 68 ans de médiane, $p=0,0158$), et il y avait une nette prédominance masculine (75,6% d'hommes contre 56,9%, $p=0,0365$), néanmoins ces caractéristiques n'apparaissent pas comme des facteurs de risque réels de défaillance respiratoire dans notre étude. Ceci diffère des résultats de plusieurs travaux mettant en évidence l'âge élevé comme un facteur de risque de SDRA (30) mais aussi de mortalité (44)(38). De plus, une méta analyse publiée en avril 2020 incluant 13 études mettait en évidence le sexe masculin et l'âge > 65 ans comme facteurs de risque de progression de la maladie vers une forme critique ou le décès (45).

Les premiers résultats de l'étude OpenSAFELY, large cohorte de 17 millions de patients lancée au Royaume-Uni, identifie un risque multiplié par 20 de décès à l'hôpital des 80 ans ou plus par rapport à la tranche d'âge 50 à 60 ans et un risque multiplié par 2 pour le genre masculin (46).

Tout comme dans les autres maladies virales, la baisse de l'immunité liée à l'âge et l'augmentation des comorbidités associées sont les principaux facteurs pouvant expliquer que les personnes âgées soient plus à risque que les sujets jeunes.

Concernant la différence liée au sexe, plusieurs hypothèses expliqueraient que les femmes soient moins susceptibles d'évoluer vers une forme grave que les hommes. Il est mis en avant l'association plus fréquente du sexe masculin avec le tabagisme, bien que cette différence tende actuellement à diminuer. De plus, de nombreuses études ont identifié les maladies cardio-vasculaires comme facteur de risque de décès dans la Covid-19 (3). Or, les femmes non ménopausées sont globalement moins atteintes de maladies cardio-vasculaires du fait d'une protection apportée par les œstrogènes. Néanmoins cette différence diminue voire s'annule après l'âge de 65 ans (47).

Des études suggèrent de plus la présence de facteurs génétiques impliqués dans la Covid-19. Une étude récente a mis en évidence un marqueur de susceptibilité sur le chromosome X, qui pourrait expliquer les différences observées liées au sexe (gène ACE2 qui code le récepteur cellulaire du virus se situant sur le chromosome X) (48).

b) Comorbidités

Hormis l'antécédent d'hémopathie développé ci-dessous, il n'y a pas dans notre étude de différence significative parmi les comorbidités entre le groupe DRA et le groupe non DRA, ni dans les traitements au long cours.

Ce résultat diffère de nombreuses études rapportant plusieurs comorbidités comme étant des facteurs de risque avérés de SDRA, de Covid sévère ou de mortalité :

L'hypertension artérielle et le diabète apparaissaient comme deux facteurs de risque de SDRA dans l'étude de WU et son équipe (30), tandis que la méta analyse de FANG et son équipe mettait en évidence l'hypertension artérielle, le diabète, les cancers, les maladies cardio-vasculaires, la bronchopneumopathie obstructive, les maladies respiratoires et les maladies rénales chroniques, comme des facteurs de mauvais pronostic de la maladie (SDRA, admission en USI et décès) (49).

L'étude de la cohorte anglaise OpenSAFELY a permis d'identifier à une plus grande échelle, l'obésité (HR à 1,92, 95%, IC 1,72-2,13, pour IMC>40) et le diabète (HR 1,95, IC 95% 1,83-2,07) mais aussi l'asthme sévère, les antécédents de maladie respiratoire, les maladies cardiaques chroniques, les maladies hépatiques, les pathologies neurologiques (dont la démence et les accidents vasculaires cérébraux), l'insuffisance rénale, les pathologies auto-immune, les pathologies malignes et l'immunodépression comme facteurs de risque de décès (46).

Dans ses recommandations du 23 juillet 2020, l'Agence nationale de santé publique confirmait la liste des pathologies à risque de forme sévère de Covid-19 (3).

Maladies cardio-vasculaires

Les maladies cardio-vasculaires dont l'hypertension artérielle (HTA) apparaissaient dans la littérature comme la première comorbidité associée à la mortalité de la Covid-19 et notamment l'HTA compliquée (3). L'étude OpenSAFELY mettait en évidence un hazard ratio (HR) de 1,27 (IC 1,20-1,35) pour les maladies cardio-vasculaires (46). Néanmoins dans cette étude l'HTA n'apparaît pas comme un facteur de risque.

La physiopathologie de l'infection au SARS-CoV-2 implique sa fixation au récepteur ACE 2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), présent principalement dans les poumons mais aussi au niveau d'autres organes comme le système nerveux, le système digestif, le cœur et le système vasculaire, expliquant les différentes atteintes observées dans la Covid-19 (3). Ce récepteur est étroitement lié au système rénine angiotensine aldostérone sur lequel agissent les maladies cardiovasculaires et son dérèglement par ces dernières pourrait être en cause dans la maladie.

Des études plus ciblées sont nécessaires pour comprendre les mécanismes physiopathologiques et permettre de grader le risque en fonction des différentes pathologies cardiaques mais aussi en fonction de leur grade de sévérité et leur ancienneté.

Les pathologies cardio-vasculaires présentent donc un risque de forme sévère de la maladie. Mais il a été aussi décrit des atteintes cardio-vasculaires consécutives de l'infection par le SARS-CoV-2. L'élévation du taux de troponine retrouvée dans plusieurs études suggère des complications à type de souffrance myocardique comme la myocardite dont le mécanisme physiopathologique n'est pas encore élucidé. Ces atteintes concourent à augmenter le risque de mortalité (50).

L'hypoxémie, la réponse inflammatoire exagérée entraînant une tempête de cytokine, l'état pro thrombotique observé dans la maladie ou bien le tropisme cardiaque direct de ce virus par l'intermédiaire du récepteur ACE présent au sein du myocarde, sont des hypothèses actuellement explorées pour expliquer ces résultats.

Le diabète

Parmi les patients inclus dans notre étude, 33,6% étaient diabétiques soit environ un tiers, loin devant les estimations de la prévalence du diabète en France à 5% et 5,7% dans le Grand Est (51).

Le diabète est mis en évidence comme une comorbidité fréquente retrouvée chez les patients décédés de la Covid-19 (3). L'étude OpenSAFELY suggère une variation du risque selon l'équilibre du diabète (HR de 2,36 pour le diabète déséquilibré contre 1,50 lorsque celui-ci est équilibré ($HbA1c < 58$ mmol/mol)) (46). Tandis que l'étude de SHANG et son équipe met en évidence le diabète comme un facteur de risque indépendant pour le pronostic de la Covid-19 (risque x2 des diabétiques par rapport aux non diabétiques) mais aussi un pronostic plus défavorable pour les patients sous insulinothérapie, en comparaison aux patients sans insulinothérapie, suggérant que l'ancienneté du diabète soit aussi un facteur à prendre en compte et à explorer dans de prochains travaux (52).

Il est connu que les patients présentant des maladies chroniques telles que le diabète sont plus susceptibles aux infections, ceci étant dû principalement à un dysfonctionnement immunitaire. Des études suggèrent que l'hyperglycémie chronique dans le diabète pourrait avoir un rôle direct dans cette baisse de l'immunité (53).

L'obésité

Les patients inclus dans notre étude présentaient une obésité ($IMC > 30$) dans un tiers des cas, soit le double de la prévalence dans la population générale (54). Néanmoins, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes comparés DRA et non DRA avec un IMC médian de 27 kg/m² dans chacun des deux groupes. L'absence de différence entre les deux groupes pourrait être expliquée par l'âge médian élevé de notre cohorte d'étude. En effet une étude a montré que l'obésité était un facteur de risque d'admission en soins intensifs mais chez les patients de moins de 60 ans (55). Une autre a démontré qu'elle était associée à une augmentation du risque d'admission en réanimation et de mortalité chez les moins de 65 ans uniquement (56). La médiane d'âge élevée des patients dans notre étude pourrait donc

expliquer que nous ne mettons pas en évidence d'association significative entre l'obésité et la DRA.

L'augmentation du risque de formes sévères chez les patients obèses semble principalement liée aux complications de l'obésité (cardiaques, respiratoires et métaboliques) mais pourrait aussi, d'après l'AFERO (Association Française d'Étude et de Recherche sur l'Obésité), être liée à un risque thrombotique plus élevé et à une dysfonction du système immunitaire chez le sujet obèse. Enfin, un rôle direct du tissu adipeux sur l'orage cytokinique ou un rôle indirect en tant que réservoir viral est aussi suspecté (57).

Maladies respiratoires et tabagisme

Les patients fumeurs actifs représentaient seulement 4,3% des patients inclus à notre étude, contre 45,7% de patients sevrés et 50% n'ayant jamais fumé. La prévalence du tabagisme actif dans la population générale est bien supérieure puisque estimée à 30,1% dans le Grand Est en 2017 (58). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes dans notre étude.

Un désaccord persiste dans les récents travaux qui mettent en évidence des résultats contradictoires sur les risques du tabagisme dans la Covid-19. Une première étude, tout comme dans notre étude, ne retrouvait pas d'association entre le tabagisme actif et les formes sévères de Covid-19 (59), tandis qu'une autre réalisée en Chine suggérait même le tabac comme facteur protecteur devant la prévalence faible de fumeurs actifs dans les cohortes de patients Covid positifs (60).

La méta analyse de Zheng et son équipe parue en avril 2020, montrait à l'inverse le tabagisme actif comme un facteur de risque de progression de la maladie avec un OR à 2.51(95% CI 1.39- 3.32, $p = 0.0006$) (45). Ces résultats sont comparables à une autre méta analyse parue en mai 2020, bien qu'elle ne permette pas de différencier de manière claire les fumeurs actifs et sevrés (61).

Les complications bien connues du tabagisme au niveau cardio-vasculaire et respiratoire sembleraient être en cause mais aussi plus directement l'inflammation chronique et l'altération de l'immunité au niveau pulmonaire des patients fumeurs actifs. Le risque des patients fumeurs sevrés n'est pas encore bien défini. De plus, tout comme dans notre étude rétrospective, un biais lié au recueil des données et à l'auto déclaration des patients pourrait sous-estimer les résultats.

Concernant les maladies respiratoires chroniques, la méta-analyse de Zheng et son équipe incluant 3027 patients mettait aussi en évidence un risque de forme critique de la Covid-19 multiplié par 5 pour les patients porteurs de maladies respiratoires (45). Par ailleurs une méta analyse mettait en évidence plus précisément la bronchopneumopathie chronique obstructive comme facteur de risque de formes sévères (RR 1.88, 95% CI, 1.4-2.4) (62).

c) Symptomatologie clinique

La symptomatologie respiratoire et infectieuse était au premier plan lors de l'admission avec 92,3% de fièvre, plutôt élevée (médiane à 39 degrés celsius), 87,2 % de toux, principalement sèche et une dyspnée dans 75,4% des cas. Tandis qu'une symptomatologie ORL et digestive était présente dans moins de 50% des cas et plus rarement une symptomatologie neurologique ou cardiaque.

L'asthénie, l'anorexie et l'altération de l'état général étaient fréquemment rapportés à l'admission (respectivement 81,8%, 51% et 33,6% des patients) mais ne semblaient pas prédire d'une évolution sévère dans notre étude.

Ces symptômes s'inscrivent dans la définition récente de la Covid-19 par l'Agence nationale de santé publique (3).

Les patients évoluant vers une DRA avaient plus fréquemment de la fièvre, une dyspnée et une confusion à l'admission. 100% des patients du groupe DRA avaient présenté de la fièvre à l'admission. Néanmoins, seule la confusion apparaissait comme un facteur de risque de DRA en analyse multivariée.

Peu d'études ont analysé l'association des symptômes retrouvés à l'admission à l'hôpital avec le risque d'évolution sévère. Wu et son équipe montraient que la dyspnée et la fièvre élevée (≥ 39 degrés celsius) rapportées à l'admission étaient des facteurs de risque de SDRA avec un HR à 1.77 (95% CI, 1.11-2.84). La fièvre élevée n'était ensuite pas un facteur de risque de mortalité dans le groupe SDRA. De même, la méta analyse de Zheng mettait en évidence la fièvre et la dyspnée comme associés à une progression de la maladie.

La symptomatologie ORL et digestive ne semble au contraire pas associée à un risque d'évolution sévère (63) (64).

d) Facteurs biologiques

On notait à l'admission une augmentation des marqueurs de l'inflammation (syndrome inflammatoire biologique avec une CRP moyenne à 82 mg/L). La lymphopénie était la modification biologique la plus fréquemment observée (51,8%) suivie de l'hyponatrémie (24,8%). La gazométrie montrait une hypoxémie dans la majorité des cas à l'admission (76,5%). Les valeurs de D-dimères, troponine, procalcitonine étaient à prendre avec prudence car ces dosages étaient réalisés chez moins de 20 % des patients en raison de l'absence de protocole systématisé et la réalisation de ces dosages était généralement orientée par la clinique.

Les marqueurs inflammatoires (taux de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles, le dosage de la CRP à l'admission et de la procalcitonine) étaient plus élevés dans le groupe évoluant vers une DRA, de même pour la troponine et pour le dosage de la créatinine tandis que le taux de plaquettes était significativement plus faible. Néanmoins, nous n'avons pas mis en évidence de majoration du risque de DRA associé à ces facteurs dans notre étude.

L'équipe de Wu a mis en évidence la neutrophilie, l'élévation du LDH, de la bilirubine, de l'urée et des D-dimères et la lymphopénie comme des facteurs de risques de SDRA tandis que ZHENG et son équipe ont mis en évidence l'augmentation des ASAT, de la créatinine de la

troponine, des leucocytes, du LDH et des D-dimères comme des facteurs associés à la progression de la maladie (30) (45). Les patients avec une lymphopénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/L$) avaient 12 fois plus de risque de mortalité à l'hôpital (65). Ces résultats n'ont pas été mis en évidence comme facteurs de risque réels dans notre étude, possiblement en raison d'une faible taille d'échantillon.

Ces modifications biologiques sont principalement liées à la composante inflammatoire de la maladie mais certaines modifications (l'élévation de la créatinine, de la troponine, l'augmentation des enzymes hépatiques, des D-dimères) témoignent d'une souffrance rénale, cardiaque, hépatique ainsi que d'une modification de la coagulation.

État pro thrombotique :

Les D-dimères ont été prélevés chez 10 patients dans notre étude et s'élèvent en moyenne à 1417 ng/mL

L'augmentation observée des D-dimères traduit un état d'hypercoagulabilité désormais bien décrit dans la littérature, responsable de la survenue d'accidents thromboemboliques au cours de la maladie et en particulier dans les formes sévères (3). Cet état thrombotique semble d'origine multifactorielle. Une hypercoagulabilité liée directement au SARS-CoV-2 est suspectée, mais la présence d'un syndrome inflammatoire marqué joue aussi un rôle dans la modification de l'hémostase. Les comorbidités associées fréquemment à la maladie telles que l'obésité et les maladies cardiovasculaires favorisent la survenue de ces accidents thromboemboliques tout comme l'alitement occasionné par les formes sévères.

Dans notre étude, 3 patients (2%) ont présenté un diagnostic d'embolie pulmonaire pendant le séjour. Les accidents thromboemboliques veineux sont fréquemment rapportés dans la Covid-19. Dans une étude rétrospective multicentrique française, une embolie pulmonaire avait été diagnostiquée sur angioscanner chez 8,3% des patients hospitalisés pour Covid-19. Cette étude met de plus en évidence le sexe masculin, l'élévation de la CRP et le délai avant hospitalisation comme facteurs de risque indépendants de la survenue d'embolie pulmonaire, tandis que l'anticoagulation serait un facteur protecteur (66). Des recommandations d'anticoagulation prophylactiques sont désormais proposées par l'Agence nationale de santé publique (3).

Bien que nous n'ayons pas recensé de complications à type d'AVC dans notre étude, une équipe de chercheurs a estimé par une méta analyse que 0,5% des hospitalisations pour Covid-19 se compliquaient d'un AVC, ischémique dans environ $\frac{3}{4}$ des cas et hémorragique dans un quart des cas (67). La survenue de ces AVC augmenterait le risque d'évolution défavorable de la maladie (68).

Dans une étude rétrospective multicentrique, Zhou et son équipe mettaient en évidence un taux de D-dimère supérieur à 1 $\mu g/mL$ à l'admission comme facteur de risque de décès. D'autre part le calcul du score SOFA (sequential Organ Failure Assessment) apparaissait utile, un score élevé étant de plus associé à un risque accru de décès (38).

Enfin nous notons dans notre étude la présence d'une bactériémie chez seulement 5 (5,3%) patients sur 94 prélevés, ce qui va dans le sens des dernières données de la littérature rapportant un faible nombre de co-infections bactériennes (69). Celles-ci apparaissaient tardivement pendant l'hospitalisation, et semblaient plutôt d'origine nosocomiale, estimées à 14% par l'Agence nationale de santé publique (3).

3. Résultats de l'analyse multivariée et comparaison avec la littérature

Parmi les différents facteurs étudiés dans notre étude, nous avons identifié la confusion à l'admission, l'extension des lésions pulmonaires à plus de 50% sur le premier scanner, l'antécédent d'accident vasculaire cérébral et d'hémopathie comme des facteurs de risque réels d'évolution vers une défaillance respiratoire.

a) Un facteur de risque clinique : la confusion à l'admission

Les patients confus à l'admission avaient 17 fois plus de risque d'évoluer vers une DRA que les patients non confus (OR 17,07, 95%, IC [3,51-83,10]).

Peu d'études se sont intéressées à la confusion comme caractéristique clinique des patients hospitalisés pour Covid-19, pourtant retrouvée chez 15,4% des patients à l'admission dans notre étude et chez plus d'un tiers des patients évoluant vers une DRA, apparaissant comme un facteur de risque réel d'évolution respiratoire sévère.

La confusion est définie par le Collège de neurologie comme « un syndrome clinique caractérisé par une désorganisation aiguë de l'ensemble des fonctions cognitives et comportementales », symptôme non spécifique pouvant « s'observer dans tout état infectieux sévère chez le sujet âgé notamment ».

Ling Mao et son équipe ont en effet trouvé que les patients ayant une infection sévère de la Covid-19 étaient plus susceptibles de présenter un trouble confusionnel. Mais ils mettent aussi en évidence chez ces patients d'autres troubles neurologiques à type d'accident vasculaire cérébral ou de lésions musculaires squelettiques (70).

Ces manifestations neurologiques ont été rapportées dans 36,4% des cas dans cette dernière étude incluant 214 patients et ils étaient plus fréquents chez les patients présentant une forme sévère (70).

Une autre étude réalisée à Wuhan montrait qu'il existait des troubles de la conscience à l'admission chez près d'un tiers des patients décédés de Covid-19 (71).

Tandis qu'une autre étude, « The albacovid », retrouvait tout comme dans notre étude, significativement plus de troubles de la conscience (OR 8,18, $p < 0,001$) dans le groupe d'évolution sévère comparé au non sévère, symptôme identifié précocement dans la prise en charge. Dans cette étude comprenant 841 patients, plus de la moitié présentaient au moins un symptôme neurologique (72).

Le trouble confusionnel fait donc partie d'un ensemble de manifestations neurologiques observées dans la Covid-19 et apparaît tout particulièrement comme un facteur de mauvais pronostique.

Un article publié récemment dans la revue le praticien en anesthésie-réanimation définissait les manifestations neurologiques observées dans la Covid-19 en deux catégories (73):

- Les lésions du système nerveux central comprenant les évènements vasculaires cérébraux, ischémiques ou hémorragiques, les vascularites, les symptômes à type de troubles de la vigilance, céphalées, nausées, somnolence, agitation et confusion.
- Les lésions du système nerveux périphérique comprenant de rares cas de syndrome de Guillain Barré et principalement des symptômes d'anosmie et dysgueusie décrits dans 34 à 74% selon l'auteur, symptômes fréquents mais non spécifiques de la Covid-19 et non associés selon les données de la littérature à une évolution vers une forme grave de la maladie.

Il était de plus montré dans l'étude que mis à part la manifestation à type d'accident vasculaire cérébrale observée plutôt tardivement dans l'évolution de la maladie, les manifestations neurologiques liées au système nerveux central apparaissaient à un stade précoce de la maladie (entre 2 et 4 jours après le début des symptômes).

Ces résultats sont en accord avec nos résultats mettant en évidence une anosmie et ou dysgueusie dans plus d'un tiers des cas à l'admission mais n'étant pas associé à une évolution sévère tandis que la confusion apparaissait comme un facteur de risque de DRA, identifié à un stade précoce de la prise en charge.

Plusieurs hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques de ces manifestations, sont évoquées (72)(73)(74):

Un neurotropisme direct du virus :

Les chercheurs ont mis en évidence la présence d'ARN du SARS-CoV-2 dans le LCR d'un patient Covid positif présentant un tableau d'encéphalite. D'autres ont détecté dans les cellules neuronales mais aussi endothéliales, en post-mortem, des particules virales chez un patient présentant une confusion et un tableau d'encéphalopathie. Ces résultats suggèrent une toxicité cellulaire directe au niveau cérébral.

Le récepteur ACE2, récepteur présent au niveau pulmonaire, sur lequel le SARS-CoV-2 se fixe, est aussi présent au niveau des cellules endothéliales cérébrales et pourrait faciliter l'accès du virus au système nerveux central. L'hypothèse d'une diffusion par voie hématogène à travers la barrière hémato encéphalique est actuellement avancée. La deuxième hypothèse serait une diffusion à travers la lame criblée de l'éthmoïde localisée à proximité du bulbe olfactif.

Une réaction neuro inflammatoire :

Une réponse inflammatoire intense semble conduire dans les cas sévères à un « orage cytokinique ». Cette production excessive et incontrôlée de cytokines serait délétère pour le système nerveux central, modifiant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et entraînant une inflammation secondaire du système nerveux central, potentiellement responsable des manifestations neurologiques dans les formes sévères de Covid-19.

Enfin ces manifestations peuvent aussi être en partie la conséquence d'une hypoxémie profonde.

La confusion apparait donc comme un symptôme corrélé à la gravité de la Covid-19 mais aussi un symptôme prédisant une évolution sévère lorsque mis en évidence dès l'admission.

b) Un facteur de risque scanographique :

Le scanner thoracique a rapidement trouvé sa place dans le dépistage et le suivi des patients hospitalisés avec une suspicion de Covid-19. Désormais recommandé par la Société d'Imagerie Thoracique (SIT), sa sensibilité et sa spécificité seraient autour de 90% (36). Le délai de réalisation d'un scanner en milieu hospitalier étant significativement plus court que le délai d'obtention des résultats d'un test PCR, il est utile au dépistage rapide des patients arrivant aux urgences, en association avec les tests virologiques.

Néanmoins, lors du début de la période d'étude (mi-mars), la réalisation d'un scanner à l'admission n'était pas encore systématique. L'absence de protocoles standardisés et de recommandations précises expliquent qu'il n'ait été réalisé que dans 72% des cas dans notre étude. Des images en verre dépoli étaient mises en évidence dans la grande majorité de ces cas (97,1%) et les lésions étaient majoritairement bilatérales (96%), correspondant à la présentation typique scanographique établie dans la Covid-19 (23). Dans notre étude, Il n'y avait pas de différence concernant la bilatéralité des lésions, mais l'extension des lésions était significativement plus importante dans le groupe DRA.

Ces résultats sont retrouvés dans les travaux de Liu et son équipe, montrant une extension des lésions en verre dépoli plus importante dans les formes sévères, jusqu'au « poumon blanc » avec atélectasie et pleurésie dans les formes critiques (75). Tandis que les patients inclus dans l'analyse de Xu et son équipe, présentaient plus fréquemment une atteinte bilatérale et multilobaire dans les formes sévères (76).

L'extension des lésions au scanner apparaît donc corrélée à la gravité de la maladie dans de nombreuses études, ce qui a conduit la Haute Autorité de Santé à recommander la réalisation d'un scanner dans le suivi de la maladie afin d'en déterminer le stade de sévérité (24).

La société d'imagerie thoracique (SIT) classe l'atteinte pulmonaire comme minime < 10 %, modérée 10-25 %, étendue 25-50 %, sévère 50-75 % ou critique > 75 %. Une atteinte diffuse et des condensations déclives faisant évoquer un syndrome de détresse respiratoire aigu.

Dans notre étude, nous avons mis en évidence que les patients ayant une extension des lésions à plus de 50 % du parenchyme sur le scanner d'admission avaient environ 4x plus de risque d'évoluer vers une DRA au cours de l'hospitalisation (OR 4,78, 95%, IC [1,34-17,04]).

Nos résultats sont en accord avec une étude récente dont l'objectif était d'évaluer les lésions pulmonaires comme un facteur pronostique de la maladie. Sur un échantillon de 95 patients admis pour suspicion de Covid-19 avec scanner à l'admission, une association significative de l'extension des lésions > 50% avec une évolution vers une forme sévère était démontrée (OR= 7,6, IC 95 % [4,5–13,3] ; $p < 0,01$). Cette étude rapporte de plus une atteinte bilatérale et la présence de condensation comme associée à un mauvais pronostic (77).

La quantification scanographique de l'atteinte pulmonaire a donc un intérêt bien démontré pour le diagnostic de la Covid-19, la détermination du degré de sévérité de la maladie et son suivi. Mais elle a aussi un intérêt pronostique majeur sur la survenue d'une évolution sévère lorsque celui-ci est réalisé à l'admission en milieu hospitalier.

c) L'antécédent d'hétopathie comme facteur de risque d'évolution vers une défaillance respiratoire

Parmi 143 patients inclus, 6 présentaient une hétopathie maligne et 5 d'entre eux évoluaient vers une DRA. Les patients avec une hétopathie maligne avaient 30 fois plus de risque d'évoluer vers une défaillance respiratoire que ceux ne présentant pas cet antécédent (OR 29,97, 95%, IC [2,64-340,3]).

Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature suggérant une plus grande vulnérabilité des patients présentant une hétopathie maligne.

L'étude OpenSAFELY mettait en évidence un risque de décès multiplié par 3,5 pour les hétopathies malignes actives diagnostiquées dans l'année, devant les cancers non hématologiques dont le risque était augmenté par 1,5 (46).

Bien qu'encore discuté, le déficit immunitaire associé aux hétopathies malignes pourrait être à l'origine de ces résultats. D'après l'Agence nationale de santé publique, « un déficit immunitaire est rapporté chez 7 % et 10 % des patients admis et décédés en réanimation, respectivement, et représente 2 % des comorbidités signalées dans les déclarations de décès certifiées par voie électronique » (3).

Néanmoins d'autres études ne rapportent pas de tels résultats. Pour Lee et ses collègues, il n'y avait pas d'effets significatifs sur la mortalité chez les patients ayant reçu un traitement anti-cancéreux dans les 4 semaines (78). Tandis que l'étude de Docherty et son équipe ne rapportait pas d'association significative entre les facteurs d'immunodépression et la mortalité due à la Covid-19 (39).

Dans notre étude 4 patients atteints d'hétopathie maligne sur 6 étaient sous traitement immunosuppresseur et ceux-ci évoluaient vers une DRA dans 100% des cas. Néanmoins, avoir un traitement immunosuppresseur quel que soit la maladie sous-jacente, n'était pas associé à une évolution sévère respiratoire.

Les patients porteurs d'hétopathie maligne sont considérés comme « personnes fragiles » par l'Agence nationale de santé publique (3). Les mécanismes responsables de leur vulnérabilité face à la Covid-19 restent à préciser.

d) L'antécédent d'accident vasculaire cérébral comme facteur de risque d'évolution vers une défaillance respiratoire

Les patients ayant un antécédent d'AVC étaient plus susceptibles d'évoluer vers une forme sévère dans notre étude (OR 10,9, 95%, IC [1,88-63,13]).

Ce résultat rejoint à nouveau ceux de l'étude OpenSAFELY, analysant une large cohorte de plus de 12 000 000 anglais. Les premiers résultats montraient que les patients porteurs de maladies neurologiques dont les AVC étaient plus à risque de mortalité (46). Tandis que l'analyse d'Aggarwal et son équipe rapportait une augmentation de 2,5 fois le risque d'évolution vers une forme grave de Covid-19 des patients porteurs de maladies cérébro-

vasculaires, confirmé par l'étude de FANG et son équipe qui estiment le risque de SDRA multiplié par 7 pour ces patients (79)(49).

L'explication physiopathologique est encore incertaine. Elle est probablement liée à l'étiologie de l'AVC et à son mécanisme (thromboembolique ou hémorragique) que nous n'avons pas détaillé lors de notre recueil. Il est probable que ce résultat soit lié pour une grande part au risque cardio-vasculaire que présentent ces patients, mais nécessite d'être confirmé par des études plus approfondies.

4. Forces et limites de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective basée sur un recueil de données exhaustif, mettant en évidence les caractéristiques des patients hospitalisés pour Covid-19 à un moment clé de l'épidémie, puisque la période d'étude comprend le pic de l'épidémie dans le Grand Est (23 au 29 mars 2020) (80).

Nous avons fait le choix d'intégrer les cas dits « probables » selon la définition de l'Agence nationale de santé publique du fait de la faible sensibilité avérée des tests nasopharyngés RT-PCR, générant un certain nombre de faux négatifs (3). En effet, la sensibilité de ces tests est estimée entre 70 et 80% selon les études (81).

En dépit d'un effectif relativement faible, l'échantillon recense tous les patients Covid positifs admis au centre hospitalier de Bar-le-Duc pendant cette période (15 mars au 15 avril 2020). L'étude est ainsi une bonne représentation du quotidien rencontré par les centres hospitaliers français en cette période critique.

Quatre facteurs de risque d'évolution sévère ont été mis en évidence par analyse de régression logistique multivariée (la confusion à l'admission, l'extension des lésions pulmonaires > 50%, l'antécédent d'hémopathie et l'antécédent d'accident vasculaire cérébral). Il s'agit de facteurs encore peu étudiés dans la littérature, dont la connaissance est utile dans la pratique quotidienne des soignants en cette période de crise sanitaire. La connaissance de ces éléments concourt donc à améliorer la prise en charge des patients.

Cependant, certains résultats retrouvés dans la littérature n'ont pas été mis en évidence dans notre étude. Aucune association significative n'a été établie entre certaines comorbidités, pourtant plébiscitées par la littérature (maladies cardio-vasculaires, diabète, obésité, maladies respiratoires chroniques) et l'apparition d'une DRA. Ceci pourrait s'expliquer par la taille de l'échantillon initial, mais aussi par le faible effectif inclus dans le modèle de régression logistique (N=88). En effet, la variabilité des soignants intervenants et l'absence de protocole bien systématisé au stade précoce de l'épidémie est à l'origine d'un certain nombre de données manquantes, limitant l'analyse de certains paramètres. Le rôle prédictif de certaines variables dans l'évolution vers une forme grave pourrait donc être parfois sous-estimé. Il s'agit d'une limite propre aux études rétrospectives.

D'autres facteurs pourraient expliquer les différences de résultats par rapport à la littérature. Dans un premier temps, nous pouvons souligner l'hétérogénéité des critères d'hospitalisation et d'admission en réanimation dans les différents travaux publiés. Dans notre étude, plus de deux tiers des patients admis en secteur nécessitaient une oxygénothérapie et tous les patients orientés vers le service de réanimation étaient intubés pour ventilation mécanique. Ces critères ne font pas systématiquement norme dans les différents travaux publiés.

D'autre part, notre cohorte présente une moyenne d'âge élevée et présente de fait de nombreuses comorbidités en comparaison avec la plupart des études publiées. En effet, seul un quart des patients inclus avaient moins de 63 ans (Q1=63) et 124 patients sur 143 (86,7%) présentaient au moins une comorbidité à l'admission. La diversité et multiplicité des comorbidités à l'admission, notamment liée au grand âge de notre échantillon, complexifie l'interprétation et l'étude de nos résultats. Ces considérations nous limitent quant à l'évaluation réelle et indépendante de certains facteurs de risque.

De plus, ne bénéficiant que d'un échantillon d'âge non seulement élevé, mais surtout peu dispersé (écart-type = 14), nous n'avons pu investiguer certains facteurs de risque qui semblent propres à certaines tranches d'âge inférieures et notamment l'obésité (56).

Ceci pourrait expliquer qu'il n'y ait pas de différence de comorbidités entre le groupe DRA et non DRA. Des études dans les différentes classes d'âge pourraient confirmer cette hypothèse.

Enfin notre étude pourrait présenter certains biais. En effet, certaines données cliniques collectées reposent sur une auto déclaration du patient, pouvant exposer à un biais de mémorisation. Des facteurs non mesurables, tels que la confusion à l'admission et l'intervention de soignants différents pourraient être responsable d'un biais d'information ou de subjectivité.

Bien que les patients aient été admis à des délais différents par rapport au début de leurs symptômes, il n'y avait pas de différence significative de délai avant admission entre le groupe DRA et non DRA, ce qui rend peu probable un éventuel biais lié à ce facteur temps.

L'ensemble des résultats de notre étude vient appuyer les données actuellement disponibles dans la littérature. Ces résultats permettent d'élaborer un profil précis des patients à risque d'évolution sévère respiratoire, facilitant le travail des soignants, que ce soit dans les services d'urgence ou à l'admission dans les secteurs. Un interrogatoire ciblé sur les critères prédictifs d'une évolution sévère pourrait être mis en place, apportant des indications supplémentaires pour l'orientation des patients dans les différentes filières de soin et la surveillance nécessaire.

CONCLUSION

La majorité des patients hospitalisés pour Covid-19 présente une forme modérée de la maladie et évolue favorablement. Néanmoins, certains développent une forme grave pouvant conduire à un SDRA et au décès.

L'analyse des caractéristiques des patients hospitalisés pour Covid-19 au centre hospitalier de Bar-le-Duc a permis de dresser un tableau clinique et paraclinique précis de la maladie, et ce, à une période charnière ; l'aggravation de la maladie conduisant à la prise en charge hospitalière. Malgré certaines différences liées à la démographie du pays ou même de la région, il semble y avoir une certaine similarité dans la présentation clinique et paraclinique de ces patients comparativement aux données de la littérature rapportées récemment dans un rapport de juillet 2020 de l'Agence nationale de santé publique.

Ainsi, les patients inclus dans l'étude étaient majoritairement des hommes, d'un âge élevé, présentant le plus fréquemment de l'hypertension artérielle, du diabète et étaient obèses dans un tiers des cas. Ces patients présentaient au premier plan un syndrome infectieux marqué et des signes respiratoires. La lymphopénie était fréquemment présente à l'admission mais ne semblait pas associée aux formes sévères. Les symptomatologies ORL et digestives étaient les moins fréquentes et ne semblaient pas associées aux formes sévères. L'analyse de l'imagerie retrouvait quasiment systématiquement des images en verre dépoli bilatérales. Un tiers de ces patients évoluaient vers une détresse respiratoire aiguë, et bénéficiaient de soins de réanimation pour la moitié d'entre eux. La mortalité hospitalière globale était de 17%.

Dans notre étude, les patients évoluant vers une détresse respiratoire aiguë sont significativement plus âgés et majoritairement de sexe masculin. De plus, ils présentent plus souvent un antécédent d'hémopathie et sont significativement plus fébriles, dyspnéiques et confus à l'admission. Les résultats de la biologie à l'entrée ont mis en évidence un syndrome inflammatoire plus marqué, une majoration de la créatinine et une baisse marquée de la natrémie.

Parmi les différents facteurs étudiés, nous avons identifié la confusion à l'admission, l'extension des lésions pulmonaires à plus de 50%, l'antécédent d'accident vasculaire cérébral et l'antécédent d'hémopathie comme des facteurs de risque réels d'évolution vers une défaillance respiratoire.

Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature et apportent des informations supplémentaires utiles à la prise en charge des patients atteints de Covid-19 dans le contexte sanitaire actuel.

En effet, l'identification des patients les plus à risque d'évolution sévère, dès l'admission, permet d'optimiser leur prise en charge en les orientant vers les services les plus adaptés. Ces résultats apportent donc une aide précieuse pour l'organisation des soins, la prise en charge et l'aiguillage des patients vers les différentes filières de soins. Il semblerait intéressant d'axer de futurs travaux sur les patients atteints d'hémopathie maligne ou de maladies neurologiques.

Certains facteurs de risque d'évolution défavorable pourtant bien identifiés dans la littérature, n'ont pas été mis en évidence dans notre étude. En effet, mis à part les antécédents d'hémopathie, aucune différence significative n'a été observée pour les autres comorbidités étudiées entre les groupes DRA et non DRA. L'âge élevé, quant à lui, était associé à une DRA en analyse univariée et bivariée mais pas en analyse multivariée. Ces différences de résultats

peuvent être expliquées par l'âge élevé de notre cohorte d'étude mais aussi par le faible effectif de patients inclus dans l'analyse. Des études à plus grande échelle, dans le Grand Est et en France permettraient d'affiner ces résultats.

Enfin, il existe d'autres facteurs de risque non explorés dans notre étude mais suggérés dans la littérature ; certaines études mettent effectivement en évidence des facteurs individuels, tels que l'ethnie. En effet, l'étude OpenSAFELY a mis en évidence un risque majoré de décès pour les sujets noirs et asiatiques. D'autres facteurs liés au mode de vie et à des considérations socio-économiques, telles que la précarité, sont aussi mis en perspective dans cette étude (46). Plus récemment, la présence de facteurs génétiques a été suggérée par plusieurs travaux scientifiques, notamment des variations touchant le récepteur ACE2, qui pourraient avoir un impact sur la liaison du virus aux cellules cibles (82). D'autres auteurs mettent en évidence une susceptibilité liée au groupe A/B/O, démontrant un excès de risque pour le groupe A et un effet protecteur du groupe O par rapport aux autres groupes (83).

L'évolution des patients vers une forme grave de Covid-19 semble donc d'origine multifactorielle. L'intrication des différents facteurs mis en évidence et la probable existence de facteurs génétiques de vulnérabilité rend leur exploration d'autant plus complexe. Des études plus approfondies sont nécessaires. Une étude de grande ampleur est actuellement en cours en France (projet french Covid-19). Cette vaste cohorte observationnelle ayant pour but d'identifier les facteurs prédictifs de gravité de la Covid-19 pourrait contribuer à une meilleure connaissance de la maladie (84).

BIBLIOGRAPHIE

1. OMS | Pneumonie de cause inconnue – Chine [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/fr/>
2. WHO Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China [Internet]. [cité 24 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china>
3. HCSP. Coronavirus SARS-CoV-2 : actualisation de la prise en charge [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 juill [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=899>
4. SPF. COVID-19 : point épidémiologique du 15 mars 2020 [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-mars-2020](https://www.sps.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-mars-2020)
5. SPF. COVID-19 : point épidémiologique en Grand Est du 16 avril 2020 [Internet]. [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: [/regions/grand-est/documents/bulletin-regional/2020/covid-19-point-epidemiologique-en-grand-est-du-16-avril-2020](https://www.sps.fr/regions/grand-est/documents/bulletin-regional/2020/covid-19-point-epidemiologique-en-grand-est-du-16-avril-2020)
6. Salje H, Kiem CT, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science*. 10 juill 2020;369(6500):208-11.
7. HCSP. Covid-19 : prise en charge des cas confirmés [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 mars [cité 10 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=771>
8. 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. *The Lancet*. 21 mars 2020;395(10228):949-50.
9. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster - *The Lancet* [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30154-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30154-9/fulltext)
10. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *New England Journal of Medicine*. 16 avr 2020;382(16):1564-7.
11. Aerosol and Surface Transmission Potential of SARS-CoV-2 | medRxiv [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.23.20039446v3>

12. Fears AC, Klimstra WB, Duprex P, Hartman A, Weaver SC, Plante KS, et al. Persistence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Aerosol Suspensions. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9).
13. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA.* 12 2020;323(18):1843-4.
14. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine.* 30 avr 2020;382(18):1708-20.
15. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 26 2020;382(13):1199-207.
16. Institut de veille sanitaire [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/actualite_epidemiologique/a-6.html
17. SPF. Part des formes asymptomatiques et transmission du SARS-CoV-2 en phase pré-symptomatique. Synthèse rapide COVID-19. [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: [/import/part-des-formes-asymptomatiques-et-transmission-du-sars-cov-2-en-phase-pre-symptomatique.-synthese-rapide-covid-19](#)
18. Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Euro Surveill* [Internet]. 12 mars 2020 [cité 7 nov 2020];25(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078829/>
19. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China - The Lancet [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext)
20. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet.* 15 févr 2020;395(10223):507-13.
21. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 17 mars 2020;323(11):1061-9.
22. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80(6):656-65.

23. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *Journal D'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle*. sept 2020;3(4):249-58.
24. Indications du scanner thoracique [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178626/fr/indications-du-scanner-thoracique
25. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 28 2020;181(5):1016-1035.e19.
26. COVID-19 : ce qu'il faut savoir [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
27. SPF. COVID-19 : surveillance des cas graves admis en réanimation, données au 3 juillet 2020 [Internet]. [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-surveillance-des-cas-graves-admis-en-reanimation-donnees-au-3-juillet-2020](https://www.srlf.org/rfe-srlf-prise-en-charge-du-syndrome-de-detresse-respiratoire-aigue-sdra-de-ladulte-a-la-phase-initiale/)
28. Classé P le 23/01/2019 dans N. SDRA : Les recommandations de la SRLF [Internet]. SRLF. 2019 [cité 9 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.srlf.org/rfe-srlf-prise-en-charge-du-syndrome-de-detresse-respiratoire-aigue-sdra-de-ladulte-a-la-phase-initiale/>
29. Organization WH. Coronavirus disease (COVID-19): weekly epidemiological update. 6 sept 2020 [cité 10 oct 2020]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334188>
30. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. juill 2020;180(7):1-11.
31. Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 15 juill 2020;
32. Santé O mondiale de la. Prise en charge clinique de l'infection respiratoire aiguë sévère (IRAS) en cas de suspicion de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : lignes directrices provisoires, 13 mars 2020. 2020 [cité 11 oct 2020]; Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331659>
33. Surpoids et obésité de l'adulte : prise en charge médicale de premier recours [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_964938/fr/surpoids-et-obesite-de-ladulte-prise-en-charge-medicale-de-premier-recours

34. expcol_2008_cancerenvir_16ch.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/expcol_2008_cancerenvir_16ch.pdf?sequence=25&isAllowed=y
35. Cours [Internet]. [cité 11 oct 2020]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato13/site/html/3.html>
36. Recommandations d'imagerie thoracique de la SIT dans le cadre de la Covid-19 (21/09/2020) [Internet]. SFR e-Bulletin. 2020 [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: <https://ebulletin.radiologie.fr/actualites-covid-19/recommandations-dimagerie-thoracique-sit-cadre-covid-19-21092020>
37. Âge moyen et âge médian de la population | Insee [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381476>
38. 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*. 28 mars 2020;395(10229):1054-62.
39. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 22 mai 2020 [cité 17 oct 2020];369. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1985>
40. Population par sexe et âge au 1er janvier [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/structure-population/population-sexe-ages/>
41. Dossier complet – Département de la Meuse (55) | Insee [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2011101?geo=DEP-55>
42. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 2020;323(11):1061-9.
43. Décision d'admission des patients en unités de réanimation et unités de soins critiques dans un contexte d'épidémie à Covid-19 - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2020 [cité 19 nov 2020]. Disponible sur: <https://sfar.org/decision-dadmission-des-patients-en-unites-de-reanimation-et-unites-de-soins-critiques-dans-un-contexte-depidemie-a-covid-19/>
44. Zhang J, Cao Y, Tan G, Dong X, Wang B, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy* [Internet]. [cité 17 oct 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/all.14496>

45. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(2):e16-25.
46. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. | medRxiv [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.06.20092999v1>
47. Sexe | Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa | Centre de la prévention et du mieux-être [Internet]. [cité 25 oct 2020]. Disponible sur: <http://pwc.ottawaheart.ca/fr/educatives/education-en-sante-cardiaque/les-facteurs-de-risque/sexe>
48. Benetti E, Tita R, Spiga O, Ciolfi A, Birolo G, Bruselles A, et al. ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population. *Eur J Hum Genet.* 17 juill 2020;1-13.
49. Fang X, Li S, Yu H, Wang P, Zhang Y, Chen Z, et al. Epidemiological, comorbidity factors with severity and prognosis of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY).* 13 2020;12(13):12493-503.
50. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* juill 2020;5(7):1-8.
51. Les chiffres du diabète [Internet]. Centre européen d'étude du Diabète. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <http://ceed-diabete.org/fr/le-diabete/les-chiffres/>
52. Shang J, Wang Q, Zhang H, Wang X, Wan J, Yan Y, et al. The Relationship Between Diabetes Mellitus and COVID-19 Prognosis: A Retrospective Cohort Study in Wuhan, China. *Am J Med* [Internet]. 10 juill 2020 [cité 18 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350644/>
53. Le diabète responsable d'immunodépression [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/diabete-responsable-immunodepression>
54. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
55. Lighter J, Phillips M, Hochman S, Sterling S, Johnson D, Francois F, et al. Obesity in Patients Younger Than 60 Years Is a Risk Factor for COVID-19 Hospital Admission. *Clin Infect Dis.* 28 2020;71(15):896-7.

56. Anderson MR, Geleris J, Anderson DR, Zucker J, Nobel YR, Freedberg D, et al. Body Mass Index and Risk for Intubation or Death in SARS-CoV-2 Infection. *Ann Intern Med* [Internet]. 29 juill 2020 [cité 18 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7397550/>
57. BREVE DES CSO, 6ème Numéro spécial COVID 19. AFERO > Accueil [Internet]. 2020 [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.afero.fr/>
58. Tabagisme en France : 1 million de fumeurs quotidiens en moins [Internet]. [cité 18 oct 2020]. Disponible sur: [/liste-des-actualites/tabagisme-en-france-1-million-de-fumeurs-quotidiens-en-moins](#)
59. Lippi G, Henry BM. Active smoking is not associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Eur J Intern Med*. mai 2020;75:107-8.
60. Farsalinos K, Barbouni A, Niaura R. Systematic review of the prevalence of current smoking among hospitalized COVID-19 patients in China: could nicotine be a therapeutic option? *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):845-52.
61. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 11 mai 2020 [cité 18 oct 2020]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7239135/>
62. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Alghamdi SM, Almehmadi M, Alqahtani AS, et al. Prevalence, Severity and Mortality associated with COPD and Smoking in patients with COVID-19: A Rapid Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2020;15(5):e0233147.
63. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and Duration of Acute Loss of Smell or Taste in COVID-19 Patients. *J Korean Med Sci*. 11 mai 2020;35(18):e174.
64. Tariq R, Saha S, Furqan F, Hassett L, Pardi D, Khanna S. Prevalence and Mortality of COVID-19 Patients With Gastrointestinal Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. août 2020;95(8):1632-48.
65. Henry B, Cheruiyot I, Vikse J, Mutua V, Kipkorir V, Benoit J, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta Biomed*. 07 2020;91(3):e2020008.
66. Fauvel C, Weizman O, Trimaille A, Mika D, Pommier T, Pace N, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: a French multicentre cohort study. *Eur Heart J*. 21 août 2020;41(32):3058-68.
67. Shahjouei S, Naderi S, Li J, Khan A, Chaudhary D, Farahmand G, et al. Risk of stroke in hospitalized SARS-CoV-2 infected patients: A multinational study. *EBioMedicine*. sept 2020;59:102939.

68. Jain R, Young M, Dogra S, Kennedy H, Nguyen V, Jones S, et al. COVID-19 related neuroimaging findings: A signal of thromboembolic complications and a strong prognostic marker of poor patient outcome. *J Neurol Sci.* 15 juill 2020;414:116923.
69. Husain M, Valayer S, Poey N, Rondinaud E, D'Humières C, Visseaux B, et al. Co-infection et surinfection bactérienne chez les patients hospitalisés pour COVID-19: une étude rétrospective monocentrique. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 1 sept 2020;50(6, Supplement):S21.
70. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 01 2020;77(6):683-90.
71. 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 2020;368:m1091.
72. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 25 2020;95(8):e1060-70.
73. Flis-Richard H, Verdonk F. Atteintes neurologiques dans l'infection au SARS-CoV-2 (COVID-19). *Prat Anesth Reanim.* sept 2020;24(4):186-9.
74. Salinas S, Simonin Y. Les atteintes neurologiques liées au SARS-CoV-2 et autres coronavirus humains. *Med Sci (Paris).* 1 août 2020;36(8-9):775-82.
75. Liu K-C, Xu P, Lv W-F, Qiu X-H, Yao J-L, Gu J-F, et al. CT manifestations of coronavirus disease-2019: A retrospective analysis of 73 cases by disease severity. *European Journal of Radiology* [Internet]. 1 mai 2020 [cité 19 oct 2020];126. Disponible sur: [https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X\(20\)30130-3/abstract](https://www.ejradiology.com/article/S0720-048X(20)30130-3/abstract)
76. Xu X, Yu C, Qu J, Zhang L, Jiang S, Huang D, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020;47(5):1275-80.
77. Ruch Y, Kaeuffer C, Ohana M, Labani A, Kepka S, Solis M, et al. La quantification scanographique des lésions pulmonaires comme facteur pronostique d'atteinte sévère chez les patients COVID-19. *Med Mal Infect.* sept 2020;50(6):S80-1.
78. Lee LY, Cazier J-B, Angelis V, Arnold R, Bisht V, Campton NA, et al. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. *The Lancet.* 20 juin 2020;395(10241):1919-26.

79. Aggarwal G, Lippi G, Michael Henry B. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A pooled analysis of published literature. *Int J Stroke*. 2020;15(4):385-9.
80. Coronavirus Covid 19 en Grand Est : point épidémiologique hebdomadaire du 17 avril de Santé publique France [Internet]. [cité 26 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.grand-est.ars.sante.fr/coronavirus-covid-19-en-grand-est-point-epidemiologique-hebdomadaire-du-17-avril-de-sante-publique>
81. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, Campo R del, Ciapponi A, et al. FALSE-NEGATIVE RESULTS OF INITIAL RT-PCR ASSAYS FOR COVID-19: A SYSTEMATIC REVIEW. *medRxiv*. 13 août 2020;2020.04.16.20066787.
82. Ovsyannikova IG, Haralambieva IH, Crooke SN, Poland GA, Kennedy RB. The role of host genetics in the immune response to SARS-CoV-2 and COVID-19 susceptibility and severity. *Immunol Rev*. juill 2020;296(1):205-19.
83. Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D, Degenhardt F, Bujanda L, Buti M, Albillos A, et al. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 15 2020;383(16):1522-34.
84. French Covid-19 : étudier les formes de la maladie nécessitant une hospitalisation [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/french-covid-19-etudier-formes-maladie-necessitant-hospitalisation>

RESUME DE LA THESE :

Près d'un tiers des patients hospitalisés pour Covid-19 évoluent vers une forme respiratoire grave, notamment vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), nécessitant une prise en charge spécifique en service de réanimation et provoquant le décès dans plus d'un cas sur trois. L'identification des patients les plus à risque d'évolution sévère de la maladie, dès l'admission, permettrait ainsi d'optimiser leur prise en charge. L'objectif de cette étude était ainsi d'identifier les facteurs de risque d'évolution vers une forme respiratoire sévère sur un groupe de patients hospitalisés pour Covid-19. Puis, la description des caractéristiques à l'admission et l'évolution de ces patients ont été investiguées.

L'étude est de type observationnelle et rétrospective. Elle a porté sur 143 patients admis pour Covid-19 au centre hospitalier de Bar le Duc entre le 15 mars et le 15 avril 2020. Le critère de jugement principal était la survenue d'une détresse respiratoire aiguë dans le service. Les différentes variables ont été analysées dans un modèle de régression logistique multivarié.

La majorité des patients hospitalisés étaient de sexe masculin, d'âge élevé et présentant pour la plupart une hypertension artérielle (61,5%), un diabète (33,6%) ou de l'obésité (30,2%). La symptomatologie dominante à l'admission était un syndrome infectieux marqué accompagné de signes respiratoires. L'analyse de l'imagerie démontre quasiment systématiquement des images en verre dépoli bilatérales. Un tiers de ces patients a développé une détresse respiratoire aiguë. La mortalité globale obtenue est de 17%.

Les patients évoluant vers une détresse respiratoire aiguë étaient significativement ($p < 0,05$) plus âgés, de sexe masculin, avec un antécédent d'hémopathie, fébriles, dyspnéiques et confus. Les résultats de la biologie à l'entrée ont mis en évidence un syndrome inflammatoire plus marqué, une majoration de la créatinine et une baisse plus importante de la natrémie dans le groupe d'évolution défavorable.

Parmi les différents facteurs étudiés, nous avons identifié la confusion à l'admission, l'extension des lésions pulmonaire à plus de 50%, l'antécédent d'accident vasculaire cérébral et l'antécédent d'hémopathie comme des facteurs de risque réels d'évolution vers une défaillance respiratoire. Ces facteurs peuvent être mis en évidence à un stade précoce de la prise en charge et pourraient ainsi améliorer considérablement le parcours de soin du patient.

TITRE EN ANGLAIS : Risk factors for severe respiratory distress forms established on hospitalized covid-19 patients in the hospital of Bar-le-Duc

THÈSE : MÉDECINE GENERALE – ANNÉE 2020

MOTS CLEFS : Covid-19, coronavirus, SARS-CoV-2, facteurs de risque, SDRA

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, Avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
