



HAL
open science

Étude rétrospective analytique multicentrique : étude du rapport neutrophiles-lymphocytes comme facteur prédictif d'évolution vers une forme critique de pneumopathie à SARS-CoV-2

Martin Mombrun

► To cite this version:

Martin Mombrun. Étude rétrospective analytique multicentrique : étude du rapport neutrophiles-lymphocytes comme facteur prédictif d'évolution vers une forme critique de pneumopathie à SARS-CoV-2. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03180451

HAL Id: dumas-03180451

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03180451>

Submitted on 25 Mar 2021

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 13/10/2020

par

Mr Martin Mathieu Nicolas MOMBRUN

Né (e) le 01/08/1992 à Granville (50)

TITRE DE LA THESE :

**Etude rétrospective analytique multicentrique : Etude du rapport Neutrophiles-
Lymphocytes comme facteur prédictif d'évolution vers une forme critique de
pneumopathie à SARS-CoV-2.**

Président : Monsieur le Professeur Damien DU CHEYRON

Membres : Monsieur le Professeur Achille AOUBA

Monsieur le Professeur Renaud VERDON

Monsieur le Docteur Richard DESCAMPS

Directeur de thèse : Dr Richard DESCAMPS

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique

M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie
M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia et prévention	Epidémiologie, économie de la santé
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUIZ Jean-Luc opératoire	Anesthésie et réa. médecine péri-
M. HULET Christophe traumatologique	Chirurgie orthopédique et
M. ICARD Philippe vasculaire	Chirurgie thoracique et cardio-
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy santé et prévention	Epidémiologie, économie de la
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie

M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie
M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme
Anglais

LELEU Solveig

PROFESSEURS EMERITES

M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

M. LEPORRIER Michel

Hématologie

M. VIADER Fausto

Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS**HOSPITALIERS**

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale

Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÜÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M. COUETTE Pierre-André	Médecine générale
Mme NOEL DE JAEGHER Sophie	Médecine générale
M. PITHON Anni	Médecine générale
M. SAINMONT Nicolas	Médecine générale
Mme SCHONBRODT Laure	Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle	Pharmacologie fondamentale
Mme DERLON-BOREL Annie	Hématologie
Mme LEPORRIER Nathalie	Génétique

Remerciements :

Monsieur le Professeur Damien DU CHEYRON, vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse, je vous en remercie. J'ai beaucoup appris à vos côtés tout au long de cette année en réanimation médicale, et je vous remercie de m'accueillir dans ce qui est désormais ma spécialité de cœur.

Monsieur le Professeur Achille AOUBA, pour m'avoir accompagné tout au long de ces cinq années de DES de Médecine Interne, pour me faire l'honneur d'être présent aujourd'hui, je vous témoigne mes remerciements les plus sincères.

Monsieur le Professeur Renaud VERDON, vous me faites l'honneur de juger ce travail aujourd'hui. Votre implication dans l'enseignement et au sein de votre service en a fait pour moi un des terrains de stage les plus marquants de ces cinq dernières années.

Monsieur le Docteur Richard DESCAMPS, sans lequel je ne serai pas là aujourd'hui à soutenir ce sujet de thèse ô combien d'actualité. Je te remercie pour ton enseignement, ton soutien, ton enthousiasme, ta bonne humeur. Merci d'avoir dirigé cette thèse.

A mes parents. Papa, tu es le premier qui a essayé de me dissuader de faire médecine, et le premier à s'être réjoui que je choisisse cette voie. Maman, c'est grâce à ton aide si précieuse que j'ai eu ma première année. Je vous remercie de votre présence, de votre amour, tout au long de mes études et surtout en dehors de celles-ci.

A mon frère Colas, qui se demande toujours pourquoi les médecins apprennent l'annuaire alors que les ingénieurs demandent pourquoi.

A mes grands-parents, qui ne peuvent être là aujourd'hui.

A Claire, mon plus grand soutien pendant ce travail et depuis quatre ans maintenant, pour sa douceur, pour sa présence à mes côtés.

A tous mes co-internes rencontrés tout au long de mon internat, et tout particulièrement aux plus funky d'entre eux, Claire, Inès et Martin.

Au service de réanimation d'Avranches et au service de réanimation médicale du CHU de Caen.

Au service de médecine interne du CHU de Caen et son équipe médicale et paramédicale auprès desquels j'ai beaucoup appris.

Au service d'infectiologie du CHU de Caen, tout particulièrement au Dr Dargère et à Jocelyn (qui j'espère aura toujours assez de sprinkles *De Ruijter* pour nourrir sa famille).

Au service de réanimation de Saint-Lô, notamment au Dr Ramakers et au Dr Leclerc, et aux services d'infectiologie et de réanimation d'Avranches, notamment au Dr Piednoir et au Dr Goddé, pour leur accueil et leur aide, sans lesquels cette thèse n'aurait pas vu le jour. Merci.

Table des matières

<i>I : Introduction</i> :.....	1
Classification des Coronavirus (CoV) :	1
Composition des Coronavirus :	3
Cycle de vie des coronavirus :	6
Réservoirs & Transmissions des Coronavirus :	9
Epidémiologie des coronavirus humains :	10
Epidémies de coronavirus : cas du SARS-CoV et du MERS-CoV :	10
<i>II : Maladie à SARS-CoV-2 : COVID-19</i> :	17
Pandémie actuelle à COVID-19 : Chronologie :	17
Physiopathologie de la pneumopathie à COVID-19 :	18
Présentation clinique de la pneumopathie à COVID-19 :	26
Le rapport neutrophiles sur lymphocytes (NLR) comme élément pronostique de la pneumopathie à COVID-19 et rationnel de notre étude :	30
<i>III : Etude rétrospective analytique multicentrique : Evaluation du rapport neutrophiles sur lymphocytes comme facteur prédictif d'évolution vers une forme critique de pneumopathie à COVID-19.</i>	32
Objectifs de l'étude :	32
Matériel et Méthodes :	32
Résultats :	37
Identification des dossiers :	37
Analyse de l'objectif principal : description des caractéristiques de la population à l'admission pour pneumopathie à COVID-19 :	38
Analyse pour l'objectif principal : étude de la dynamique du NLR à la phase initiale de l'hospitalisation comme facteur prédictif de transition d'une forme sévère à une forme critique :	53
Analyse pour les objectifs secondaires :	60
Discussion :	71
<i>IV : Conclusion</i>	84
<i>Glossaire des Figures et Illustrations</i> :	85
<i>Références bibliographiques</i> :	88
<i>Annexes</i>	98

Liste des abréviations :

3'-UTR	<i>3' untranslated region</i> - Région 3' non traduite
5'-UTR	<i>5' untranslated region</i> - Région 5' non traduite
Ac	Anticorps
ACE2	<i>Angiotensin conversion enzyme 2</i> - Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ADN	Acide désoxyribonucléique
AOMI	Artérite oblitérante des membres inférieurs
ARN	Acide ribonucléique
AVC	Accident vasculaire cérébral
BPCO	Bronchopneumopathie obstructive chronique
CoV	Coronavirus
COVID19	<i>Coronavirus disease 2019</i> - Maladie secondaire à une infection au coronavirus 2019
CRP	Protéine C-réactive
HTA	Hypertension artérielle essentielle
ICTV	<i>International consensus on taxonomy of viruses</i> – Consensus international sur la taxonomie des virus
LATA	Limitation ou arrêt des thérapeutiques actives
MERS-CoV	<i>Middle East respiratory syndrome coronavirus</i> – Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
NLR	<i>Neutrophils-to-lymphocytes ratio</i> - Ratio neutrophiles-lymphocytes
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORF	<i>Open-reading frame</i> – Cadre de lecture ouvert
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> – Réaction par polymérase en chaîne
PCT	Procalcitonine
PNP-COVID-19	Pneumopathie à SARS-CoV-2
PRR	<i>Pattern recognition receptor</i> – Récepteur de reconnaissance de motif moléculaire
RBD	<i>Receptor binding domain</i> – Domaine de liaison au récepteur
SARS-CoV	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus</i> - Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
SARS-CoV-2	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2</i> – Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère n°2
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire aigue
SII	<i>Systemic inflammatory index</i> - Index d'inflammation systémique

I : Introduction :

Classification des Coronavirus (CoV) :

Les coronavirus, aussi dénommés CoV, sont des virus enveloppés ubiquitaires de la sous-famille des *Orthocoronavirinae*, de la famille des *Coronaviridae*, de l'ordre des *Nidovirales*. Cette famille a été divisée en 2005 en deux-sous familles : les Coronavirus et les Torovirus. Les premières descriptions de ces virus remontent aux années 1960, avec la création du genre *Coronavirus* en 1967, puis sa description en tant que pathogène chez l'homme en 1974 (1,2). La famille des *Coronaviridae* comprend les coronavirus et les torovirus, et seuls les coronavirus ont pour l'instant été identifiés chez l'homme.

Les *Orthocoronaviridae* sont répartis en quatre genres : *alphacoronavirus*, *betacoronavirus*, *gammacoronavirus* et *deltacoronavirus*, avec pour chaque genre des hôtes particuliers. Ainsi, les *alphacoronavirus* et les *betacoronavirus* infectent les mammifères (chauve-souris, rats, civette palmiste ...), et les *gammacoronavirus* et *deltacoronavirus* infectent les oiseaux (3). On distingue au sein des *betacoronavirus* quatre lignages, répartis selon leur niche écologique.

Le nom « coronavirus » est issu du latin, signifiant « virus à couronne », rappelant l'aspect des virions en microscopie électronique, avec un aspect en « couronne solaire ». Cette couronne correspond à l'enveloppe du virus. Le génome est CoV est composé d'ARN monocaténaire, de sens positif (Groupe IV dans la classification Baltimore) de 26 à 23 kbases (4).

Exception faite du SARS-CoV-2, responsable de la pandémie actuelle, on dénombreait 45 espèces de coronavirus dans la dernière édition du comité international sur la taxonomie des virus en 2018 (ICTV) (5).

Le Tableau 1 (Adapté de l'ICTV 2018, King et collègues), recueille les 46 types de coronavirus actuellement connus, avec les informations attenantes à leur genre, leur espèce, leur répartition géographique et leur niche écologique (5).

Tableau 1 :

Liste des coronavirus connus à ce jour :

Sous-famille	Genre	Sous-genre	Espèce	Humain	Réservoir animal	Zoonose	
Orthocoronaviridae	Alphacoronavirus	<i>Colacovirus</i>	<i>Bat coronavirus CDPHE15</i>		Chauve-souris		
			<i>Bat coronavirus KHU10</i>		Chauve-souris		
		<i>Decacovirus</i>	<i>Rhinolophus ferrumequinum alphacoronavirus HuB-2013</i>		Chauve-souris		
		<i>Duvinacovirus</i>	<i>Human coronavirus 229E</i>	Oui			
		<i>Luchacovirus</i>	<i>Lucheng Rn rat coronavirus</i>		Rats		
		<i>Minacovirus</i>	<i>Mink coronavirus</i>		Vison		
		<i>Minunacovirus</i>	<i>Miniopterus bat coronavirus 1</i>		Chauve-souris		
			<i>Miniopterus bat coronavirus HKU8</i>		Chauve-souris		
		<i>Myotacovirus</i>	<i>Myotis ricketti alphacoronavirus Sax-2011</i>		Chauve-souris		
		<i>Nyctacovirus</i>	<i>Nyctalus velutinus alphacoronavirus SC-2013</i>		Chauve-souris		
			<i>Pipistrellus kuhlii coronavirus 3398</i>				
		<i>Pedacovirus</i>	<i>Porcine epidemic diarrhea virus</i>		Cochons		
			<i>Scotophilus bat coronavirus 512</i>		Chauve-souris		
		<i>Rhinacovirus</i>	<i>Rhinolophus bat coronavirus HKU2</i>		Chauve-souris Cochons		
		<i>Setracovirus</i>	<i>Human coronavirus NL63</i>	Oui			
			<i>NL 63-related bat coronavirus strain BtKYNL63-9b</i>		Chauve-souris		
		<i>Soracovirus</i>	<i>Sorex araneus coronavirus T14</i>				
		<i>Sunacovirus</i>	<i>Suncus murines coronavirus X74</i>				
			<i>Tegacovirus</i>	<i>Alphacoronavirus 1</i>		Félins Canins Porcides	
		Betacoronavirus	<i>Embecovirus</i>	<i>Betacoronavirus 1 / Human coronavirus OC43</i>	Oui		
<i>China Rattus coronavirus HKU24</i>				Rats			
<i>Human coronavirus HKU1</i>	Oui						
<i>Murine coronavirus</i>				Souris			
<i>Myodes coronavirus 2JL24</i>				Campagnol			
	<i>Hedgehog coronavirus 1</i>			Hérisson			
<i>Hibecovirus</i>	<i>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus</i>		Oui	Humain Chameaux Chauve-souris	Oui		
	<i>Pipistrellus bat coronavirus HKU5</i>			Chauve-souris			
<i>Nobecovirus</i>	<i>Tylonycteris bat coronavirus KHU4</i>			Chauve-souris			
	<i>Eidolon bat coronavirus C704</i>			Chauve-souris			
	<i>Rousettus bat coronavirus GCCDC1</i>			Chauve-souris			
	<i>Rousettus bat coronavirus HKU9</i>			Chauve-souris			
<i>Sarbecovirus</i>	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus</i>		Oui	Humain Civelle palmiste Chauve-souris	Oui		
<i>Undefined Betacoronavirus</i>	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2</i>		Oui	Humain			

Sous-famille	Genre	Sous-genre	Espèce	Humain	Réservoir animal	Zoonose	
Orthocoronaviridae	Deltacoronavirus	<i>Andecovirus</i>	<i>Wigeon coronavirus KHU20</i>		Oiseaux		
		<i>Buldecovirus</i>		<i>Bubul coronavirus HKU11</i>		Cochons	
				<i>Common moorhen coronavirus HKU21</i>		Oiseaux	
				<i>Coronavirus HKU15</i>		Cochons	
				<i>Munia coronavirus HKU13</i>		Oiseaux	
				<i>White-eye coronavirus HKU16</i>		Oiseaux	
				<i>Herdecovirus</i>	<i>Night heron coronavirus HKU19</i>		Oiseaux
	Gammacoronavirus	<i>Brangacovirus</i>	<i>Goose coronavirus CB17</i>		Oiseaux		
		<i>Cegacovirus</i>	<i>Beluga whale coronavirus SW1</i>		Baleine		
		<i>Igacovirus</i>		<i>Avian coronavirus</i>		Oiseaux	
				<i>Avian coronavirus 9203</i>		Oiseaux	
				<i>Duck coronavirus 2714</i>		Oiseaux	

Composition des Coronavirus :

Les coronavirus mesurent en microscopie électronique entre 60 et 200 nm de diamètre. Ils s'organisent autour de l'ARN génomique viral simple brin, qui est étroitement lié aux protéines N, qui composent la nucléocapside hélicoïdale. Les génomes des coronavirus sont parmi les plus grands génomes des virus à ARN connus à ce jour, avec une taille s'étendant de 27,3 kilobases pour le coronavirus humain 229E, et jusqu'à 31,3 kilobases pour le coronavirus de l'hépatite murine.

Comme la majorité des ARN messagers (ARNm), le génome du coronavirus débute par une région 5' non traduite (5'-UTR) comprenant les structures nécessaires à sa réplication et à sa transcription. S'ensuit le codon initiateur, suivi de manière générale par deux cadres de lecture ouverts (ORFs), ORF1a et ORF1b. Ces deux ORFs permettent la traduction en protéines impliquées dans le complexe de réplication et de transcription du coronavirus. Les ORFs du côté 3'-UTR codent pour les quatre protéines obligatoires structurales, S, E, M et N, s'enchaînant de manière constante dans l'ensemble du genre coronavirus.

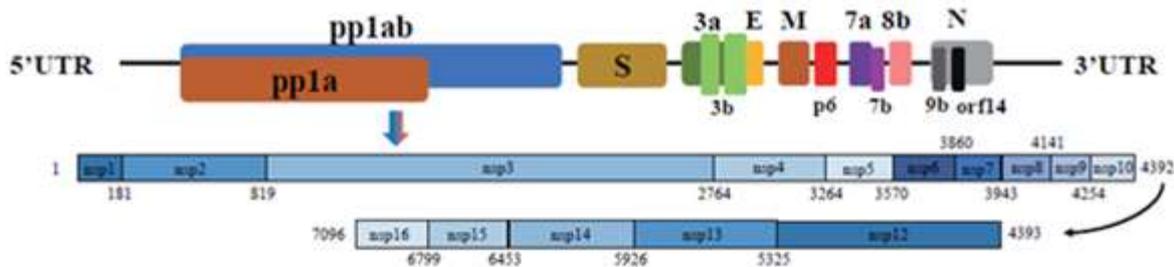
Un exemple de représentation schématique du génome est montré en Figure 1, avec pour exemple le cas particulier du SARS-CoV-2.

La protéine N (pour *Nucleocapsid protein*) a pour principale activité de lier l'ARN viral, et permet d'assurer sa stabilité au sein d'une nucléocapside hélicoïdale. C'est autour

de cette nucléocapside que se trouve la bicouche lipidique, issue de la cellule hôte, dans laquelle sont enchâssées les autres protéines nécessaires clés dans le cycle de vie des coronavirus, à savoir les protéines E, M, et S.

Figure 1 :

Représentation schématique du génome du SARS-CoV-2, d'après Wu et collègues (6) :

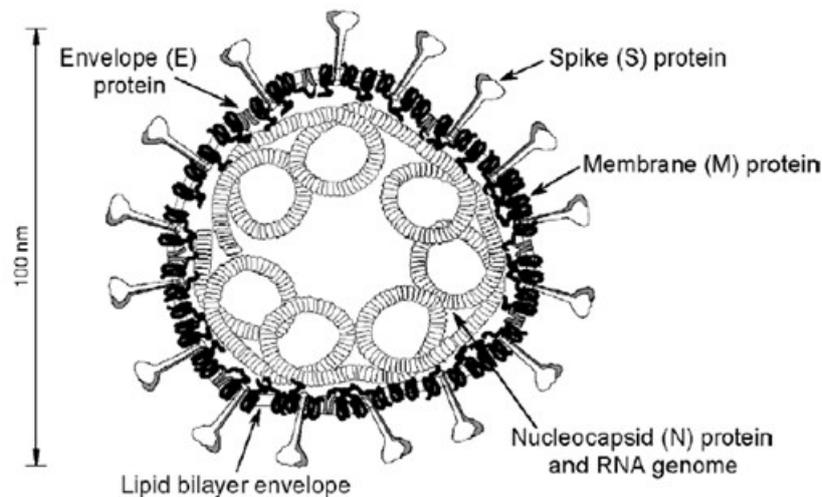


La protéine S (pour *Spike protein*) est une protéine qui se présente sous la forme d'un trimère à la surface du virus, et lui donne son aspect caractéristique en « couronne » en microscopie électronique (Figure 2). Cet hétérotrimère se divise en deux parties, S1 et S2. La partie S1, globulaire, située à l'extrémité amino-terminale, exclusivement extra membranaire, et joue le rôle de protéine de liaison aux récepteurs membranaires des cellules hôtes. Elle est divisée en quatre domaines distincts, identifiés de A à D, les domaines A et B jouant le rôle de domaine de liaison au récepteur cellulaire (*RBD – Receptor binding domain*). La protéine S1 présente un niveau d'hétérogénéité important au sein des différentes espèces de coronavirus, expliquant les différents récepteurs membranaires au niveau des cellules hôtes (7). La partie S2, située à l'extrémité carboxy-terminale, comporte une partie extra membranaire et une partie transmembranaire. Son rôle est d'ancrer la partie S1 à la membrane du virion, et de l'entrée du coronavirus dans la cellule hôte après reconnaissance du récepteur de la protéine S1 et de sa liaison avec celui-ci. On dénombre au moins deux mécanismes différents d'entrée du coronavirus dans la cellule hôte, le premier étant par fusion entre la membrane virale et la membrane de la cellule hôte, et le deuxième étant par l'endocytose du virus via son récepteur, puis une fusion de la membrane virale avec un endosome cytoplasmique après internalisation du virus. A la différence de la partie S1, celle-ci est stable au sein des différentes espèces de coronavirus (7).

La protéine M (pour *Envelope protein*) et la protéine E (pour *Membrane protein*) sont les composantes principales de la paroi du virion en dehors de la bicouche lipidique, dérivée de la cellule hôte. La protéine M, une glycoprotéine, est la protéine la plus abondante au sein de l'enveloppe virale et lui donne sa forme sphérique. Elle joue un rôle majeur dans la structure et l'assemblage du virion, par sa capacité à interagir avec les autres protéines structurales S, E et N. Son extrémité amino-terminale est située à l'extérieur du virion en phase extra-cellulaire, ou à l'intérieur de la cellule hôte en phase extracellulaire, dans la lumière du réticulum endoplasmique (8). Elle est également plus ou moins glycosylées selon les espèces de coronavirus, et elle est impliquée lors de la réponse interféron alpha des organismes infectés à coronavirus (9).

Figure 2 :

Représentation schématique d'un coronavirus, d'après Masters (8) :



La protéine E est impliquée dans la sécrétion des virions à la fin de la phase intracellulaire. C'est la protéine constitutive la plus rare à la surface du virus, et son rôle est mal défini au sein du cycle viral des coronavirus (8).

Cycle de vie des coronavirus :

Pour infecter une cellule hôte, une espèce de coronavirus doit présenter comme prérequis la reconnaissance par la portion S1 de sa protéine S d'un récepteur membranaire. Le virus peut s'adapter à ce récepteur soit au sein d'un hôte par une mutation, soit voir le matériel génétique transmis par une autre espèce de coronavirus. Dans le cas du SARS-CoV-1, qui reconnaît l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), la mutation lui permettant d'utiliser comme récepteur l'ACE2 humain a été acquise par une souche de coronavirus de civette palmiste himalayenne, puis cette souche a franchi la barrière d'espèce dans un contexte de cohabitation, donnant par la suite l'épidémie de SARS-CoV-1 en Asie du Sud-Est (10). Dans le cas particulier du SARS-CoV et du SARS-CoV-2, la protéine S doit être primée par une protéase membranaire de la cellule hôte, la TMPRSS (11).

Le Tableau 2 rapporte les différents récepteurs cellulaires des coronavirus humains.

Lorsque la protéine S entre en contact avec son récepteur, il s'ensuit une fusion membranaire, après laquelle l'ARN viral est libéré dans la cellule hôte, et libéré de ses liaisons avec les protéines N. Les deux cadres de lecture ouverts sont ensuite clivés par des protéases de la cellule hôte, ce qui permet leur transcription en un complexe protidique correspondant au complexe transcriptase-réplique du coronavirus, avec l'initiation de la synthèse protéique des futurs virions. Le mécanisme de la synthèse de l'ARN viral est complexe et encore incomplet à l'heure actuelle (8).

Tableau 2 :

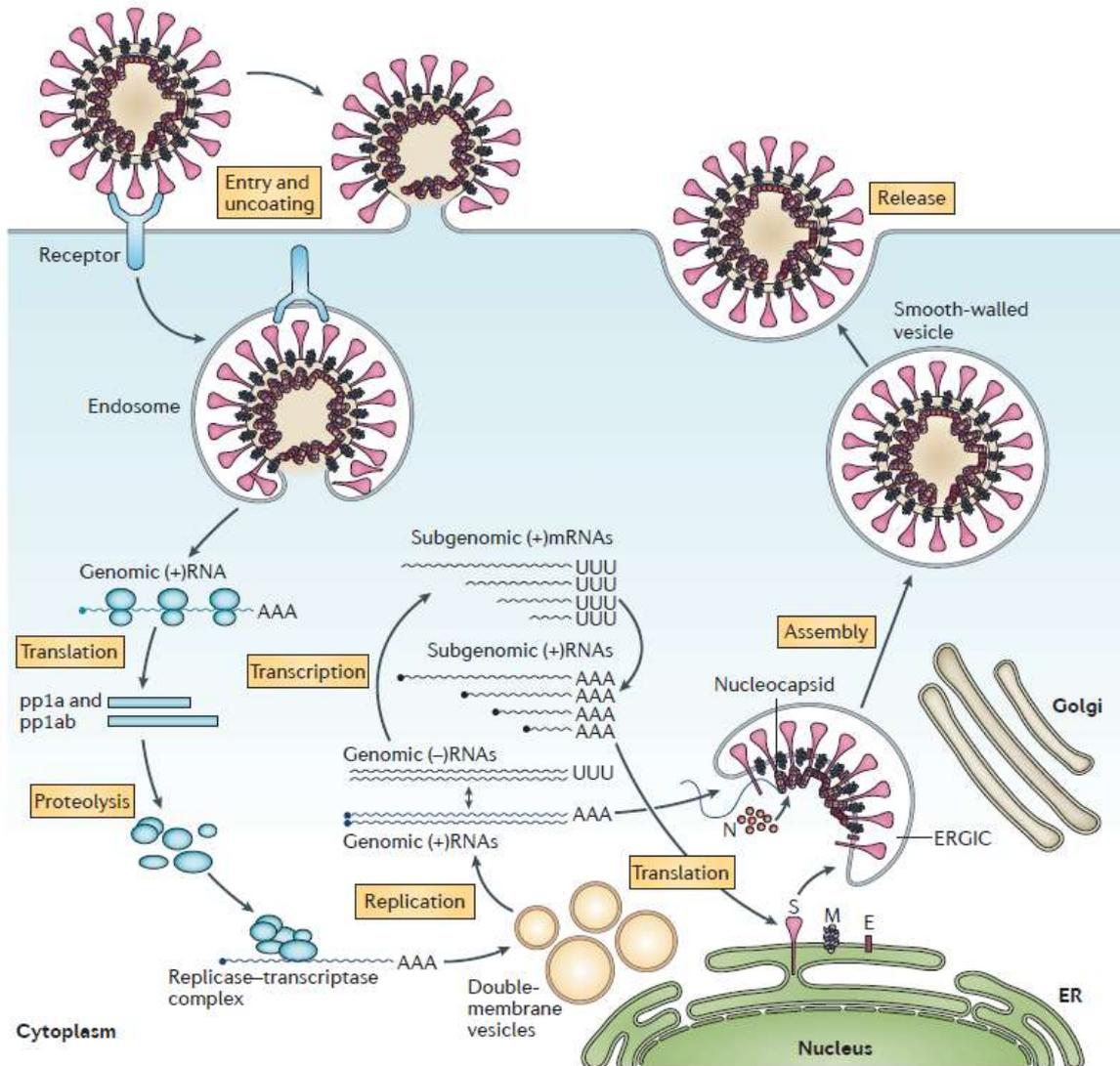
Récepteurs cellulaires des coronavirus, d'après Fan et collègues (12) et Cui et collègues (13) :

Genre	Espèce	Récepteurs
Alphacoronavirus	Coronavirus humain 229E	Aminopeptidase N humain
	Coronavirus humain NL63	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
Betacoronavirus	Coronavirus humain OC43	Acide N-acetyl-9-O-acetylneuramique
	Coronavirus humain KHU1	Inconnu
	SARS-CoV-1	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
	MERS-CoV	Dipeptidyl peptidase-4
	SARS-CoV-2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2

L'assemblage des virions se déroule au sein du réticulum endoplasmique et du compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique-appareil de Golgi, autour des protéines M synthétisées par la transcriptase-réplicase virale. Les virions matures sont ensuite relâchés de la cellule hôte par exocytose de vésicules à parois lisses dans lesquelles ils sont contenus, ou par exocytose de sacs de Golgi. Chez certains coronavirus, la protéine S, sous forme de monomères, peut s'intégrer à la bicouche lipidique des cellules hôtes et ainsi créer des syncytiums de cellules hôtes via son adhésion à son récepteur cellulaire, permettant ainsi le recrutement de cellules hôtes à proximité immédiate des virions matures relâchés.

Figure 3 :

Représentation schématique du cycle de vie du coronavirus, d'après de Wit (14) :



Légende :

Après l'entrée du virus dans la cellule hôte, l'ARN viral se sépare de son enveloppe dans son cytoplasme. Les ORFs 1a et 1ab sont traduits pour permettre la formation du complexe de réplication-transcription de l'ARN viral, permettant la synthèse de l'ARN viral et des protéines structurales du coronavirus, au sein du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi de la cellule hôte. L'assemblage de ces dernières permet la création d'un virion, qui est ensuite inclus dans un vésicule, avant d'être relâché de la cellule hôte.

Réservoirs & Transmissions des Coronavirus :

Les réservoirs animaux des coronavirus comprennent l'Homme, certains mammifères domestiques et sauvages, ainsi que certains oiseaux. En excluant le SARS-CoV-2, on dénombrait récemment 45 espèces de coronavirus dans la dernière édition du comité international sur la taxonomie des virus (ICTV), dont 6 sont pathogènes chez l'homme : 229E, NL63, HKU1, OC43, SARS, MERS-CoV. Les atteintes classiquement décrites lors d'infections par les CoV sont des atteintes des voies respiratoires supérieures et inférieures, et des atteintes intestinales. Des atteintes neurologiques et hépatiques sont également décrites, mais leur incidence est plus rare (4,5).

A l'exception des infections à SARS-CoV et MERS-CoV, les infections à coronavirus donnent dans leur majorité des atteintes bénignes, mais des présentations sévères sont régulièrement décrites chez des sujets âgés, fragiles ou immunodéprimés (15). Vabret et collègues, notamment, ont rapporté en 2003 une épidémie de coronavirus OC43 en Normandie pendant l'hiver 2001, avec des présentations sévères chez deux patients adultes comorbides, dont un transplanté cardiaque (16).

Chez l'humain, la transmission inter-individuelle se fait de manière directe par les gouttelettes des sécrétions pharyngées des personnes infectées et symptomatiques. Les modes de transmission interhumaine indirects « manuportée » et la dissémination virale aérienne sont décrits, notamment dans des contextes épidémiques, mais restent un mode de dissémination inhabituel du virus en dehors de ces situations (17). Lors des épidémies à SARS-CoV et MERS-CoV, un des modes de transmission interhumain préférentiel était la transmission nosocomiale, représentant jusqu'à 100% dans certaines séries s'intéressant aux dynamiques de transmissions de ces deux coronavirus humains (18).

Certains travaux suggèrent que tous les coronavirus infectant l'humain seraient d'origine zoonotique, après apparition de nouvelles espèces à la suite d'une série de mutations de coronavirus infectant habituellement les chauves-souris, avec la possibilité d'hôtes intermédiaires, tel le bétail, par sa proximité avec l'être humain(19). Cependant, ces virus intermédiaires, prouvant l'origine zoonotique de l'infection chez l'humain, n'ont que rarement été mis en évidence, à l'exception du *betacoronavirus 1*, communément dénommé *Human coronavirus OC43* (20).

Epidémiologie des coronavirus humains :

En dehors du SARS-CoV-1 et du MERS-CoV, les coronavirus infectant l'Homme sont ubiquitaires dans le Monde. Ils sont volontiers responsables d'épidémies, à prédominance hivernales pour les coronavirus 229E, OC43, and NL63 (21,22), avec des pics épidémiques en période printanière rapportés pour le coronavirus NL63 (22).

La présentation clinique des infections à coronavirus humains 229E, NL63, OC43 et KHU1 est celle d'un rhume commun, associant des signes cliniques peu spécifiques, à type de fièvre, d'asthénie, de toux, de rhinorrhées (22). Le coronavirus NL63 est responsable de la laryngo-trachéo-bronchite chez l'enfant, plus communément appelée « croup » et s'accompagne plus volontiers de manifestations respiratoires à type de dyspnée (23,24).

La période d'incubation de ces virus s'étend de 2 à 5 jours selon les espèces, avec une durée des symptômes de 2 à 18 jours (22). Il est impossible de distinguer les infections à coronavirus d'autres infections virales épidémiques hivernales telles que les infections à rhinovirus, ou la grippe saisonnière, à l'exception des formes graves.

La figure 5 montre la répartition des coronavirus humains dans le monde, avec une distribution globale des coronavirus non-SARS-CoV et non MERS-CoV, ces deux derniers présentant une distribution focale, au vu de l'absence de reprise épidémique pour ces deux virus à l'issue des épidémies ayant conduit à leur découverte (22).

Epidémies de coronavirus : cas du SARS-CoV et du MERS-CoV :

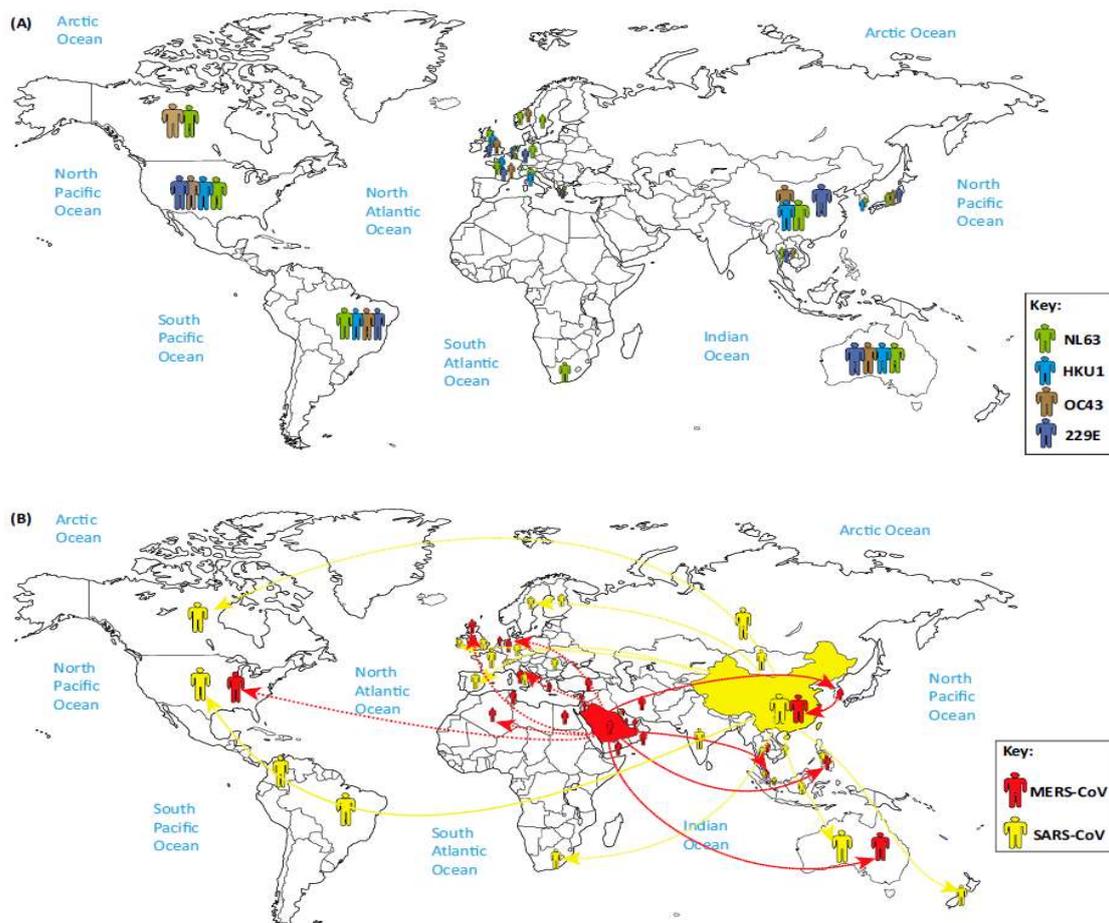
Epidémie de SARS-CoV (2002) :

L'épidémie de SARS-CoV, qui s'est déroulée chronologiquement de 2002 à 2003, avait pour point d'origine la province du Guangdong, en République Populaire de Chine. Elle a provoqué le décès de 778 patients, pour un peu plus de 8000 cas recensés, lors de la dernière actualisation de l'OMS (25). En dehors de la Chine, les autres pays touchés par cette épidémie comportaient le Vietnam, Hong-Kong, les Etats-Unis d'Amérique.

Concernant son réservoir et sa transmission, le SARS-CoV était un virus zoonotique, avec une transmission directe d'un animal réservoir à l'homme. De manière générale, en Asie du Sud-Est et dans le reste du monde, la chauve-souris est un animal réservoir de *betacoronavirus* très proche phylogénétiquement du SARS-CoV à l'origine de cette épidémie. Guan et collègues ont recherché par PCR la présence de SARS-CoV dans les voies respiratoires et le fèces des travailleurs et des animaux présents dans un marché au détail d'animaux vivants à Guangdong, en Chine. Ils ont démontré la transmission inter-espèce animale du SARS-CoV par la présence chez plusieurs animaux du virus dans leurs sécrétions respiratoires et leur fèces, mais également sa transmission zoonotique, avec la présence d'anticorps dirigés contre ce virus chez les travailleurs au contact de ces animaux (26).

Figure 4 :

Répartition des coronavirus humains dans le monde, à l'exception du SARS-CoV-2, d'après Su et collègues (22) :



En pathologie clinique humaine, le SARS-CoV a été individualisé chez des patients présentant un syndrome respiratoire aigu sévère, d'où le virus a tiré son nom. A

l'automne 2002, plusieurs patients ont présenté un syndrome de détresse respiratoire aiguë, sans agent pathogène identifié, et présentaient des caractéristiques cliniques et biologiques similaires. La contamination du personnel médical a fait suspecter la nature virale du pathogène responsable de cette épidémie. L'identification d'un virus dans les voies respiratoires de ces patients a été rapportée en avril 2002 par Peiris et collègues. Ce virus appartenait à la sous-famille de *Orthocoronaviridae*, et plus particulièrement au genre des *Betacoronavirus* (27). Le séquençage complet de son génome a confirmé ces hypothèses, et également suggéré l'origine zoonotique de cette épidémie de par sa proximité génétique avec des coronavirus habituellement rencontrés chez des populations animales, en particulier chez les porcins et les ovins (28).

Ce coronavirus hautement pathogène du genre des *betacoronavirus* présentait un taux de létalité d'environ 10%. Sa contagiosité a permis sa dissémination à travers le monde, notamment par des personnels de santé exposés aux sécrétions respiratoires des patients index, expliquant également l'importance de la transmission nosocomiale de ce virus (18,27,28). L'intérêt scientifique nouveau porté aux coronavirus humains à la suite de cette épidémie a permis une meilleure compréhension globale de leur pathogénicité, de leur cycle viral et de leur mode de réplication. Woo et collègues en 2004 puis van der Hoek et collègues en 2005 ont découvert deux nouveaux coronavirus humains, le NL-63 et le HKU1 (29,30).

Peiris et collègues ainsi que Tsang et collègues ont rapporté deux séries de patients du foyer de Hong-Kong, dont les caractéristiques étaient : un âge jeune (42,5 ans et 52 ans), une sex-ratio montrant une prédominance féminine (SR=1,3 et SR =1,0), avec une surreprésentation des professionnels de santé (10% et 28%) (27,31). Tsang et collègues suggéraient notamment dans leur série de 10 cas le caractère nosocomial de l'infection à SARS-CoV, en rapportant le contact avec un lieu de soin dans les jours précédant l'installation des symptômes chez 7 cas(31).

Les symptômes présentés par les patients infectés à SARS-CoV étaient les suivants : de la fièvre (100% des patients), des frissons (74-90%), une toux sèche (62-80%), des myalgies (50-54%), une dyspnée (6-20%). Ces deux études rapportaient au total 60 patients, dont 21 développèrent une forme sévère, les auteurs rapportaient 3 décès au total.

Sur le plan biologique, les patients présentaient une lymphopénie chez 60% et 26% des patients. Peiris et collègues objectivaient une lymphopénie plus profonde chez les patients les plus sévères qui nécessitaient une oxygénothérapie ou la mise en place d'une ventilation mécanique ($0,66.10^3/ml$ contre $0,85.10^3/ml$, $p=0,04$). La présence d'une cytolysé hépatique (définie dans leur étude comme une élévation des ASAT et des ALAT supérieure à 60 UI/L) était présente chez 57% des patients évoluant vers une forme sévère, contre 19% des patients présentant une forme bénigne ($p=0,01$) (27).

Sur le plan radiologique, Tsang et collègues rapportaient la présence d'opacités alvéolaires bilatérales chez 80% des patients à la radiographie thoracique (31).

À la suite de la mise en place de mesure barrières et à la reconstitution des itinéraires des patients, et l'utilisation de la quarantaine médicale, l'épidémie fut rapidement circonscrite, et l'OMS a déclaré le SARS-CoV disparu chez l'homme le 18 mai 2004, sans reprise épidémique à déplorer depuis (32).

Bien que le virus du SARS-CoV soit considéré comme disparu, l'OMS considérait jusqu'à la pandémie de COVID19 comme important le risque d'une épidémie à un nouveau coronavirus humain. Il existe des virus proches phylogénétiquement du SARS-CoV, dénommés virus « SARS-CoV-like », dont la protéine S1 est capable de reconnaître la protéine humaine ACE2 (33). La présence d'une telle protéine au sein de ces virus suggère également la possibilité de transmissions zoonotique directe depuis l'animal réservoir de ces virus, les chauves-souris, sans hôte animal intermédiaire, directement à l'être humain (34).

Epidémie de MERS-CoV (2012) :

L'épidémie de MERS-CoV avait pour cas index un homme de 60 ans, hospitalisé à Jeddah en Arabie Saoudite le 13 juin 2012 pour détresse respiratoire aiguë. Le MERS-CoV a été identifié pour la première fois chez ce patient (35), et l'épidémie a provoqué le décès de 624 patients, pour un peu plus de 1700 patients recensés, selon le dernier bulletin de l'OMS. Les pays les plus touchés par cette épidémie étaient l'Arabie Saoudite, le Yémen et la Jordanie (36). La dernière résurgence à ce jour a touché la Corée du Sud (18), et l'OMS considère actuellement l'épidémie comme non-active.

Azhar et collègues ont suggéré les premiers que l'animal réservoir du MERS-CoV était le dromadaire, en détectant le virus dans les sécrétions nasales des dromadaires d'un chamelier de 43 ans hospitalisé pour une détresse respiratoire aiguë (37). L'hypothèse du dromadaire comme animal réservoir principal du MERS-CoV a été confirmée par plusieurs équipes, montrant d'une part la circulation du virus par détection via méthode de PCR dans les sécrétions respiratoires et nasales des dromadaires présents dans la péninsule arabique, et d'autre part la présence chez ces mêmes animaux des anticorps anti-MERS-CoV, démontrant une circulation antérieure de ce virus à cette première épidémie humaine (38,39). Memish et collègues ont démontré l'association entre l'infection à MERS-CoV chez le dromadaire et chez l'homme, d'un point de vue géographique et chronologique en Arabie-Saoudite. Ils montraient qu'une recrudescence épidémique chez le dromadaire précédait une épidémie chez l'homme (40).

Sur le plan virologique, le MERS-CoV est également classé dans l'espèce des Betacoronavirus, et appartient au sous-genre des Hibecovirus (5). Son récepteur cellulaire, le di-peptidyl-peptidase-4 (aussi dénommé CD26), a été identifié par Raj et collègues (41). Il s'agit d'une protéine de surface, transmembranaire, majoritairement exprimée à la surface des cellules ciliées de l'épithélium respiratoire, et que l'on trouve également à la surface des cellules épithéliales du rein, de l'intestin grêle, du foie, de la prostate. Les leucocytes activés expriment également cette protéine, qui peut prendre une forme soluble dans la circulation sanguine.

Les deux séries de patients rapportées par Al-Tawfiq et collègues et Assiri et collègues montrent que le MERS-CoV atteint une population plus âgée que le SARS-CoV, avec un âge moyen à respectivement 62 ans et 56 ans et de prédominance masculine avec un sex-ratio à 1,8 et 3,2. Les patients présentant plus de comorbidités étaient sur-représentés, avec un IMC médian supérieur à 32 kg/m² dans la série de Al-Tawfiq et collègues, et 76% de patients obèses dans celle de Assiri et collègues ; une majorité de patients présentant un diabète de type II (87% et 68%) et une proportion importantes de patients présentant une insuffisance rénale chronique (33% et 49%) (42,43).

Les patients présentaient respectivement les symptômes suivants : une fièvre (40% et 98%), de la toux (86% et 83%), une dyspnée (67% et 72%) et des diarrhées (7% et 26%).

Sur le plan biologique, les patients présentaient une lymphopénie inférieure à 1500/ml dans 35% et 34% des cas, une élévation des LDH dans 47% et 50% des cas, et des perturbations du bilan hépatique à type de cytolyse prédominant sur les ASAT dans 53% et 15% des cas.

Sur le plan radiologique, Assiri et collègues rapportent 100% de présence d'opacités bilatérales à la radiographie thoracique (43).

La mortalité attribuée était respectivement de 76% à 100 jours et 60% à la fin de l'étude, avec 53% des patients dans l'étude de AL-Tawfiq et collègues nécessitant une prise en charge en réanimation. Le tableau 3 rappelle sommairement les différentes présentations cliniques du MERS-CoV et du SARS-CoV, d'après Zumla et collègues (44).

Tableau 3 :

Caractéristiques des infections à SARS-CoV et MERS-CoV, d'après Zumla et collègues (44) :

	MERS	SARS
Premier cas rapportés	Avril 2012 (Zarqa, Jordanie) Juin 2012 (Jeddah, Arabie Saoudite)	Novembre 2002 (Guandong, Chine)
<u>Période d'incubation :</u>		
Moyenne (IC-95%), jour	5,2 (1,9-14,7)	4,6 (3,8-5,8)
R₀	<1	2-3
<u>Caractéristiques des patients :</u>		
Age médian (années)	50,0	39,9
Mortalité	40%	9,6%
Patient présentant des comorbidités	76%	10-30%
<u>Evolution en phase symptomatique :</u>		
J0 jusqu'à intubation (jours)	7	11
J0 jusqu'au décès (jours)	11,5	23,7
<u>Symptômes constitutionnels :</u>		
Toux	83%	62-100%
Dyspnée	72%	40-42%
Fièvre	98%	99-100%
Diarrhées	26%	20-25%
<u>Radiologie :</u>		
Opacités radiographiques	90-100%	94-100%
<u>Biologie :</u>		
Lymphopénie (<1500/ml)	32%	68-85%
LDH élevés	48%	50-71%
ASAT / ALAT élevées	14%	20-30%

II : Maladie à SARS-CoV-2 : COVID-19 :

Pandémie actuelle à COVID-19 : Chronologie :

Le SARS-CoV-2, virus responsable de la pandémie actuelle, a été identifié en décembre 2019 à Wuhan, en Chine (45), chez des patients pris en charge en réanimation pour syndrome de détresse respiratoire aiguë (45,46). L'institut de Virologie de Wuhan identifiait sur les prélèvements respiratoires de ces patients un nouveau virus appartenant au genre des Betacoronavirus.

L'analyse phylogénétique complète du virus orientait vers une origine animale du virus, la chauve-souris, et sera nommé 2019-nCoV (pour *new 2019 coronavirus*)(47). Il sera renommé de manière définitive SARS-CoV-2 par l'ICTV, et l'OMS nommera la maladie qu'il provoque la COVID-19. Les premiers cas français sont diagnostiqués en janvier 2020 chez 5 patients ayant tous voyagé à Wuhan (48).

Les premières études épidémiologiques s'intéressant à la dynamique de transmission du virus font état d'un R_0 estimé égal à 2,2, avec un temps de doublement des sujets atteints de 7 jours, soit un fort potentiel épidémique (49).

Malgré des mesures sanitaires, l'épidémie va continuer à progresser jusqu'à atteindre le stade de pandémie, déclaré par l'OMS le 11/03/2020. La pandémie a par la suite progressé à travers le monde, et selon le dernier bulletin épidémiologique de l'OMS du 20 septembre 2020, la COVID-19 a touché 30 675 675 patients, causé 954 417 décès, dans 216 pays.

Physiopathologie de la pneumopathie à COVID-19 :

La COVID-19 se produit dans la quasi-totalité des cas après inhalation de virions de SARS-CoV-2 présents dans des particules en suspension. Les virions se déposent ensuite sur les cellules de l'épithélium respiratoire du sujet infecté, qui expriment l'enzyme ACE2 et la protéine transmembranaire TMPRSS2, permettant l'endocytose des virions, et l'initiation du cycle viral. Ces deux antigènes sont également présents à la surface des cellules épithéliales de plusieurs organes (reins, système nerveux central et périphérique, système hépato-biliaire, ...) qui sont aussi touchés par le virus.

La physiopathologie de la pneumopathie à COVID-19 (PNP-COVID19) n'est à l'heure actuelle pas totalement élucidée. Plusieurs séries autopsiques décrivant les lésions pulmonaires de COVID-19 ont été rapportées.

L'équipe d'Hanley et collègues a autopsié 10 patients d'un âge médian de 73 ans. Le décès survenait en médiane à 13 jours après le début des symptômes. L'examen anatomopathologique des poumons montrait dans 100% des cas du dommage alvéolaire diffus (DAD). Six patients présentaient exclusivement des lésions de DAD exsudatif, et 4 patients présentaient des lésions de DAD en voie d'organisation. Les patients présentant des lésions de DAD en voie d'organisation avaient reçu de la ventilation mécanique de manière prolongée. Les biopsies montraient un infiltrat cellulaire riche, à prédominance macrophagique, associés à des lymphocytes de distribution périvasculaire LT CD4+, CD56 -. Les vaisseaux analysés présentaient des signes d'atteinte vasculaire, avec de nombreux microthrombi, mais également des thrombi de grande taille, correspondant à des embolies pulmonaires. Des pétéchies sous-pleurales macroscopiques témoignaient également de l'atteinte vasculaire (50).

L'équipe de Copin et collègues a réalisé des biopsies post-mortem chez 6 patients. Cinq patients présentaient des lésions de pneumopathie organisée fibrineuse aiguë (AFOP), très différentes de celles rapportées par Hanley et collègues. Ils rapportaient une prédominance de dépôts de fibrine, autour de nombreux fibroblastes. En revanche, ils retrouvaient également l'infiltrat cellulaire T déjà décrit, et une atteinte de l'endothélium des vaisseaux à type d'œdème intracellulaire, avec des lésions de vacuolisation cytoplasmique (51).

La différence entre les deux patterns décrits dans chaque série pouvait s'expliquer selon Hanley et collègues par la durée de survie des patients, plus importante dans la série de Copin et collègues, avec une ventilation mécanique prolongée. Les lésions rapportées par Hanley et collègues sont des lésions habituellement rencontrées dans le SDRA « non COVID-19 » classique, et ils formulé l'hypothèse d'une continuité entre les lésions de DAD puis d'AFOP, avec une transition d'une forme à l'autre comme évolution naturelle de la maladie (Figure 5).

En l'absence de données anatomopathologiques de PNP-COVID19 sur patients vivants pour des raisons éthiques évidentes, des modèles expérimentaux in vitro ont été proposés pour apprécier « in vivo » la dynamique de l'infection.

Zhu et collègues ont reproduit un modèle in vitro de PNP-COVID19. Ils inoculaient à un modèle d'épithélium respiratoire humain des virions de SARS-CoV-2. Le SARS-Cov-2 infectait indifféremment les cellules ciliées comme les cellules sécrétrices de mucus de l'épithélium respiratoire. Les effets cytopathogènes suivants étaient décrits : (1) la formation de plaques aux apex des cellules endothéliales, (2) un réarrangement cellulaire avec formations de cellules géantes multinucléées, contenant de nombreuses vésicules à double couche phospholipidique, éléments déjà mis en évidence chez d'autres coronavirus humains. Les cellules ciliées infectées étaient dystrophiques, avec une perte du mouvement ciliaire. Également, les auteurs rapportaient un délai nécessaire pour atteindre le pic de réplication des virions plus rapide pour le SARS-CoV-2 (72h) que pour le coronavirus NL-63 qui était testé simultanément. Les cellules détruits le faisaient par mécanisme de pyroptose (52).

Le SARS-CoV-2 présente donc un effet cytopathogène important au cours de la PNP-COVID19. Plusieurs travaux suggèrent un rapport entre la sévérité de la pneumopathie et la charge virale dans les sécrétions respiratoires, comme Zheng et collègues, qui rapportent une excrétion plus importante et prolongée chez les patients admis en réanimation (53).

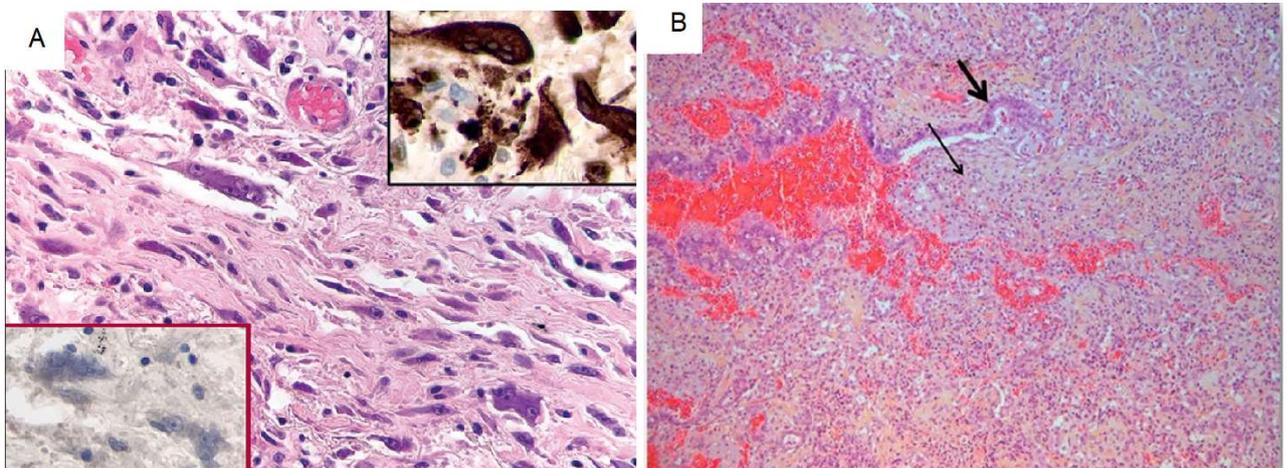
Cependant, les lésions vasculaires, l'importance de l'infiltrat de cellules de l'immunité innée et adaptative observées sur les séries autopsiques, et la nature de ACE2, la protéine cible de la portion S1 du SARS-CoV-2 suggèrent d'autres mécanismes physiopathologiques (54) :

- (1) une réponse immunitaire exagérée, avec un « orage cytokinique »

- (2) une activation endothéliale pro thrombotique
- (3) une dérégulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Figure 5 :

Lésions de DAD exsudatif (A), d'après Hanley, et lésions d'AFOP, d'après Copin (B) :



- 1 : Une réponse immunitaire dérégulée : « L'orage cytokinique » :

La réponse immunitaire à l'infection à COVID-19 se fait en premier lieu dans les poumons des patients atteints. Habituellement, les virus à ARN, une fois entrés dans leurs cellules-hôtes, sont reconnus par des récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR). Ceux-ci induisent ensuite la transcription de facteurs de signalisation des voies régulatrices de l'interféron et de NF- κ B. Les chémokines secrétées recrutent les cellules de l'immunité innée (monocytes, lymphocytes T-CD8+, cellules dendritiques ...) au contact des cellules infectées, permettant la phagocytose de la cellule infectée, coupant court au cycle viral en l'absence de relargage de nouveaux virions dans l'environnement. Ces cellules vont à leur tour recruter des lymphocytes T-CD4+, permettant la transition vers une réponse immunitaire adaptative après reconnaissance d'antigène présenté par les cellules dendritiques ou les macrophages. Cette réponse immunitaire, contrôlée, précoce, permet dans la majorité des cas une circonscription de l'infection localisée et une résolution de l'inflammation à un stade local, sans traduction systémique (55,56).

Le SARS-CoV-2, par sa capacité à échapper aux PRR, génère une réponse immunitaire différente, avec prédominance de sécrétions de cytokines pro-

inflammatoires, plutôt qu'une réponse immunitaire cellulaire. Blanco-Melo et collègues ont étudié la réponse à l'infection à SARS-CoV-2, et ont mis en évidence une forte réponse inflammatoire avec des taux très élevés d'IL6, d'IL1RA, au détriment de la réponse interféron de type I et III, tant sur un modèle expérimental que chez des patients présentant une pneumopathie COVID-19 (57). Cette réponse va entraîner deux phénomènes : la persistance de la réplication virale au sein du poumon et la persistance d'une réponse pro-inflammatoire locale puis systémique. Cette inflammation non régulée est aussi appelée « orage cytokinique » (Figure 6).

Desai et collègues ont rapporté dans une série autopsique un rapport inverse entre la charge virale et le nombre de cellules immunitaires dans les poumons des patients, avec une évolution de ce rapport en fonction du temps. Chez les patients décédés rapidement après l'apparition des symptômes, ils constataient une charge virale importante, mais peu de cellules. A contrario, chez les patients décédés plus tardivement, la charge virale était plus faible, mais l'infiltrat cellulaire plus important. Ces résultats suggèrent la persistance de la réponse inflammatoire après la clairance du virus, et la poursuite de la destruction du parenchyme pulmonaire. Cette dichotomisation était plus marquée en fixant comme seuil le 7^{ème} jour après le début des symptômes, ce qui correspond en pratique clinique au délai où les symptômes d'insuffisance respiratoire surviennent (58) (Figure 7).

Bien que la plupart des données actuelles portent sur l'interaction entre l'immunité innée et le SARS-CoV-2, il existe une atteinte du système immunitaire adaptatif par le virus, et une possible aggravation de la maladie une fois la réponse immunitaire adaptative débutée avec la sécrétions d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2.

Zhao et collègues ont rapporté chez 173 patients un taux de séroconversion de 93,1% à un mois de l'infection à COVID-19, avec un temps moyen de séroconversion de 11 jours. Ils décrivent chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie le même taux de séroconversion, avec un taux d'anticorps significativement plus élevé, cependant sans diminution sur la charge virale (59). L'hypothèse d'une facilitation de l'infection par les anticorps a déjà été décrite par Peiris et collègues lors de l'épidémie de SARS-Cov-1 en 2002, majorant l'activité macrophagique et contribuant aux dommages structuraux pulmonaires (60). De plus, les patients infectés présentent une réduction de leur activité LT cytotoxique et LT *natural killer*, ce qui participe au mauvais contrôle de la réplication virale, comme rapporté par Zheng et collègues (61).

Figure 6 :

Réponse immunitaire « saine » et « pathologique » à une infection virale, adapté de Tay et collègues (55) :

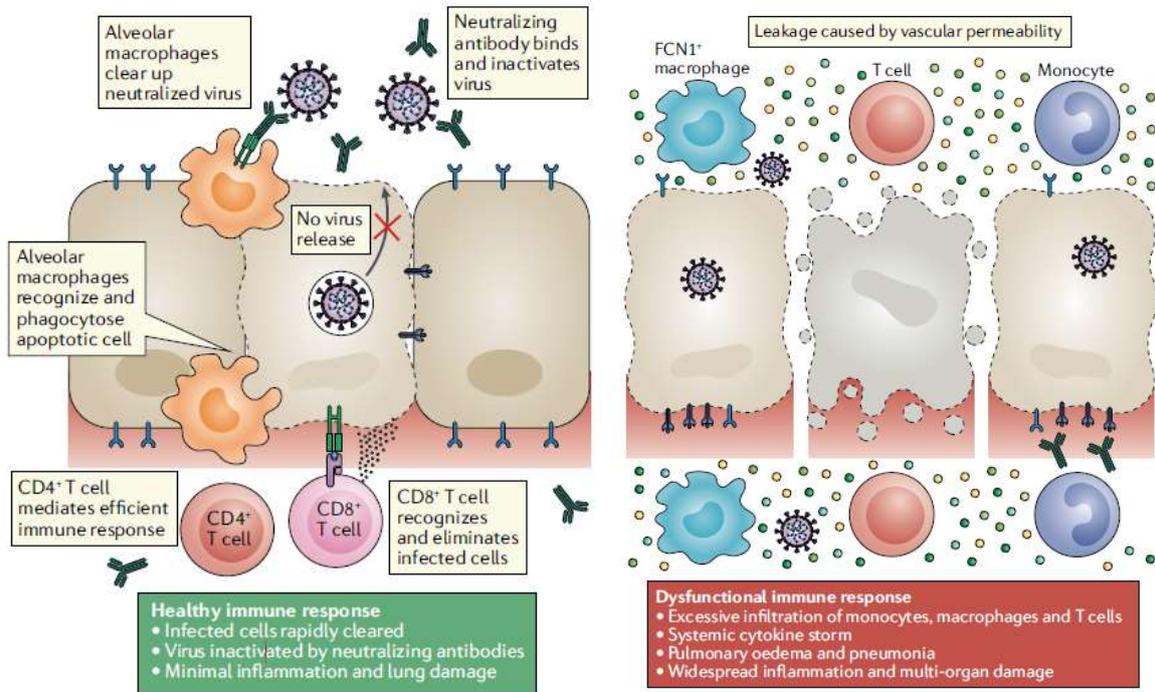
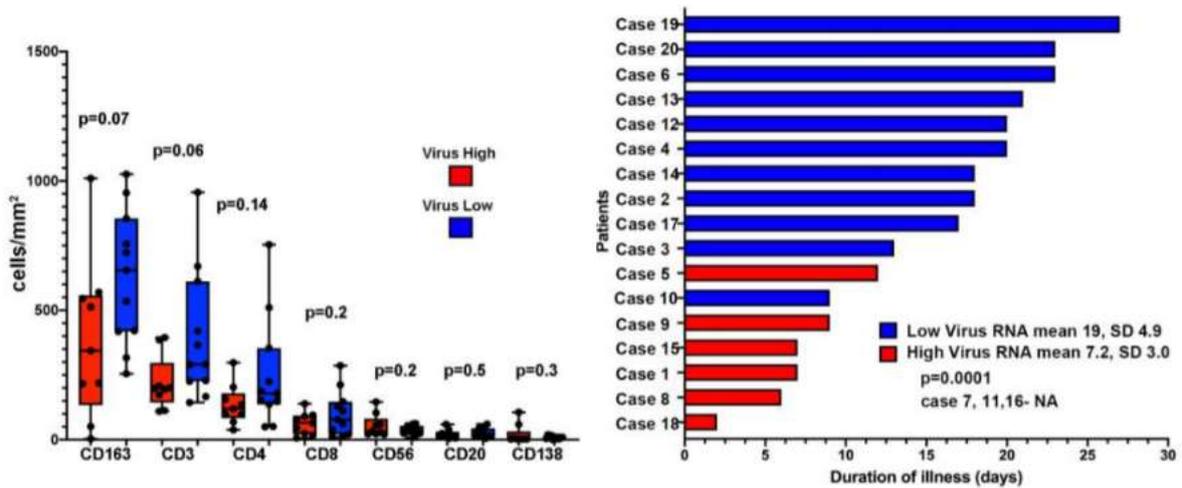


Figure 7 :

Relation entre charge virale et infiltrat cellulaire pulmonaire, d'après Desai et collègues (58) :



- 2 : Atteinte endothéliale avec inflammation et thrombose :

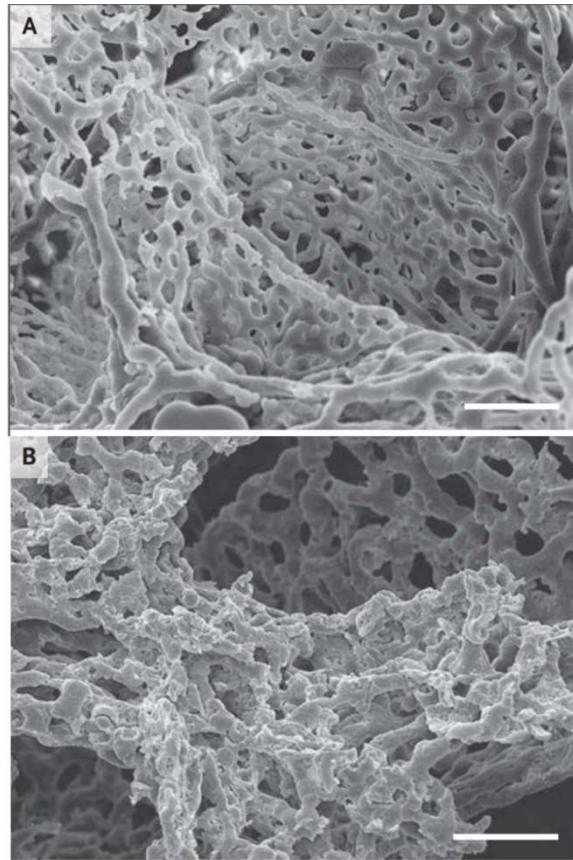
Comme énoncé précédemment, il existe une atteinte vasculaire pulmonaire dans la PNP-COVID19. Bien que l'effet cytopathogène direct du virus y participe, comme l'ont décrit Varga et collègues avec leur observation de virions de SARS-CoV-2 au sein de cellules endothéliales (62), l'infection à SARS-CoV-2 induit des modifications du compartiment cellulaire sanguin et de la régulation de l'hémostase. Ackermann et collègues ont notamment rapporté une altération de l'endothélium pulmonaire avec une angiogenèse aberrante chez les patients atteints de COVID19, similaire au mécanisme d'angiogenèse intussusceptive déjà décrit dans certaines maladies inflammatoires (63) (Figure 8).

Les cellules endothéliales sont donc atteintes au cours de la COVID-19, et il en résulte une activation de la voie intrinsèque de la coagulation, conduisant à la formation d'un caillot. Cette situation est très fréquente chez les patients atteints de forme sévère de COVID-19, qui montrent des taux très élevés de DDimères (supérieurs à l'ULN chez 95% des patients), de fibrinogène (supérieur à l'ULN chez 95% des patients) associés à de nombreuses manifestations thrombotiques (64). Deux séries françaises (Poissy et collègues (65), n=108 et Helms et collègues (64), n=150) et une série néerlandaise (Klok et collègues(66), n=184) de patients COVID-19 pris en charge en réanimation rapportent une incidence importante de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV), avec respectivement 20,6%, 16,7% et 14,6% d'embolies pulmonaires. Helms et collègues rapportent également des thromboses artérielles, d'incidence plus rare (<3%). Ces événements thrombotiques survenaient chez des patients bénéficiant déjà d'une anticoagulation à minima préventive.

Au niveau microcirculatoire, l'hypoxémie multifactorielle présentée par les patients COVID-19 est accompagnée d'une vasoconstriction des capillaires pulmonaires, favorisant la formation du thrombus. Helms et collègues ont également décrit la présence d'anticoagulants circulants de type lupique chez 87,7% des patients de leur série. Ces auto-anticorps sont le fruit de l'exposition des protéines liant les phospholipides, avec formation d'auto-anticorps. Le taux de cellules endothéliales circulantes a été proposé comme corollaire du niveau d'agression endothéliale par Guervilly et collègues, qui montraient un taux plus élevé chez les patients hospitalisés en réanimation (67).

Figure 8 :

Différence entre l'architecture microvasculaire d'un poumon de sujet sain (A) et d'un poumon de sujet atteint de COVID-19 (B), d'après Ackermann et collègues (63) :



De manière symétrique aux manifestations thrombotiques observées au cours de la COVID-19, Yuo et collègues ont mis en évidence une élévation de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 chez les patients atteints de PNP-COVID-19, qui est le principal inhibiteur de l'activateur tissulaire du plasminogène, élément prépondérant dans la voie de la fibrinolyse (68).

Au total, on observe un état pro-coagulant, répondant aux 3 critères de la triade de Virchow : une altération de l'endothélium par l'effet cytopathogène du virus et l'exposition de facteur tissulaire, une hypercoagulabilité par un déséquilibre entre la mise en jeu de la voie de la coagulation intrinsèque et la voie de la fibrinolyse, et une stase vasculaire pulmonaire à la suite d'un phénomène de vasoconstriction hypoxique.

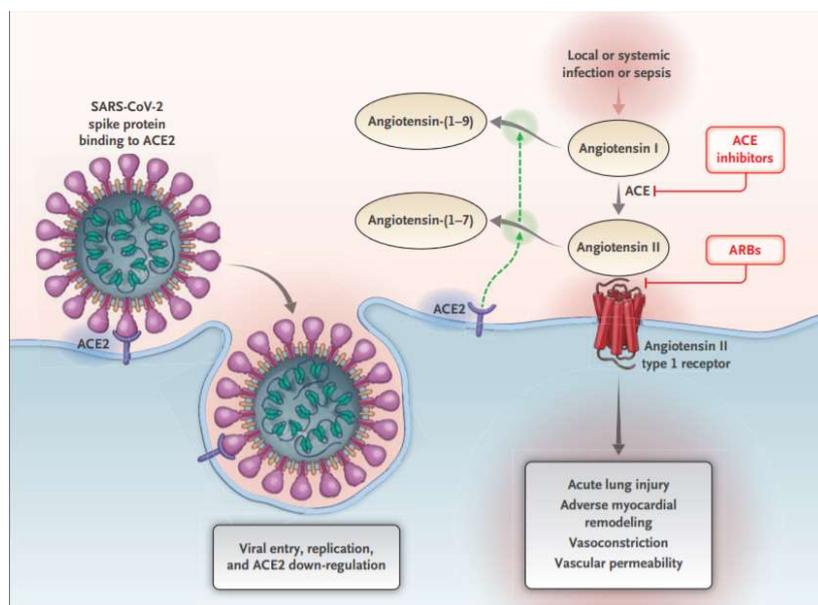
- 3 : Dérégulation du SRAA :

Le récepteur ACE2, cible de la portion S1 du virus, est internalisé au sein de la cellule-hôte avec le virus. Il occupe un rôle clé dans la régulation du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA), en dégradant l'angiotensine I et l'angiotensine II. Certains auteurs suggèrent une diminution de l'activité d'ACE2 au cours de la PNP-COVID19, comme déjà observé au cours de l'épidémie de SARS-CoV, avec qui il partage le même récepteur. Cette diminution d'activité entraînerait une accumulation d'angiotensine II, dont la surexpression mène à une plus grande perméabilité et une plus grande vasoconstriction capillaire, source d'agression des organes (69). (Figure 9). Ce mécanisme d'agression pulmonaire aiguë est déjà décrit dans le SDRA « non-COVID ». L'ACE2 recombinant humain a déjà été évalué au cours d'un essai de phase II dans le SDRA, dont les résultats montraient une diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-6 (70).

Cependant, les patients PNP-COVID19 présentent souvent des comorbidités cardiovasculaires et des traitements par inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagonistes du SRAA de deuxième génération (ARAI). L'interaction entre l'infection virale et les traitements déjà en place n'étant pas bien comprise à l'heure actuelle, elle rend épineuse la traduction de ces concepts en actions thérapeutiques.

Figure 9 :

Mécanisme de l'accumulation de l'angiotensine II, d'après Vaduganathan et collègues (69) :



Présentation clinique de la pneumopathie à COVID-19 :

- Démographie, symptômes, caractéristiques cliniques et biologiques :

Guan et collègues ont rapporté une série rétrospective de 1099 cas de COVID-19 répartis dans toute la Chine, avec un âge médian des patients de 47 ans, une prédominance d'hommes à 58,1%. Un patient sur quatre présentait un antécédent, le plus souvent une hypertension artérielle (15%). Sur le plan des symptômes, 67,8% des patients présentaient une toux, 43,8% une fièvre, 38,1% une asthénie et 18,7% une dyspnée. Au cours de l'hospitalisation, 88,7% des patients ont développé une fièvre. Les patients étaient hospitalisés en médiane 4 jours après le début des symptômes. Des anomalies radiologiques étaient dépistées chez 86,2% des patients explorés par un scanner thoracique, présentant dans 56,4% des lésions de verre dépoli. Les anomalies biologiques les plus fréquentes étaient une lymphopénie, en médiane à 1 G/l, une élévation de la CRP à 60,7 mg/l en médiane et des stigmates d'activation de la coagulation avec des DDimères supérieurs à 500 µg/l chez 46,4% des patients. Dans cette étude, le diagnostic de pneumopathie était retenu dans 90% des cas, il était porté en médiane 3 jours après le début des symptômes. Cinq pour cent des patients étaient admis en réanimation, pour une mortalité globale de 1,4% (71).

Argenziano et collègues ont rapporté une série de 1000 cas de COVID-19 pris en charge à New-York, dont la population générale est plus comparable avec la population française. Ils rapportaient un âge médian plus important de 63 ans, toujours de prédominance masculine à 59,6%, et des patients présentant plus de comorbidités dont une hypertension artérielle dans 60,1% des cas, un diabète dans 37,2% des cas et une obésité dans 48,3% des cas. La durée des symptômes n'était pas rapportée. Les patients présentaient les symptômes suivants : une toux (73,2%), une fièvre (72,8%), une dyspnée (63,1%), des arthromyalgies (26,8%). Dans leur série, 43,6% des patients dans cette étude étaient admis en réanimation, 23,3% était intubés. La mortalité lors de la publication des résultats était de 21,1% sur l'ensemble des 1000 patients, mais 31,1% des patients étaient encore hospitalisés (72).

Le tableau 4 page suivante reprend les résultats de 5 études chinoises descriptives de PNP-COVID-19, pour un total de 1769 patients uniques.

Tableau 4 :

Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et évolution de patients atteints de COVID-19 en Chine :

	Guan et collègues(71)	Zhou et collègues(73)	Wang et collègues(74)	Wu et collègues(75)	Zhang et collègues(76)
n	1099	191	138	201	140
Âge médian (années)	47	56	56	51	57
Sexe masculin (%)	58,1	62	54,3	63,7	50,7
<u>Antécédents :</u>					
HTA (%)	15	30	31,2	19,4	30
Diabète (%)	7,4	19	10,1	10,9	12,1
Maladie rénale chronique (%)	0,7	1	2,9	1	1,4
Néoplasie (%)	0,9	1	7,2	0,5	
BPCO / Asthme (%)	1,1	3	2,9	2,5	1,4
Tabagisme actif (%)	12,6	6			1,4
<u>Symptômes :</u>					
Fièvre (%)	43,8	94	98,6	93,5	91,7
Toux (%)	67,8	79	59,4	81,1	75
Expectorations (%)	33,7	23	26,8	41,3	
Dyspnée (%)	18,7		31,2	39,8	36,7
Asthénie (%)	38,1	23	69,6	32,3	75
Arthromyalgies (%)	14,9	15	34,8	32,3	
Diarrhées (%)	3,8	5	10,1		12,9
Nausées ou vomissements (%)	5	6	10,1		17,3
Céphalées (%)	13,6		6,5		
<u>Examens biologiques :</u>					
Leucocytes (G/l)	4,7	6,2	4,5	5,9	4,7
PNN (G/l)			3	4,5	
Lymphocytes (G/l)	1	1	0,8	0,9	0,8
Plaquettes (G/l)	168	206	163	180	
DDimères > ULN (%)	46,4	68		23,3	43,2
CRP > ULN (%)	60,7			85,6	91,9
LDH > ULN (%)	41	67		98	
Ferritine > ULN (%)		80		78,5	
PCT > ULN (%)	5,5	9	35,3		34,7
<u>Examens radiologiques :</u>					
Anomalies scanner thoracique (%)	86,2		100	100	99,3
<u>Evolution :</u>					
Admission en réanimation (%)	5	26	26	26,4	

SDRA (%)	3,4	31	19,6	41,8	
Infarctus du myocarde (%)		17	7,2		
Troubles du rythme (%)			16,7		
Insuffisance rénale aiguë (%)	0,5	15	3,6		
Infection bactérienne secondaire (%)		15			
<u>Prise en charge :</u>					
Antibiothérapie (%)	58	95		97,5	
Traitement antiviral (%)	35,8	21	89,9	84,6	
Corticothérapie (%)	18,6	30	44,9		
IgIV (%)	13,1	26		34,8	
<u>Support d'organes :</u>					
Ventilation mécanique (%)	2,3	17	12,3	2,5	
VNI (%)	5,1	14	10,9	30,3	
ONHD (%)	41,3	21	76,8	48,8	
ECMO (%)	0,5	2	2,9	0,5	
Epuration extrarénale (%)	0,8	19	1,5		
<u>Décès (%)</u>	1,4	28,3	4,3	21,9	

- Description radiologique de la PNP-COVID19 :

Shi et collègues, dans une série rétrospective de 81 patients admis pour une PNP-COVID19, rapportent des lésions scanographiques chez 100% des patients. Les patterns les plus fréquemment observés étaient des lésions de verre dépoli (65,4%), des condensations pulmonaires (17,3%), des lésions nodulaires (6,2%), ou des lésions de réticulations (3,7%). La distribution des lésions était plus fréquemment bilatérale (79%) et périphérique (54,3%), avec un épaississement pleural en regard (32%). Un des éléments rapportés dans cette étude était également la modification des lésions au fur et à mesure du temps, chez les patients chez qui un scanner thoracique avait été réalisé à nouveau. Les lésions de verre dépoli étaient prédominantes sur les scanners réalisés dans les 7 jours suivants l'apparition des symptômes, puis le pattern devenait mixte avec l'apparition de lésions de réticulations (77).

Wang et collègues rapportent les mêmes données dans leur étude prospective chez 90 patients PNP-COVID19 prouvée par PCR, avec réalisation de scanners thoraciques itératifs. La répétition des examens chez chaque patient permettait de mieux apprécier l'évolution temporelle des lésions scanographiques. Les lésions de verre dépoli apparaissaient en premier, du premier jour des symptômes jusqu'au 5^{ème}

jour. Entre le 6^{ème} et le 17^{ème} jour apparaissaient des lésions de condensation et de crazy paving (Figure 10). Ils démontraient la pertinence du scanner thoracique comme examen de dépistage, avec une sensibilité de 99% si le scanner était réalisé entre le 6^{ème} jour et le 11^{ème} jour depuis l'installation des symptômes (78). Les scanners dans ces études étaient réalisés sans injection de produit de contraste, d'où l'absence de données sur la MTEV.

Figure 10 :

Répartition des atteintes scanographiques en fonction du délai de réalisation du scanner, adapté de Shi et collègues (77) et de Wang et collègues (78):

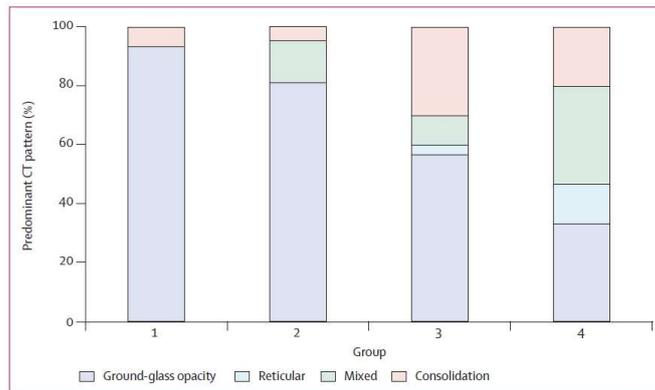


Figure 3: Distribution of various patterns of lung changes on CT scans at various timepoints from symptom onset. Stacked bars show the proportion of patients in whom the predominant CT pattern was ground-glass opacity, reticular, mixed, or consolidation. Patients were grouped by time from symptom onset: group 1 (scan before symptom onset; n=15), group 2 (scan ≤1 week after symptom onset; n=21), group 3 (scan >1 week to 2 weeks after symptom onset; n=30), and group 4 (scan >2 weeks to 3 weeks after symptom onset; n=15).

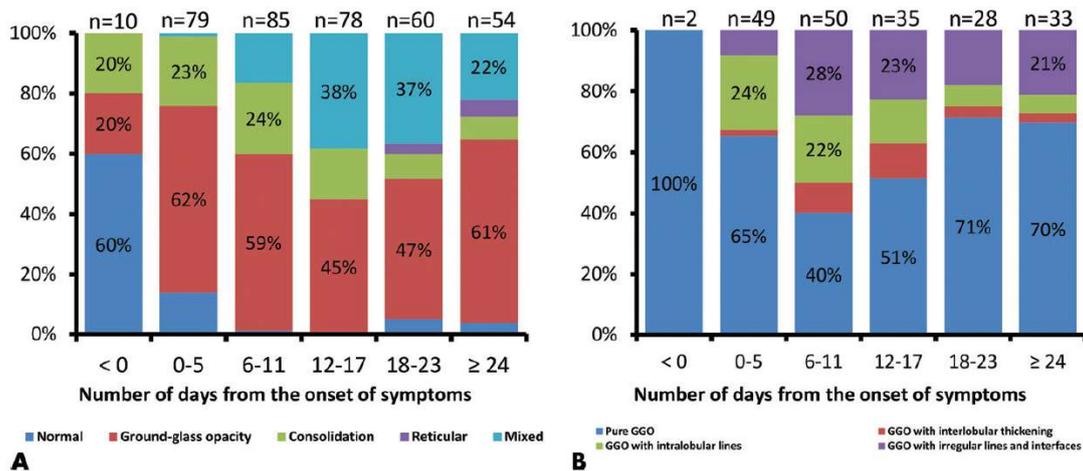


Figure 2: Temporal changes of the main CT patterns and the subtypes of ground-glass opacity. Stacked bar graphs show the distribution of, A, main patterns of lung abnormalities and, B, subtypes of ground-glass opacity on CT scans at various time points from symptom onset. Categories with percentage of at least 20% are shown. The day of initial symptom onset was defined as illness day 0. GGO = ground-glass opacity.

Le rapport neutrophiles sur lymphocytes (NLR) comme élément pronostique de la pneumopathie à COVID-19 et rationnel de notre étude :

Comme énoncé plus haut, les patients atteints d'une PNP-COVID19 présentent des signes d'inflammation systémique. L'analyse de la numération de la formule sanguine est une manière simple, rapide et peu coûteuse d'apprécier le niveau d'inflammation d'un patient. Qin et collègues ont étudié chez 452 patients atteints de COVID le compartiment sanguin cellulaire par cytométrie de flux, et réalisé des dosages de marqueurs inflammatoires (79). Plus de 50% des patients présentaient une lymphopénie inférieure à 1 G/l, plus profonde chez ceux présentant une forme sévère de COVID-19. A contrario, le taux de polynucléaires neutrophiles était plus bas chez les patients présentant une forme modérée. De manière logique, le rapport neutrophiles sur lymphocytes (NLR, pour *neutrophile-to-lymphocyte ratio*) était plus élevé chez les patients présentant une forme sévère.

Plusieurs mécanismes contribuent à l'augmentation des polynucléaires neutrophiles (par ailleurs élément constitutif de la définition du SIRS) mais un élément particulier dans cette situation est la présence de modifications qualitatives des neutrophiles des patients atteints d'une forme sévère. Schulte-Schrepping et collègues ont démontré une modification du compartiment myéloïde circulant sanguin chez des formes sévères de COVID-19, avec une surreprésentation de neutrophiles immatures CD64+. Ces modifications étaient également retrouvées dans les monocytes des patients, montrant un phénotype inflammatoire avec un CD69 hyperexprimé, associé à une durée de vie et une activité augmentées (80).

En plus de ces données épidémiologiques descriptives et de données fondamentales en faveur de la robustesse du NLR comme marqueur pour apprécier la sévérité de la COVID-19, certains travaux soulignent l'intérêt du suivi de l'évolution du NLR au cours du temps. Ding et collègues ont notamment rapporté qu'une augmentation du NLR au cours du temps était associée à une durée d'hospitalisation plus longue, et une maladie plus sévère (81). Ma et collègues ont également rapporté qu'un NLR élevé

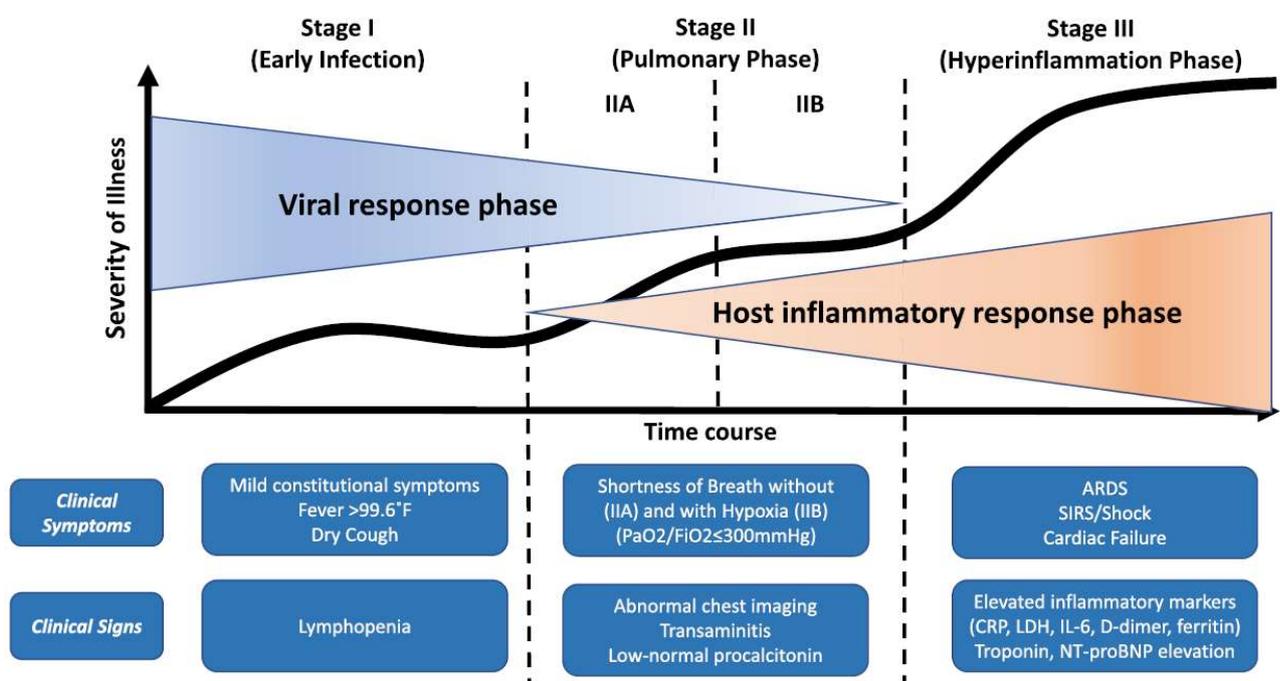
était un facteur de risque d'une évolution des patients COVID-19 sévère vers un SDRA modéré ou sévère, et à la mortalité hospitalière (82).

Dans la série de 1000 patients décrite par Argenziano et collègues, 233 étaient hospitalisés en unités de soins intensifs avec mise sous ventilation mécanique, avec une durée médiane des symptômes avant intubation de 9 jours. Ce délai correspond à la phase de transition entre l'effet cytopathogène du virus et la réponse inflammatoire, responsable chez certains patients de lésions pulmonaires évoluant vers le SDRA(72). Cette temporalité suggérée par Siddiqi et collègues est représentée ci-dessous (Figure 11) (83).

Nous avons formulé l'hypothèse que l'augmentation du NLR dans les premiers jours de l'hospitalisation des patients pris en charge pour une PNP-COVID-19 sévère était prédictif d'une évolution vers une forme critique, et avons conduit l'étude rétrospective multicentrique qui fait l'objet de ce travail de thèse.

Figure 11 :

Temporalité entre la réplication virale et la réponse inflammatoire, d'après Siddiqi (83) :



III : Etude rétrospective analytique multicentrique : Evaluation du rapport neutrophiles sur lymphocytes comme facteur prédictif d'évolution vers une forme critique de pneumopathie à COVID-19.

Objectifs de l'étude :

Cette étude avait deux objectifs principaux :

- Décrire de manière générale la population hospitalisée atteinte d'une PNP-COVID19 en Basse-Normandie au cours du premier pic épidémique,
- Etudier le rapport neutrophiles sur lymphocytes comme facteur prédictif d'évolution vers une forme critique de PNP-COVID19, chez les patients admis en hospitalisation à un stade sévère. Les autres facteurs d'évolution sont analysés également.

Cette étude avait trois objectifs secondaires :

- Décrire les facteurs de risque de décès au cours de PNP-COVID19
- Décrire les facteurs de risque de présenter une forme critique de PNP-COVID19.

Matériel et Méthodes :

Cette étude rétrospective observationnelle, de type descriptive, analytique, a été réalisée au CHU de Caen, au CH Mémorial de Saint-Lô-Coutances et au CH Avranches-Granville. La période d'inclusion s'étendait du 1^{er} janvier 2020 au 1^{er} juillet 2020.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient âgé majeur bénéficiant d'un régime de sécurité sociale.
- Hospitalisé pour forme sévère ou critique de PNP-COVID19, dont les définitions sont rappelées ci-après.
- L'infection à SARS-CoV-2 devait être prouvée par méthode PCR.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Expression d'un refus d'exploitation de ses données par le patient, soit tracé dans son dossier médical, soit exprimé en réponse au courrier informatif (cf. ci-après),
- Patient sous mesures de protection juridique,

Les patients étaient identifiés par extraction des analyses par PCR positives à SARS-CoV-2 dans la période de l'étude réalisée, via le logiciel médical de chaque centre participant. Pour chaque PCR positive, l'identité du patient était relevée, puis l'on procédait à la consultation du dossier médical patient informatisé et papier. On recherchait d'abord les critères d'inclusion et d'exclusion. Si le patient rencontrait les critères énoncés ci-dessus, les données étaient recueillies.

Les données étaient recueillies sous la forme d'un formulaire de recueil systématisé anonymisé, reproduit en Annexe 1, puis reportées sur un tableur Excel® protégé.

Les données recueillies étaient les suivantes :

Données démographiques :

- Âge.
- Sexe.
- Données anthropométriques.

Antécédents & Comorbidités, avec qualification systématique pour :

- Comorbidités cardiovasculaires : HTA, Diabète sucré, Diabète compliqué sur le plan macro vasculaire (AVC ischémique, AOMI, cardiopathie ischémique), Insuffisance cardiaque congestive traitée par diurétiques, Fibrillation atriale, AVC, AOMI
- Comorbidités respiratoires : Asthme, BPCO, SAHOS.
- Comorbidités néoplasiques : Néoplasie avec catégorisation en néoplasie solide, néoplasie solide métastatique, néoplasie oncohématologique.
- Tabagisme actif ou sevré depuis moins de 5 ans,
- Mésusage éthylique définie par plus de deux verres par jour.
- Insuffisance rénale chronique, Insuffisance rénale chronique sous traitement de suppléance (Hémodialyse intermittente, Dialyse péritonéale).
- VIH.

- Le score de Charlson était calculé pour chaque patient.

Diagnostic de gravité de la PNP-COVID19 :

- Le caractère sévère ou critique de la PNP-COVID19 étaient définis selon les critères de l’OMS.
 - o La forme sévère était définie par l’association de deux critères :
 - 1 critère clinique : Fièvre, Polypnée, Toux, Dyspnée,
 - 1 critère d’oxygénorequérance parmi :
 - Une fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles par minutes.
 - Une désaturation avec SpO2 inférieure <90% en air ambiant, en ventilation spontanée.
 - o La forme critique était définie par les critères de forme sévère associé à un critère d’oxygénorequérance parmi :
 - Prise en charge par oxygénothérapie non conventionnelle : ventilation non-invasive, oxygénothérapie nasale à haut débit, ventilation mécanique après intubation orotrachéale.
 - Une situation clinique compatible avec un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) défini par les critères définis en 2012, dits « de Berlin ». (84)
 - o La gravité de la PNP-COVID19 était évaluée au premier jour d’hospitalisation. Si un patient développait une forme critique au cours de son hospitalisation, le délai était recueilli.

Autres données retenues :

- Les données biologiques, cliniques, étaient recueillies au premier, troisième et cinquième jour d’hospitalisation, et en cas d’hospitalisation en réanimation.
- Les autres données, relatives aux traitements reçus, aux complications
- Les examens radiologiques (radiographie thoracique, scanner thoracique) étaient analysés si réalisés moins de 96h après l’hospitalisation du patient.
- Si un scanner thoracique était réalisé, l’atteinte parenchymateuse était notée en pourcentage d’atteinte, puis classé en atteinte nulle (<10%), atteinte minime

(10-25%), modérée (25-50%), sévère (50-75%), et critique (>75%). Le pourcentage d'atteinte parenchymateuse étant calculé en routine par les équipes de radiologie des centres de l'étude, il n'était pas recalculé. Une méthode d'évaluation de l'atteinte parenchymateuse est reproduite en Annexe 2.

- Les résultats des gaz du sang étaient recueillis, et le rapport PaO₂/FiO₂ chez les patients en ventilation spontanée sans contrôle de la FiO₂ était estimé à l'aide du nomogramme proposé par les investigateurs de l'étude EPIC II, reproduit en Annexe 2(85).

Analyses statistiques :

Les données qualitatives sont exprimées en valeur absolue, associée à leur pourcentage. Les données quantitatives sont exprimées en médiane, associée à leur 25^{ème} et 75^{ème} interquartiles. La distribution des variables quantitatives selon la loi normale était évaluée par un test de Kolmogorov-Smirnov. Du fait de la nature rétrospective de l'étude, il a été choisi d'exprimer les pourcentages sur les valeurs disponibles, et d'ignorer les données manquantes dans les analyses statistiques.

L'analyse de la relation entre deux variables qualitative était réalisée par un test de Khi² si les effectifs de chaque sous-groupe du tableau de contingence étaient supérieur à 5, ou à défaut par un test exact de Fisher.

L'analyse de la relation entre une variable qualitative et une variable quantitative était réalisée par un test T de Student si la distribution de la variable qualitative suivait la loi normale (Test de Kolmogorov-Smirnov $p < 0,0001$), ou par un test U de Mann-Whitney.

L'analyse de la relation entre deux variables quantitatives était réalisé par la réalisation d'une droite de régression avec calcul d'un coefficient de corrélation de Pearson. En cas de mesures répétées, une analyse de la covariance était réalisée par ANOVA à mesures répétées.

En cas d'association significative statistique en univarié entre une variable qualitative et quantitative, il était déterminé une valeur seuil idéale par analyse de courbe *receiving operator characteristic*. Cette valeur seuil était considérée comme valide si elle était significativement plus performante que le hasard (AUC=0,5).

Les variables qualitatives en unité de temps (durée des symptômes, durée d'hospitalisation ...) étaient utilisées pour réaliser des courbes de Kaplan-Meier, celles-ci étaient ensuite analysées par un test de Log-Rank.

L'évaluation du critère de jugement principal (la dynamique du NLR entre J1 et J3) était prédéfini comme un critère qualitatif : le rapport NLR J3-J1 était défini comme positif en cas de rapport NLRJ3/NLRJ1 supérieur à 0, et négatif dans le cas inverse.

En cas de résultats significatifs en analyse univariée, il était prévu une analyse multivariée par méthode de régression logistique multivariée par procédure pas à pas, après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels révélés par l'analyse univariée. Les données quantitatives étaient représentées par une variable qualitative, dont la valeur était fixée par l'analyse de la courbe ROC comme décrit ci-dessus.

Etaient considérés comme facteurs de confusion potentiels les facteurs dont le test d'association statistique retrouvait un $p < 0,05$. La significativité des tests statistiques était fixée à $p < 0,05$, le risque Beta à 20%, en situation bilatérale. Les analyses statistiques étaient réalisées avec l'aide du logiciel MedCalc®, V19.4.1, USA.

Ethique :

L'étude a fait l'objet d'un avis favorable du Comité Local de Recherche en Santé (CLERS) n°1531, et d'un enregistrement auprès de la Commission Nationale Informatiques et Libertés (CNIL), avec mise en conformité avec le MR-04 (n°2204611v0 du 07/08/2018).

Résultats :

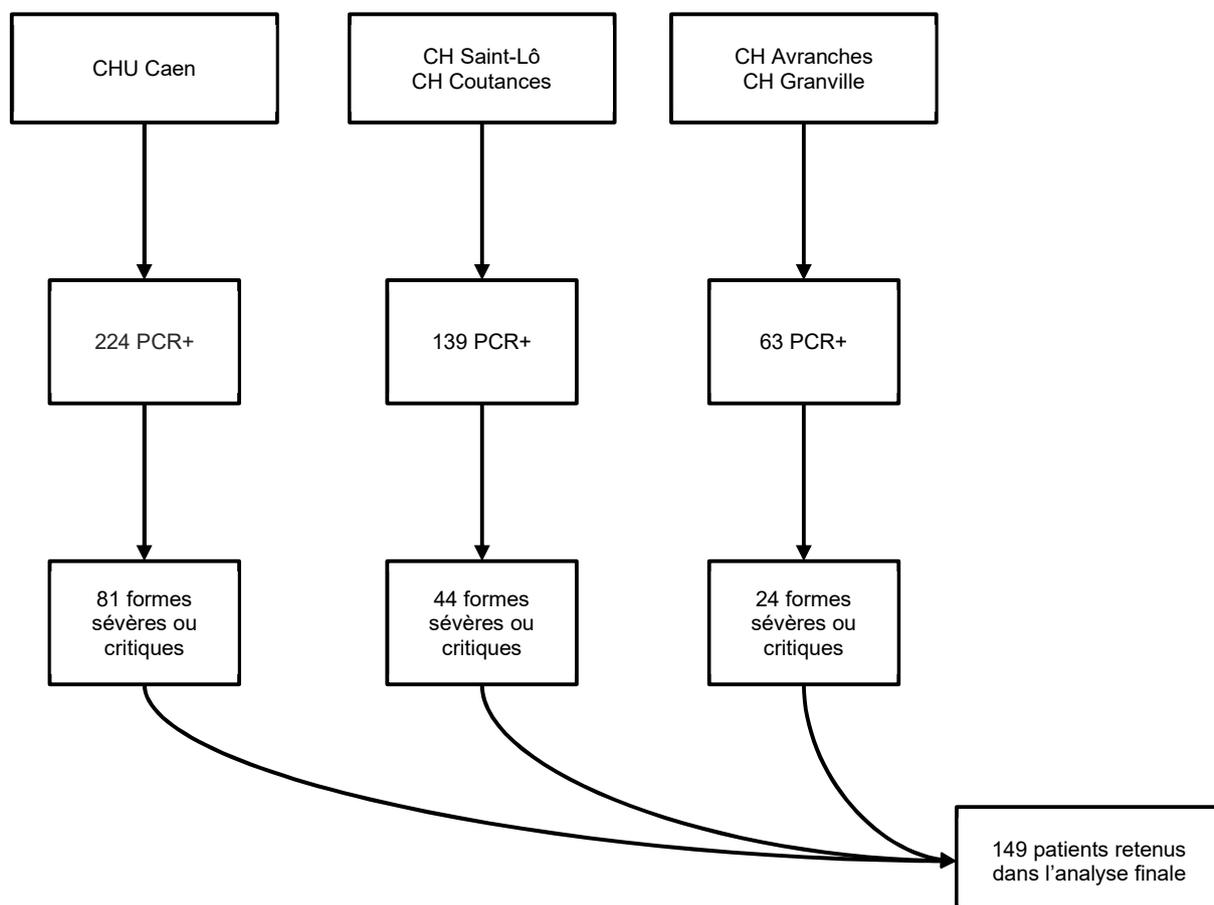
Identification des dossiers :

Parmi les 3 sites, on identifiait respectivement :

- CHU de Caen : 224 patients uniques avec PCR positive, pour 81 inclus.
- CH Saint-Lô-Coutances : 139 uniques avec PCR positive, pour 44 inclus.
- CH Avranches-Granville : 63 patients uniques avec PCR positive, pour 24 inclus.

Les laboratoires de chaque hôpital réalisant également des tests chez des professionnels de santé asymptomatiques, un test de Khi² était réalisé, qui ne montrait pas de différence sur le taux d'inclusion par centre (p=0,0503).

Figure 12 :
Diagramme de flux :



Analyse de l'objectif principal : description des caractéristiques de la population à l'admission pour pneumopathie à COVID-19 :

Le tableau 4 reprend les données descriptives de la population.

Tableau 5 :

Caractéristiques générales de la population de l'étude au moment de leur hospitalisation :

n=149

Âge (ans)	71 [58-81]
Sexe féminin	86 (57,7)
Poids (kilogrammes)	79 [70-91]
Taille (centimètres)	170 [162-175]
IMC (kg/m ²)	27,8 [24,2-31,1]
Comorbidités :	
<u>Cardiovasculaires :</u>	
- HTA	79 (53,0)
Traitée par IEC	25 (16,8)
Traitée par ARA2	28 (18,8)
- Cardiopathie ischémique	33 (22,1)
- AVC	9 (6,0)
- Insuffisance cardiaque congestive	15 (10,1)
- Fibrillation atriale	29 (19,5)
- AOMI	12 (8,1)
- Diabète sucré	31 (20,8)
Diabète compliqué	4 (2,7)
<i>Au moins une comorbidité cardiovasculaire</i>	100 (67,1)
<u>Respiratoires :</u>	
- BPCO	15 (10,1)
- SAHOS	12 (8,1)
- Asthme	12 (8,1)
<i>Au moins une comorbidité respiratoire</i>	37 (24,8)
<u>Cancérologiques :</u>	
- Néoplasie solide	20 (13,4)
Métastatique	9 (6,0)
- Pathologie oncohématologique	3 (2,0)
<i>Néoplasie tout confondu</i>	23 (15,4)
<u>Autres :</u>	
- Maladie rénale chronique	10 (6,7)
Insuffisance rénale terminale supplée	2 (1,3)
- Cirrhose hépatique	4 (2,7)
- Obésité	51 (34,2)
<u>Habitus :</u>	
- Tabagisme actif	18 (12,1)
- Mésusage éthylique	9 (6,0)
- Score de Charlson :	4 [2-6]
<u>Nombre de comorbidités :</u>	

- Aucune	22 (14,8)
- 1 ou 2	62 (41,6)
- 3 ou 4	45 (30,2)
- >4	20 (13,4)

Maladie à COVID-19 :

- Durée des symptômes avant hospitalisation	6 [3-9]
Maladie à COVID-19 nosocomiale	5 (3,3)

Symptômes :

- Dyspnée	105 (70,5)
- Toux	110 (73,8)
- Fièvre	122 (81,9)
- Expectorations	19 (12,8)
- Céphalées	13 (8,5)
- Diarrhées	37 (24,8)
- Anosmie et/ou agueusie	17 (11,4)
- Atteinte dermatologique	2 (1,3)
- Confusion	11 (7,4)

Prise en charge en médecine de ville :

- Traitement spécifique introduit	39 (26,2)
Antibiothérapie	36 (92,3)
Corticothérapie	4 (10,3)
AINS	3 (7,7)
HCQ / CQ / AZM	4 (10,3)

Éléments cliniques à l'admission en hospitalisation :

- T° (°C)	37,9 [37,6-38,1]
- FC (battements par minute)	90 [74-101]
- FR (cycles par minute)	24 [20-30]
- PAs (mmHg)	136 [119-149]
Score qSOFA	
0	58 (38,9)
1	80 (53,7)
>1	11 (7,4)

Explorations radiologiques :

- Radiographie thoracique	68 (45,7)
Présence d'infiltrats bilatéraux	60 (88,2)
- Scanner thoracique	125 (83,9)
Verre dépoli	122 (97,6)
Condensations en bandes	91 (72,8)
Crazy paving	66 (52,8)
Foyers de pneumopathie	24 (19,0)
Adénopathies médiastinales	44 (35,2)
<u>Extension des lésions (% du parenchyme pulmonaire)</u>	
- <10%	10 (8,0)
- 10-25%	40 (32,0)
- 25-50%	30 (24,0)
- 50-75%	35 (28,0)
- >75%	9 (7,2)
- Extension des lésions >50%	43 (34,4)
- Embolie pulmonaire	13 (10,4)

Explorations biologiques à J1 :

- Leucocytes (G/l)	6,56 [5,0-9,0]
- Neutrophiles (G/l)	4,8 [3,5-7,4]
- Lymphocytes (G/l)	0,79 [0,5-1,1]
Lymphocytes < 1 G/l	99 (68,3)

- NLR	6,3 [4,0-10,3]
- Plaquettes (G/l)	191 [148-257]
- SII	1298,4 [678-2472]
- CRP (mg/l)	83 [46-171]
- PCT (ng/ml)	0,2 [0,1-0,8]
- Ferritine (ng/ml)	618 [334-1213]
- DDimères (ng/ml)	1023 [570-2420]
- LDH (UI/l)	347 [253-425]
- Fibrinogène (g/l)	6,0 [4,4-7,4]
- ALAT (UI/L)	45 [29-61]
- > 60	29 (26,4)
- ASAT (UI/L)	39 [25-60]
- > 60 UI/l	27 (24,3)
- PAL (UI/L)	68 [49-96]
- GGT (UI/L)	61,5 [37-139]
- Bilirubine (µmol/l)	10,0 [7,5-14,0]
- Troponine (ng/ml)	14,0 [8-32]

Gazométrie artérielle à J1 :

- P _a O ₂ (kPa)	9,8 [8,3-12]
- P _a CO ₂ (kPa)	4,6 [4,1-4,9]
- pH	7,45 [7,43-7,48]
- Rapport P _a O ₂ /F _i O ₂	253 [174-340]

Forme clinique de pneumopathie de COVID-19 (24 premières heures) :

- Forme sévère	112 (75,2)
- Transition vers une forme critique après 24h	18 (16,1)
- Forme critique	37 (24,8)

Abréviations : AVC – accident vasculaire cérébral, AINS – anti-inflammatoires non stéroïdiens, HCQ / CQ / AZM – traitement par hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycine, IMC – indice de masse corporelle, T° - température corporelle, PAs – pression artérielle systolique, FC – fréquence cardiaque, FR – fréquence respiratoire, qSOFA – *quick sequential organ failure assessment*, AOMI – artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HTA – hypertension artérielle essentielle, BPCO – bronchopneumopathie chronique obstructive, SAHOS – syndrome d'apnée-hypopnée obstructif du sommeil, IEC – inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA 2 – antagoniste système angiotensine-rénine-aldostérone de deuxième génération, LDH – lactate déshydrogénase, NLR – *neutrophile-to-lymphocyte ratio*, SII – *systemic inflammatory index*.

Les données quantitatives sont exprimées en effectif et en pourcentages. Les données qualitatives sont exprimées en médiane et intervalle de confiance au 25^{ème} et 75^{ème} interquartile.

○ **Démographie & Morphologie :**

L'âge médian des patients était de 71 ans, IQR 25-75 [58-81], avec une prédominance de sujets féminins (57,7%, sex-ratio 1,44). L'IMC médian était de 27,7 kg/m², IQR 25-75 [24,2-31,1], soit 34,2% de sujets obèses (n=51).

○ **Comorbidités :**

▪ **Cardiovasculaires :**

Cent patients (67,1%) présentait une comorbidité cardiovasculaire : une HTA (n=79 / 53,0%) traitée par IEC (n=23 / 16,8%) ou par ARA II (n=28 / 18,8%) ; une cardiopathie ischémique (n=33 / 22%) ; un diabète sucré (n=31 / 20,8%) ; une fibrillation atriale

(n=29 / 19,5%) ; une insuffisance cardiaque chronique (n=15 / 10,1%) ; un AVC (n=9 / 6,0%).

▪ Respiratoires :

Trente-sept patients (24,8%) présentaient une comorbidité respiratoire : une BPCO (n=15 / 10,1%) ; un asthme ou un syndrome d'apnée-hypopnées du sommeil de prévalence égale (n=12 / 8,1%).

▪ Néoplasiques :

Vingt-trois patients (15,4%) présentaient une néoplasie solide (n=20 / 13,3%), dont métastatique (n=9 / 6,0%) ; une néoplasie oncohématologique (n=3 / 2,0%).

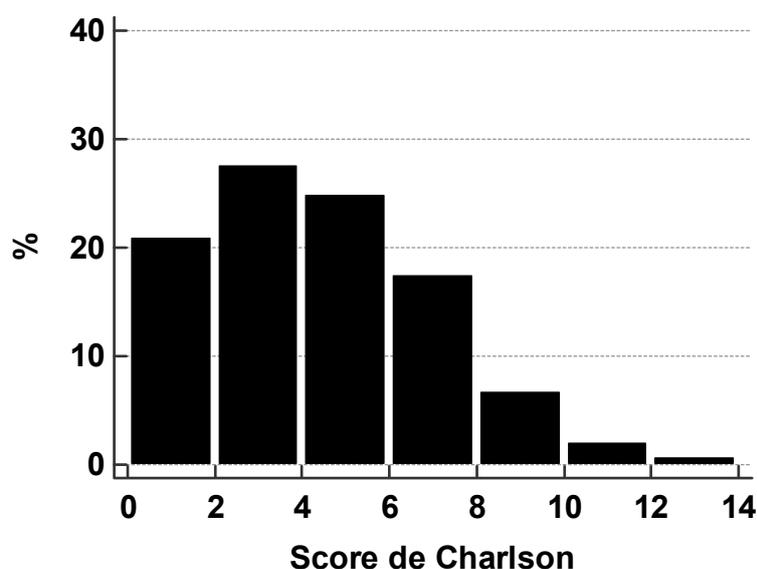
▪ Habitus & autres comorbidités :

Dix-huit patients (12%) présentaient un tabagisme actif, et 9 (6,0%) un mésusage éthylique chronique. D'autres comorbidités étaient relevées : une insuffisance rénale chronique (n=10 / 6,7%), dont 2 patients en traitement de suppléance par dialyse.

Au total, 22 patients (14,8%) ne présentaient aucune comorbidité, 107 (71,8%) présentaient entre 1 et 4 comorbidités (13,4%), et 20 patients présentaient plus de 4 comorbidités. Le score de Charlson médian était de 4, IQR 25-75 [2-6]. La figure 13 schématise la répartition du score de Charlson dans la population.

Figure 13 :

Répartition du score de Charlson dans la population :



- Symptômes :

Les patients rapportaient : une fièvre supérieure à 38,5°C (81,9%, n=122), une toux (73,8%, n=110), une dyspnée (70,5%, n=105), une diarrhée (24,8%, n=37), des expectorations (12,8%, n=19), une anosmie ou une agueusie (11,4%, n=17), et une éruption cutanée retenue comme satellite de l'infection à COVID-19 (1,3%, n=2).

- Durée des symptômes :

Pour 18 patients, l'information n'était pas retrouvée dans le dossier médical, et pour 5 patients, le diagnostic de PNP-COVID-19 nosocomial était retenu. Pour les autres 126 patients, la durée médiane des symptômes avant hospitalisation était de 6 jours, IQR 25-75 [3-9] (Figure 14 ci-dessous). Les patients âgés de plus de 65 ans présentaient une durée des symptômes plus courte avant hospitalisation que le reste de la population (7 jours IQR 25-75 [6-8] contre 5 jours IQR 25-75 [4-6], p=0,005).

Les patients qui développaient une forme critique au cours de leur hospitalisation et bénéficiaient d'une oxygénothérapie nasale à haut débit ou d'une intubation pour ventilation mécanique présentaient une durée des symptômes avant hospitalisation plus longue (8 jours IQR 25-75 [5-9] contre 5,5 jours IQR 25-75 [4-6], p=0,0042), mais cette différence n'était plus retrouvée si l'on comparait la durée des symptômes entre les sujets critiques et sévères.

- Traitement préhospitalier :

Trente-neuf patients (26,2%) avaient reçu un traitement en ambulatoire : une antibiothérapie (n=36, 92,3%) ; une corticothérapie (n=4 / 10,3%) ; une association parmi azithromycine / hydroxychloroquine / chloroquine (n=4 / 10,3%) ; des AINS (n=3 / 7,7%).

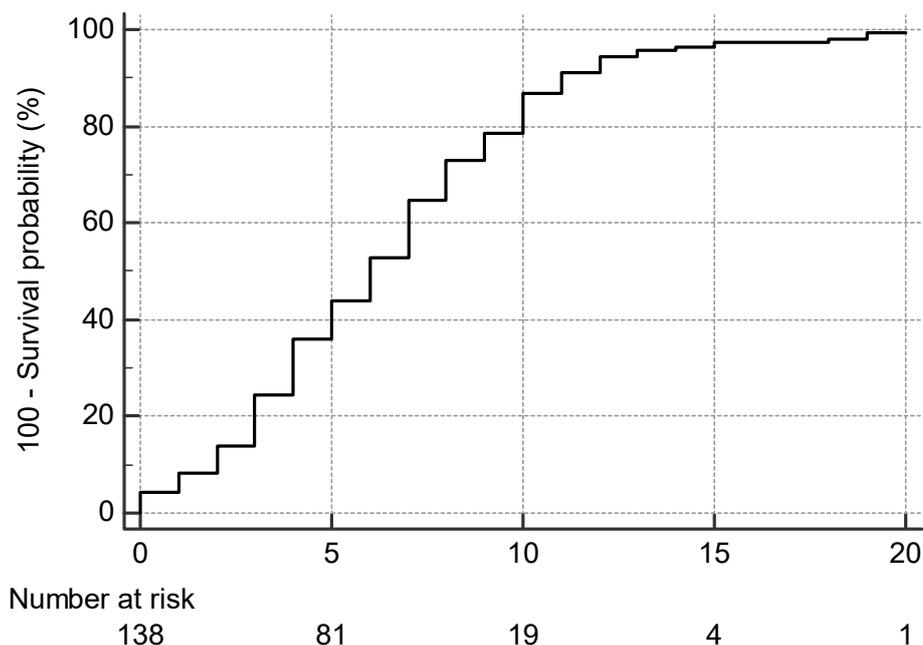
- Evaluation clinique à l'admission :

L'examen clinique à l'admission rapportait : une température de 37,9°C, IQR 25-75 [37,6-38,1], une fréquence cardiaque de 90 bpm IQR 25-75 [74-101], une fréquence respiratoire à 24 cycles par minutes IQR 25-75 [20-30], une pression artérielle systolique à 136 mmHg, IQR 25-75 [119-149]. Le score qSOFA médian était de 1 IQR 25-75 [0-1].

- Examens de radiologie :

Les examens suivants étaient réalisés : une radiographie thoracique (n=68 / 45,7%), qui montrait des opacités interstitielles chez 60 patients (88,2%) ; un scanner thoracique (n=124 / 83,2%), qui montrait par ordre de fréquence les lésions suivantes : des lésions de verre dépoli (n=122 / 97,6%) ; des condensations en bande (n=91 / 72,8%) ; des lésions de crazy paving (n=66 / 52,8%) ; des adénomégalies médiastinales (n=44 / 35,2%) ; des foyers de pneumopathie organisée (n=24 / 19,0%). L'analyse de la surface atteinte du parenchyme pulmonaire montrait par ordre de sévérité : une atteinte nulle (n=10 / 8,1%) ; minimale (n=40 / 32,2%) ; modérée (n=30 / 24,2%) ; sévère (n=36 / 29,0%) ; critique (n=8 / 6,5%). Une embolie pulmonaire était mise en évidence chez 10,4% des patients (n=13). La figure 15 schématise la répartition de l'atteinte scanographique dans la population.

Figure 14 :
Délai d'hospitalisation à partir du premier jour des symptômes :



- Données de numération de formule sanguine :

La numération de formule sanguine montrait : des leucocytes à 6,56 G/l [5,0-9,0], des polynucléaires neutrophiles à 4,8 G/l [3,5-7,4], des lymphocytes à 0,79 G/l [0,5-1,1], des plaquettes à 191 G/l [148-257], soit un NLR médian à 6,3, IQR 25-75 [4,0-10,3] et un SII médian à 1298,4 [678-2472].

- Marqueurs d'inflammation systémique biologiques :

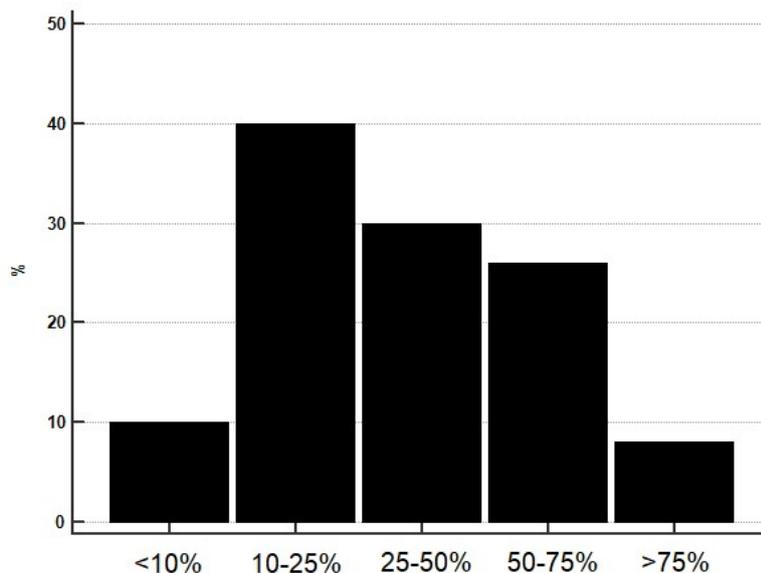
La CRP était à 83 mg/L [46-171], la PCT à 0,2 ng/ml [0,1-0,8], la ferritine à 1023 ng/ml [570-2420], le fibrinogène à 6,0 g/l [4,4-7,4].

- Bilan d'hémostase :

Le bilan hépatique montrait : ALAT à 45 UI/l [25-75] ; ASAT à 39 UI/l [25-60]. Selon la définition retenue d'une atteinte hépatique à savoir des taux d'ALAT ou d'ASAT supérieures à deux fois la limite supérieure de la normale du laboratoire (ULN), 35,7% des patients (n=40) présentaient une atteinte hépatique.

Figure 15 :

Répartition de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire :



- Autres paramètres biologiques :

Le LDH était à 347 UI/l [253-425]. Chez les patients ne recevant pas de traitements modifiant les examens d'hémostase, le taux de prothrombine était à 88% IQR 25-75 [78-100], et le temps de céphaline activé à 36 secondes IQR 25-75 [33-36].

- Formes cliniques de COVID-19 :

- Manifestations pulmonaires : Pneumopathie à COVID-19 :

Du fait de la nature de cette étude, 100% des patients (n=149) présentaient une PNP-COVID-19. Au cours des 24h suivant l'admission à l'hôpital, la répartition de la sévérité était la suivante : forme sévère (n=112 / 75,2%) ; forme critique (n=37 / 24,8%). A la sortie de l'hôpital ou au décès, la répartition était la suivante : forme sévère : (n=73 / 48,9%) ; forme critique (n=76 / 51,1%). (Figure 16)

Chez 114 patients (76, %), une gazométrie artérielle était réalisée, qui montrait : PaO₂ médiane à 73,1 mmHg, IQR 25-75 [62,3-90,0] ; rapport PaO₂ sur FiO₂ médian estimé à 253, IQR 25-75 [174-340] ; PaCO₂ médiane à 34,5 mmHg IQR 25-75 [30,9-37,1] ; pH médian à 7,46, IQR 25-75 [7,43-7,48]. La PaO₂ était inférieure à 80 mmHg chez 73 patients (64,0%), témoignant d'une hypoxémie.

- Traitement de l'insuffisance respiratoire aiguë :

Parmi les 76 patients présentant une forme critique au cours de l'hospitalisation, 55 ont reçu un support ventilatoire : ONHD (n=7 / 12,7%) ; intubation orotrachéale pour ventilation mécanique (n=48 / 87,3%). Parmi ces 48 patients, 28 seulement répondaient aux critères de Berlin 2012 pour les qualifier de SDRA, avec 5 cas de SDRA léger, 9 cas de SDRA modéré, et 14 cas de SDRA sévère.

- Manifestations thrombotiques :

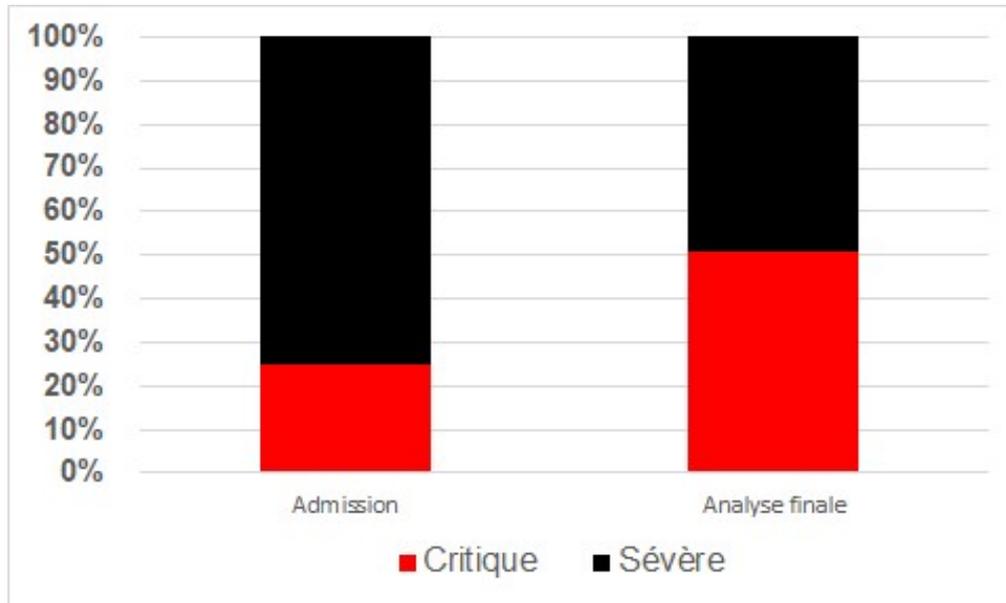
On relevait les évènements suivants : MTEV (n=18 / 12%) dont 8 EP et 12 TVP. Les patients avec une MTEV étaient plus âgés (72 ans contre 58 ans, p=0,0058), les patients avec une EP présentaient plus souvent une forme critique (19,7% contre 6,8%, p=0,02) les patients avec une TVP étaient plus souvent sous ventilation mécanique (20,8% contre 2,0%, p=0,0002). Les DDimères à J1 étaient plus élevés chez les patients qui présentaient une MTEV au cours de leur hospitalisation (4819 µg/ml contre 1952 µg/ml, p=0,049) dont une TVP (6935 µg/ml contre 1934 µg/ml, p=0,0088), mais la différence n'était pas significative pour le diagnostic d'EP.

On observait une augmentation de l'incidence des TVP à 70% chez les patients pris en charge en réanimation sur le site de Saint-Lô, qui pratiquait un dépistage

systematique à J3 et J10 de prise en charge par un échodoppler veineux des membres inférieurs par un opérateur expérimenté (Test du Khi², p<0,05).

Figure 16 :

Répartition des patients à leur admission et à leur sortie de l'hôpital :



▪ Manifestations hématologiques :

Les anomalies de la numération formule sanguine étaient : une thrombopénie < 150 G/l (n=37 / 25,2%) ; une lymphopénie < 1 G/l (n=99 / 68,3%). Les patients présentant une lymphopénie < 1 G/l présentaient une CRP à J1 plus élevée (128,1 mg/l contre 91,8 mg/l, Test T de Student, p=0,016).

Un patient a présenté un tableau compatible avec un syndrome d'activation lymphohistiocytaire (SALH) avec H-Score calculé à 219, soit une probabilité de 96%. Un myélogramme n'a pas été réalisé chez ce patient.

▪ Manifestation cardiovasculaires :

Le dosage et le suivi de la troponine était réalisé chez 38 patients (25,5%), qui mettait en évidence un dosage > ULN dans 44,7% des cas (n=17). Ces patients étaient plus âgés (78,5 ans contre 63,0 ans, p=0,021), avaient un NLR plus élevé à J1 (15,0 contre 9,96, p=0,21). La troponinémie n'était pas associée à un surrisque de décès ou de

développer une forme critique dans notre étude. La prévalence des comorbidités cardiovasculaires dont une cardiopathie ischémique était similaire dans ces groupes. Chez 3 patients (2,0%), le diagnostic de myocardite COVID-19 a été retenu, sur l'association des éléments suivants : (1) ECG compatible, (2) élévation de la troponine. Ces trois patients présentaient une hypertension artérielle traitée par IEC ou ARA2, et deux patients ont présenté un tableau de choc cardiogénique, dont une patiente est décédée. Ces patients présentaient des marqueurs d'inflammation plus élevés que le reste de la population à l'admission (NLR J1 médian 34,3 contre 6,1, $p=0,0204$).

- Evolution au cours de l'hospitalisation :

La durée médiane des symptômes avant hospitalisation était de 6 jours, IQR 25-75 [3-9], et la durée médiane d'hospitalisation était de 13 jours, IQR 25-75 [8-22].

- En réanimation et soins intensifs :

La durée d'hospitalisation était prolongée chez les patients critiques (16,5 jours contre 12,5 jours, $p=0,0003$). Chez les 55 patients admis en réanimation, la durée de séjour était de 24 jours IQR 25-75 [21-27], et chez les 48 patients intubés pour ventilation mécanique, de 26 jours IQR 25-75 [20-36], pour une durée de ventilation mécanique médiane de 14 jours IQR 25-75 [9-23]. Sept patients ont bénéficié d'un traitement par oxygénothérapie nasale à haut débit, permettant chez 5 patients de surseoir à l'intubation orotrachéale pour ventilation mécanique. Deux patients qui présentaient une néoplasie solide n'ont pas été pris en charge en réanimation.

Quinze patients sont décédés en réanimation (27,2%). Les patients décédés en réanimation étaient plus âgés (74 ans contre 66, $p=0,004$), ils étaient plus souvent diabétiques (40% contre 12,5%, $p=0,024$), leur score de Charlson médian était plus élevé (5 contre 3, $p=0,0004$), avaient un score SAPS2 à l'entrée en réanimation plus élevé (40 contre 33, $p=0,039$), présentaient plus souvent des lésions de foyers de pneumopathie au TDM (38,5% contre 8,3%, $p=0,022$), sans qu'ils ne présentent plus souvent une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique au cours de leur séjour (46,2% contre 30,1%, $p=0,72$). Les patients décédés en réanimation avaient tendance à être plus lymphopéniques (0,65 G/l contre 0,84 G/l, $p=0,08$), et avaient tendance à avoir une PCT plus élevée (0,92 ng/ml contre 0,29 ng/ml, $p=0,07$). Les

patients décédés avaient fait plus souvent l'objet de limitations thérapeutiques (86,7% contre 0%, $p < 0,0001$). Les caractéristiques des patients décédés ou non en réanimation sont résumées dans le Tableau 8.

- En hospitalisation conventionnelle :

Parmi les 26 patients de forme critique non admis en unité de réanimation ou de soins intensifs, un seul patient était survivant à J30, mais décédé à J90. Le motif d'appel de la réanimation était dans 100% des cas une détresse respiratoire aiguë. A l'analyse à J30, 23,5% des patients étaient décédés ($n=35$), et à l'analyse à J90, 24,2% ($n=36$). Les patients présentant une forme sévère étaient hospitalisés 10 jours, IQR 25-75 [8-12].

Les patients décédés qui n'avaient pas été pris en charge en réanimation étaient plus âgés que les patients décédés après leur admission en réanimation (âge médian 85 ans IQR 25-75 [75-88] contre 75 ans IQR 25-75 [67-80], $p=0,0088$), et ils avaient tendance à présenter plus de comorbidités néoplasiques (40% contre 20%, $p=0,089$). Les caractéristiques des patients décédés selon leur admission ou non en réanimation sont résumées dans le Tableau 7.

La figure 17 représente schématiquement le séjour des patients hospitalisés pour pneumopathie à COVID-19.

o Traitements administrés aux patients :

▪ Antibiothérapie :

Parmi les 149 patients, 89,3% ($n=133$) recevaient une antibiothérapie probabiliste à leur admission : une C3G ($n=92 / 69,2\%$) ; l'association amoxicilline-clavulanate ($n=48 / 51,8\%$) ; associés à de la spiramycine ($n=69 / 51,8\%$). Huit patients étaient traités par pipéracilline-tazobactam dans un contexte nosocomial ou sévère, un patient était traité par Ciprofloxacine devant un antécédent d'œdème de Quincke à l'amoxicilline.

▪ Traitement immunomodulateurs :

Chez 34,9% des patients ($n=52$), un traitement à visée immunomodulatrice était administré : hydroxychloroquine ($n=43 / 82,7\%$) ; association hydroxychloroquine-azithromycine ($n=5 / 6,0\%$) ; anakinra, ($n=6 / 11,53\%$, déjà rapporté dans un autre

travail (86)) ; corticothérapie systémique (n=5 / 3,36%, dont 2 patients sous ECMO, déjà rapporté dans un autre travail (87)) association lopinavir-ritonavir (n=4 / 7,7%).

Cinq patients sous hydroxychloroquine ont présenté un effet secondaire motivant l'arrêt du traitement : allongement du QTc (n=5 / 100%) ; cytolyse hépatique > 3 ULN (n=4 / 80%).

Tableau 6 :

Comparaison entre les patients décédés en réanimation et sortis vivants de soins intensifs :

	Sortis vivants de soins intensifs n=40	Décédés en soins intensifs : n=15	p
Âge (ans)	66 [53-70]	74 [67-80]	0,004
Sexe masculin	13 (32,5)	7 (46,7)	0,33
IMC (kg/m²)	29 [24,8-36,6]	29,2 [26,1-30,8]	0,65
LATA	0 (0)	13 (86,7)	<0,0001
Comorbidités :			
- HTA	17 (42,5)	8 (53,3)	0,47
- Diabète sucré	5 (12,5)	6 (40)	0,024
- Néoplasie	2 (5,0)	3 (20)	0,11
- Score de Charlson	2 [1-3]	5 [3-7]	0,0004
Maladie COVID-19 :			
- Score qSOFA J1	1 [0-1]	1 [1-1]	0,37
- Score SAPS2 J1	33 [27-39]	40 [33-50]	0,039
- MTEV	13 (32,5)	3 (20)	0,36
- SDRA (Berlin 2012)	11 (27,5)	7 (46,7)	0,70
- Bactériémie	7 (20)	3 (20)	1
- PAVM	11 (30,1)	6 (46,2)	0,31
Scanner thoracique :			
- Images de foyer	3 (8,3)	5 (88,5)	0,022
- Atteinte sévère	19 (47,5)	8 (53,3)	0,70

Examens biologiques :			
- Leucocytes J1 (G/l)	7,01 [5,73-9,97]	6,37 [4,77-10,28]	0,50
- PNN J1 (G/l)	5,93 [4,46-8,57]	4,85 [3,66-8,91]	0,52
- Lymphocytes J1 (G/l)	0,84 [0,64-1,19]	0,65 [0,38-1,09]	0,08
- NLR J1	8,18 [4,42-11,76]	8,975 [5,15-13,41]	0,35
- NLR J3	8,37 [6,81-11,24]	11,70 [7,03-16,73]	0,20
- NLR J3 > NLR J1	17 (48,6)	9 (64,3)	0,32
- SII J1	1822 [714-2904]	1333 [1112-4621]	0,49
- PCT J1 (ng/ml)	0,29 [0,10-0,46]	0,92 [0,36-1,69]	0,07

Les données quantitatives sont exprimées en effectif et en pourcentages. Les données qualitatives sont exprimées en médiane et intervalle de confiance au 25^{ème} et 75^{ème} interquartile. LATA : Limitation ou arrêt des thérapeutiques actives.

- Supports d'organes :

Parmi les 48 patients intubés, le recours aux curares a été réalisé chez 93,8% (n=45), le recours au monoxyde d'azote inhalé a été réalisé chez 16,7% (n=8), le recours à une épuration extra-rénale chez 12,5% (n=6). Trois patients ont bénéficié d'une *extracorporeal membrane oxygenation* (ECMO) veino-veineuse pour un SDRA sévère, avec les issues suivantes : 1 patient décédé d'un hémothorax massif secondaire à une pneumonie nécrosante, déjà rapporté dans un autre travail (88), 2 patients sevrés de l'ECMO et sortis vivants de l'hôpital avec 1 patient présentant une complication à type d'AVC hémorragique secondaire à l'anticoagulation systémique nécessaire dans le contexte de l'ECMO.

Tableau 7 :
Comparaison entre les patients décédés, selon leur prise en charge ou non en soins intensifs :

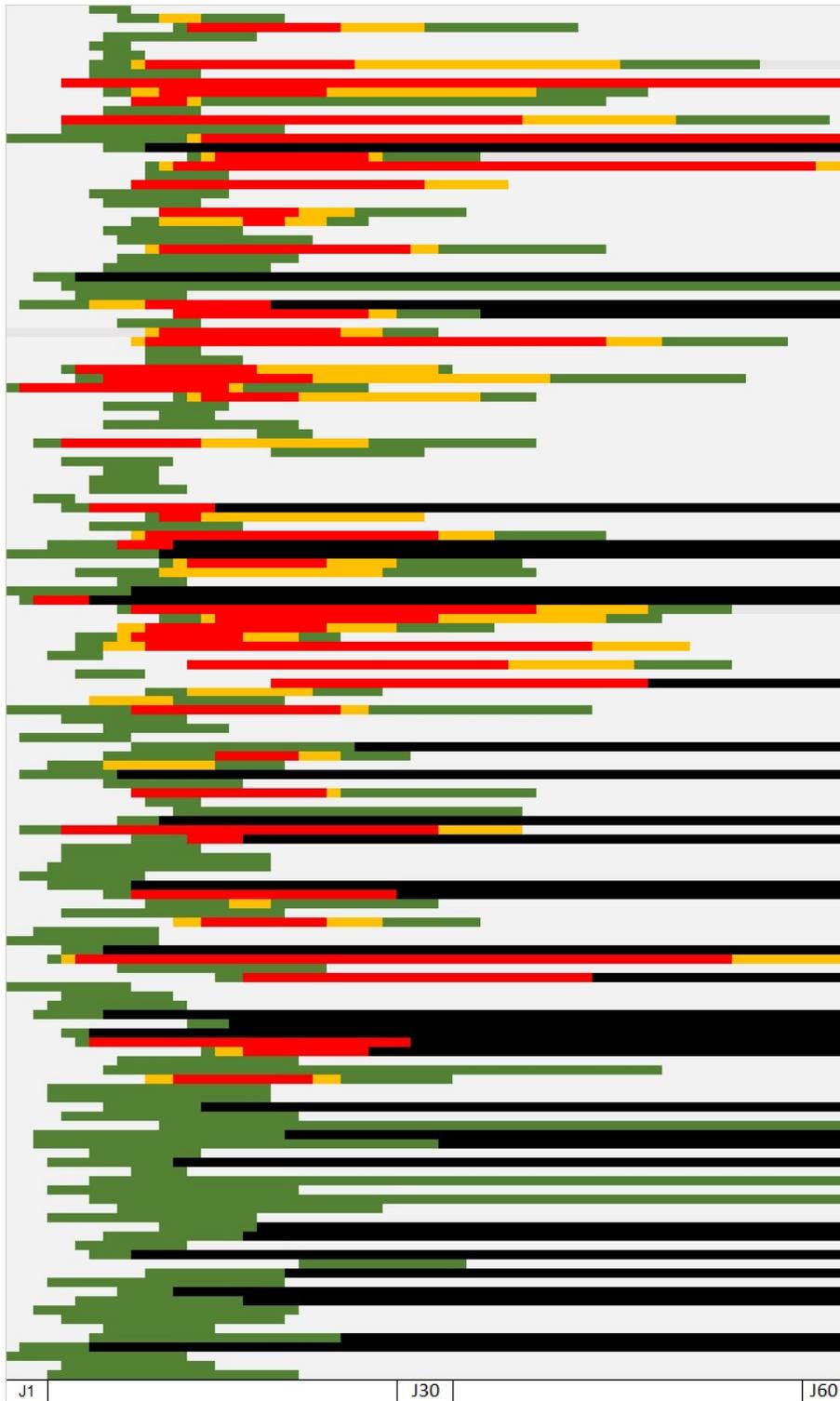
	Non admis en soins intensifs n=20	Admis en soins intensifs n=15	p
Âge (ans)	85 [75-88]	74 [67-80]	0,0088
IMC (kg/m²)	26 [23-30]	29 [26-31]	0,50
Sexe masculin	8 (40)	7 (46,7)	0,69
<u>Comorbidités :</u>			
- HTA	16 (80)	8 (53,3)	0,14
- Diabète sucré	8 (40)	6 (40)	1
- Obésité	7 (35)	6 (40)	0,76
- Comorbidité néoplasique	8 (40)	3 (20)	0,089
- Score de Charlson	7 [5-8]	5 [3-7]	0,109
<u>Pneumopathie à SARS-CoV-2 :</u>			
- Atteinte sévère scanner	11 (55)	8 (53,3)	0,92
- MTEV	1 (5)	3 (20)	0,29
<u>Examens biologiques à J1 :</u>			
- Lymphocytes (G/l)	0,67 [0,44-0,98]	0,65 [0,38-1,09]	0,87
- Neutrophiles (G/l)	4,7 [3,3-9,7]	4,65 [3,67-8,92]	0,75
- NLR	7,52 [3,39-14,8]	8,98 [5,16-13,41]	0,51
- SII	1646 [331-4697]	1333 [1112-4621]	0,56
- CRP (mg/l)	101 [51-190]	119 [43-265]	0,43
- LDH (UI/l)	577 [373-781]	409 [289-519]	0,29
- DDimères (ng/ml)	1570 [647-9175]	1610 [935-3212]	0,39
- Albumine (g/l)	34 [28-38]	34 [29-37]	0,74

Les données quantitatives sont exprimées en effectif et en pourcentages. Les données qualitatives sont exprimées en médiane et intervalle de confiance au 25^{ème} et 75^{ème} interquartile.

Figure 17 :

Représentation schématique du séjour des 149 patients hospitalisé pour pneumopathie à COVID-19 :

(Patients classés par ordre d'âge croissant)



Légende :

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  Phase symptomatique |  Hospitalisation réanimation
Ventilation mécanique |
|  Hospitalisation conventionnelle |  Patient décédé |
|  Hospitalisation soins intensifs | |

Analyse pour l'objectif principal : étude de la dynamique du NLR à la phase initiale de l'hospitalisation comme facteur prédictif de transition d'une forme sévère à une forme critique :

Parmi les 149 patients, 37 patients présentaient une forme critique de pneumopathie à COVID-19 à l'issue des 24 premières heures de prise en charge, ils étaient donc exclus. Le choix du délai de 24 heures a été effectué par défaut par la nature rétrospective de l'étude, avec une analyse du NLR à J1 et J3.

Deux groupes étaient donc définis : un groupe de patients présentant une forme sévère ne progressant pas vers une forme critique (A) et un groupe de patients présentant une forme sévère progressant vers une forme critique après 24h d'hospitalisation (B). Au total, 112 patients étaient considérés pour l'analyse, 73 dans le groupe A, 39 dans le groupe B.

En analyse univariée, les valeurs de NLR à J1 et J3 ne différaient pas entre les groupes, malgré une tendance pour le NLR à J3. En revanche, un rapport NLR J1 / NLR J3 supérieur à 1 était associé à une progression vers une forme critique avec un NLR J1 > NLR J3. (Figure 18).

- NLR J1 : 5,47 dans le groupe A contre 6,53 dans le groupe B, p=0,33
- NLR J3 : 4,5 dans le groupe A contre 7,9 dans le groupe B, p=0,09
- NLR J3 > J1 : 67,7% (B) contre 27,3% (A), p=0,00245

On procédait ensuite à une analyse univariée, ou l'on mettait en évidence une différence significative entre les groupes A et B sur les éléments suivants :

Obésité : Les patients du groupe B présentaient plus souvent une obésité (46,2% contre 26%, p=0,03).

Comorbidités cardiovasculaires : Les patients du groupe B présentaient plus souvent un diabète sucré (33,3% contre 16,4%, p=0,04).

Comorbidités néoplasiques : Les patients du groupe B présentaient plus souvent une néoplasie solide (23,1% contre 8,2%, p=0,03), une néoplasie oncohématologique (7,7% contre 0%, p=0,04). Les patients du groupe B

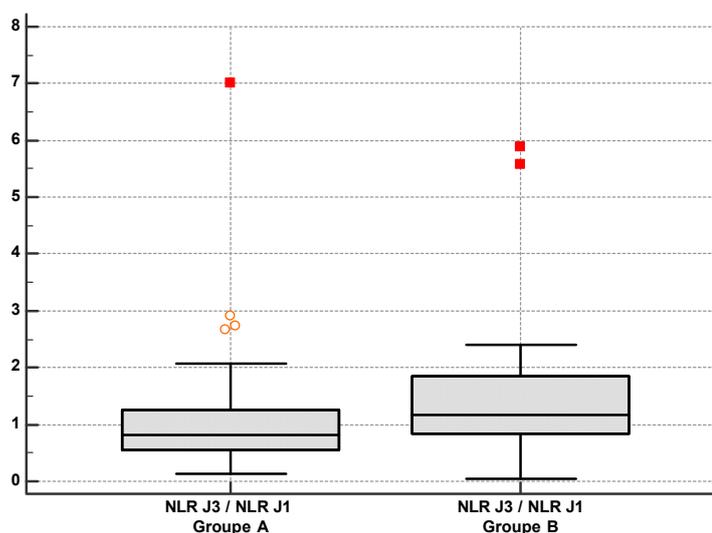
présentaient de manière générale plus souvent une néoplasie tout confondu (30,8% contre 8,2%, $p=0,002$).

Niveau de comorbidité : Les patients du groupe B présentaient un score de Charlson plus élevé (5 contre 4, $p=0,005$), et plus de patients du groupe B présentaient un score de Charlson supérieur à 4 (64,1% contre 39,7%, $p=0,017$).

Pneumopathie à SARS-CoV-2 nosocomiale : Les patients du groupe B présentaient plus souvent une COVID-19 nosocomiale (10,3% contre 1,4%, $p=0,017$).

Symptômes : Les patients du groupe A présentaient plus fréquemment des céphalées (12,4% contre 0%, $p=0,025$).

Figure 18 :
Rapport NLR J3 / NLR J1 en fonction du groupe de patients :



Scores de gravité : Les patients du groupe B présentaient un score qSOFA plus élevé (1, IQR 25-75 [0-1] contre 1, IQR 25-75 [0-1], $p=0,019$), et présentaient un score SOFA plus élevé (4 IQR 25-75 [2-6] contre 2 IQR 25-75 [1-2], $p<0,0001$).

Scanner thoracique : Les patients du groupe B présentaient des atteintes plus étendues, avec plus d'atteintes sévères (51,5% contre 10%, $p<0,001$) et plus d'atteintes critiques (12% contre 0%, $p=0,014$).

Examens biologiques : Les patients du groupe B présentaient plus souvent :

- Une CRP plus grande à J3 (146 mg/l contre 83 mg/l, $p=0,001$). En analyse de courbe ROC, la valeur seuil retenue était 85 mg/l ($p=0,001$).
- Une PCT plus grande à J1 (0,92 ng/ml contre 0,10 ng/ml, $p=0,029$).

On procédait à une analyse multivariée par un modèle de régression logistique pas à pas, en incluant les variables suivantes : NLR J3 > NLR J1, PNP-COVID19 nosocomiale, score SOFA J1 > 2, CRP J3 > 85 mg/l, atteinte sévère scanographique, présence d'un diabète, d'une obésité, d'une néoplasie.

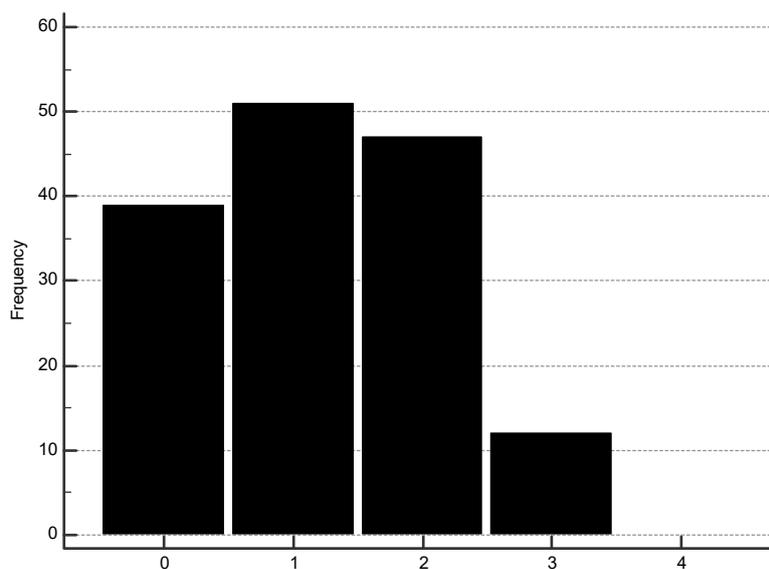
Les variables suivantes revenaient significatives :

- Facteurs protecteurs :
 - o CRP inférieure à 83 mg/l : OR 0,2 IC 95% (0,05-0,79) $p=0,00224$
- Facteurs de risque :
 - o SOFA J1>2 : OR 5,1 IC 95% (1,6-16,2) $p=0,0059$
 - o Atteinte sévère scanographique : OR 6,1 IC 95% (1,34-27,8) $p=0,0192$

Un score de risque de transition d'une forme sévère à une forme critique a ensuite été développé, en pondérant les facteurs de risques mis en évidence en analyse multivariée d'un facteur 1. Ce score était nommé « Score transition critique ».

Figure 19 :

Distribution du « Score transition critique » parmi la population :

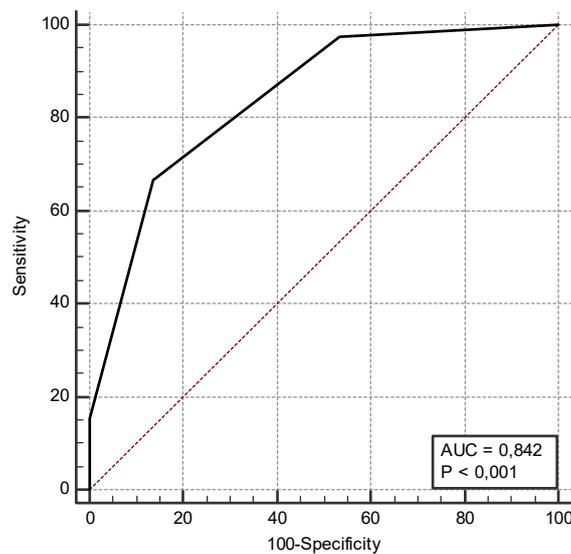


Un test de Kolmogorov-Smirnov montrait que la distribution du score était normale au sein de la population ($p < 0,0001$). En utilisant ce score comme outil diagnostique à l'aide d'une courbe ROC, on obtenait le tracé représenté figure 20. L'AUC était de 0,842 ($p < 0,0001$).

Au vu d'une bonne sensibilité et spécificité du « Score transition critique », nous avons réalisé une analyse de survie en définissant trois groupes, un groupe risque haut avec un score de 2 ou 3, un groupe risque intermédiaire avec un score de 1, et un groupe risque bas avec un score de 0. Nous avons procédé au tracé des courbes de Kaplan-Meier (Figure 21). Le test du Log-Rank était significatif à $p < 0,0001$.

On constatait moins de 30% de patients n'ayant pas progressé à J30 vers une forme critique dans le groupe haut risque, 70% dans le groupe risque intermédiaire, et plus de 95% dans le groupe bas risque.

Figure 20 :
Courbe ROC « Score transition critique » :



CRITERE	SENSIBILITE	95% CI	SPECIFICITE	95% CI	+LR	-LR
≥0	100,00	91,0 - 100,0	0,00	0,0 - 4,9	1,00	
>0	97,44	86,5 - 99,9	46,58	34,8 - 58,6	1,82	0,055
>1	66,67	49,8 - 80,9	86,30	76,2 - 93,2	4,87	0,39
>2	15,38	5,9 - 30,5	100,00	95,1 - 100,0		0,85
>3	0,00	0,0 - 9,0	100,00	95,1 - 100,0		1,00

Pour compléter l'analyse de la dynamique du NLR entre J1 et J3 entre le groupe A et le groupe B, une ANOVA à deux facteurs sur mesures répétées a été effectuée pour

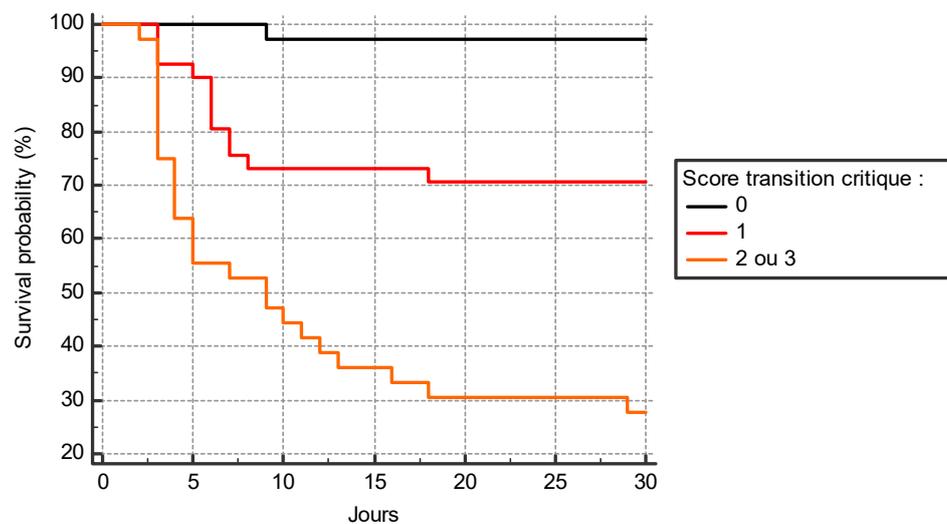
évaluer le rapport entre l'évolution du NLR à J1 et J3 et la transition vers une forme critique. Il y avait une interaction statistiquement significative entre le NLR à J1 et J3 sur la transition vers une forme critique $F=5,5$, $p=0,022$. (Figure 22). L'analyse était significative en incluant comme en excluant les valeurs extrêmes détectées par un test de Tukey. Par souci de visibilité et de compréhension du graphique, cette figure n'inclut pas les variables extrêmes.

Le tableau 8 résume les éléments positifs en analyse univariée et multivariée à $p<0,05$ pour le risque de transition d'une forme sévère à une forme critique après 48h d'hospitalisation.

Le résumé de l'analyse univariée est disponible à l'Annexe 6.

Figure 21 :

Courbe de survie de Kaplan-Meier de transition en forme critique en fonction du score :

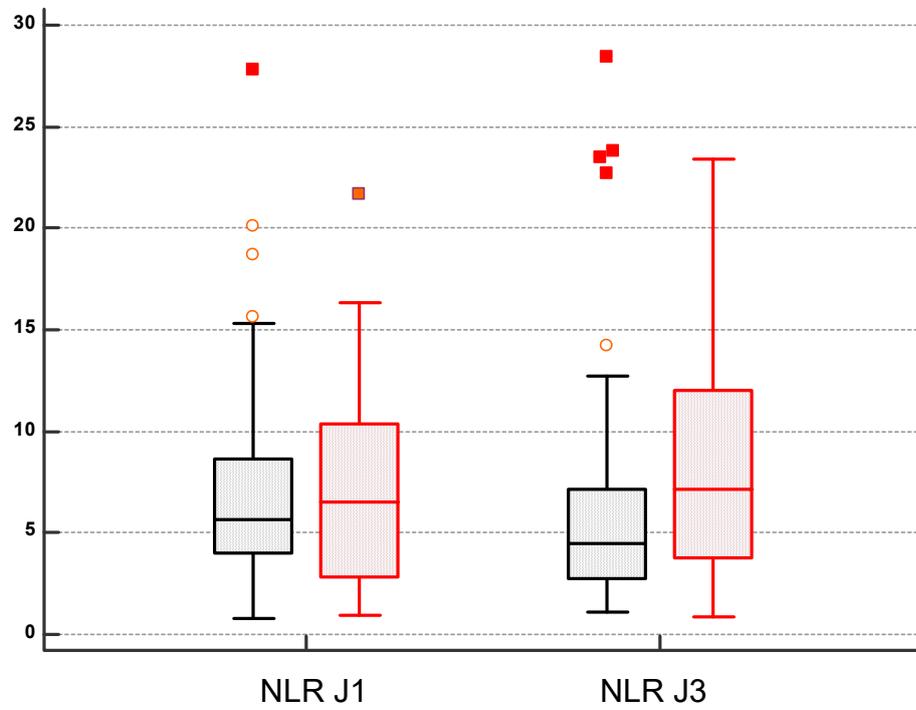


Population à risque :

Group: 0	35	35	34	34	34	34	34
Group: 1	41	37	30	30	29	29	29
Group: 2 ou 3	36	20	16	13	11	11	10

Figure 22 :

NLR à J1 et J3 chez les patients ne présentant pas de forme critique précoce :



Légende : en noir, les patients du groupe A, en rouge, les patients du groupe B.

Tableau 8 :

Eléments positifs en analyse univariée et multivariée pour le risque de transition d'une forme sévère à une forme critique :

Transition forme critique	Non (A)	Oui (B)	Univarié	Multivarié	OR IC 95%
Obésité	26%	46%	0,03	-	-
Diabète sucré	16%	33%	0,04	-	-
Néoplasie solide	8,2%	23%	0,03	-	-
Néoplasie solide méta	2,7%	12,8%	0,04	-	-
Pathologie oncohémato	0%	7,7%	0,04	-	-
Néoplasie tout confondu	8,2%	30,8%	0,002	-	-
Score de Charlson	4	5	0,005	-	-
Charlson >4	39,7%	64,1%	0,017	-	-
COVID nosocomial	1,4%	10,3%	0,049	-	-
Céphalées	12,4%	0%	0,025	-	-
Score qSOFA	1 [0-1]	1 [0-1]	0,019	-	-
Score SOFA	2 [1-2]	4 [2-6]	<0,0001	-	-
Score SOFA J1 > 2	21,9%	74,4%	<0,0001	0,0059	5,1 (1,6-16,2)
Atteinte sévère	10%	51,5%	<0,0001	0,0005	6,1 (1,3-27,8)
Atteinte critique	0%	12%	0,014	-	-
NLR J3 > NLR J1	43,1%	67,8%	0,02	-	-
CRP J3 (mg/l)	83	146	0,001	-	-
CRP J3 < 85 mg/l	48,1%	85,7%	0,001	0,024	0,2 (0,05-0,79)
PCT (ng/ml)	0,1	0,92	0,029	-	-

Analyse pour les objectifs secondaires :

Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque de décès à J30 :

Les 149 patients étaient séparés en deux groupes : les patients vivants à J90 ou sortis de l'hôpital en vie (A) et les patients décédés au cours de leur hospitalisation. (B).

En analyse univariée, on mettait en évidence une différence significative entre les groupes A et B sur les éléments suivants :

Âge : Les patients du groupe B étaient plus âgés (âge médiane 80 ans contre 69 ans, $p=0,0004$). En analyse de courbe ROC, la valeur seuil retenue était 66 ans. ($p=0,0005$).

Comorbidités cardiovasculaires : Les patients du groupe B présentaient plus souvent une HTA (68,6% contre 48,2%, $p=0,036$), une AOMI (22,9% contre 3,5%, $p=0,0011$), un diabète sucré (40% contre 14,9%, $p=0,0014$), à fortiori un diabète compliqué (8,6% contre 1%, $p=0,04$). Les patients du groupe B présentaient de manière générale plus de comorbidités cardiovasculaire (85,7%, contre 61%, $p=0,007$).

Comorbidité néoplasiques : Les patients du groupe B présentaient plus souvent une néoplasie solide (31,4% contre 7,9%, $p=0,001$), une néoplasie solide métastatique (14,3% contre 3,5%, $p=0,033$) ou une néoplasie toute origine confondue (37,1% contre 8,8%, $p=0,0001$).

Niveau de comorbidité : Les patients du groupe B présentaient un score de Charlson plus élevé (6 contre 3). En analyse de courbe ROC, la valeur seuil retenue était 4 ($p<0,0001$).

Symptômes : Les patient du groupe A présentaient plus souvent une toux (78,9% contre 57,1,1%, $p=0,01$).

Scores de gravité : Les patient du groupe B présentaient un score SOFA plus élevé à l'admission (4, IQR 25-75 [3-6] contre 2, IQR 25-75 [1-4], $p=0,0001$). En analyse de courbe ROC, la valeur seuil retenue était 2 ($p=0,0002$).

Gazométrie artérielle : Les patient du groupe B étaient plus hypoxémiques, indifféremment du mode d'oxygénation avec une PaO₂ plus basse (9,2 kPa contre 10,15 kPa), p=0,039.

Scanner thoracique : Les patients du groupe B présentaient des atteintes plus étendues, avec plus d'atteintes sévères (64,2% contre 25,7%), p=0,0002, et plus d'atteintes critiques (21,8% contre 2,1%), p=0,006.

Examens biologiques : Les patients du groupe B présentaient plus souvent :

- Un taux plus élevé de Leucocytes à J1 (6,93 contre 6,24, p=0,0272)
- Un NLR plus grand à J3 (10,0 contre 6,29, p=0,005). En analyse de courbe ROC, valeur seuil retenue était 8,53 (p=0,0023).
- Un NLR plus grand à J3 qu'à J1 (30% contre 14%, p=0,02)
- Une PCT plus élevée (1 ng/ml contre 0,1 ng/ml, p=0,0008)
- Un taux de LDH plus grand (416 UI/l contre 330 UI/l, p=0,003)
- Une albuminémie plus basse (34 g/l contre 36 g/l, p=0,046)

On procédait à une analyse multivariée par un modèle de régression logistique pas à pas, en incluant les variables suivantes : âge supérieur à 66 ans, NLR J3 > 8,53, NLR J3 > NLR J1, score SOFA supérieur à 2, atteinte sévère scanographique, présence d'un diabète, d'une HTA, d'une néoplasie, d'une AOMI.

Les variables suivantes revenaient significatives :

- Facteurs protecteurs :
 - o Âge inférieur à 66 ans : OR=0,091, IC 95% (0,01-0,47) p=0,004
- Facteurs de risque :
 - o Atteinte scanographique sévère : OR=6,9, IC 95% (2,4-20,75) p=0,0004
 - o Diabète : OR=3,9, IC 95% (1,28-11,9) p=0,016
 - o NLR J3 > 8,53 : OR=3,5, IC 95% (1,2-9,8) p=0,019

Un score de risque de décès à J30 ensuite été développé, en pondérant les facteurs de risques mis en évidence en analyse multivariée d'un facteur 1.

Un test de Kolmogorov-Smirnov montrait que la distribution du score était normale au sein de la population (p<0,0001). En utilisant ce score comme outil diagnostique à l'aide d'une courbe ROC, on obtenait le tracé suivant. L'AUC était de 0,805 (p<0,0001).

Figure 23 :

Distribution du score parmi la population :

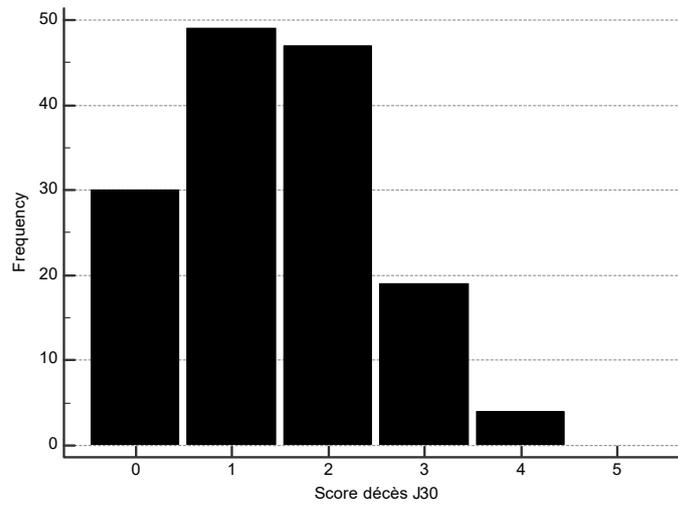
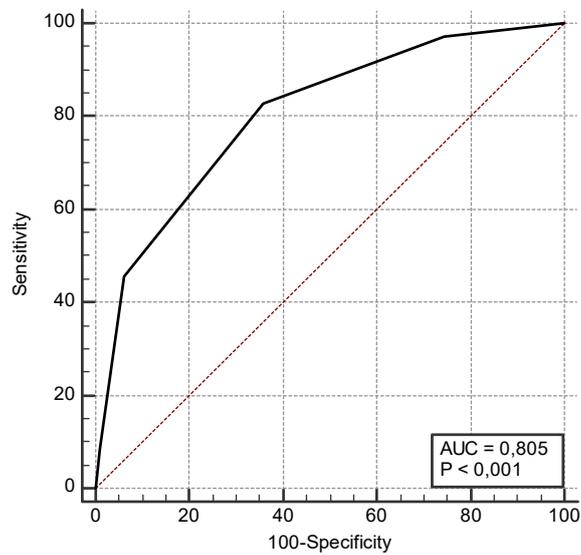


Figure 24 :

Courbe ROC « Score décès J30 » :



CRITERE	SENSIBILITE	95% CI	SPECIFICITE	95% CI	+LR	-LR
≥0	100,00	90,0 - 100,0	0,00	0,0 - 3,2	1,00	
>0	97,14	85,1 - 99,9	25,44	17,7 - 34,4	1,30	0,11
>1	82,86	66,4 - 93,4	64,04	54,5 - 72,8	2,30	0,27
>2	45,71	28,8 - 63,4	93,86	87,8 - 97,5	7,44	0,58
>3	8,57	1,8 - 23,1	99,12	95,2 - 100,0	9,77	0,92
>4	0,00	0,0 - 10,0	100,00	96,8 - 100,0		1,00

Au vu d'une bonne sensibilité et spécificité du « Score décès J30 », nous avons réalisé une analyse de survie en définissant trois groupes, un groupe risque haut avec un score de 3 ou 4, un groupe risque intermédiaire avec un score de 2, et un groupe risque bas avec un score de 0 ou 1. Nous avons procédé au tracé des courbes de Kaplan-Meier (Figure 25). Le test du Log-Rank était significatif à $p < 0,0001$.

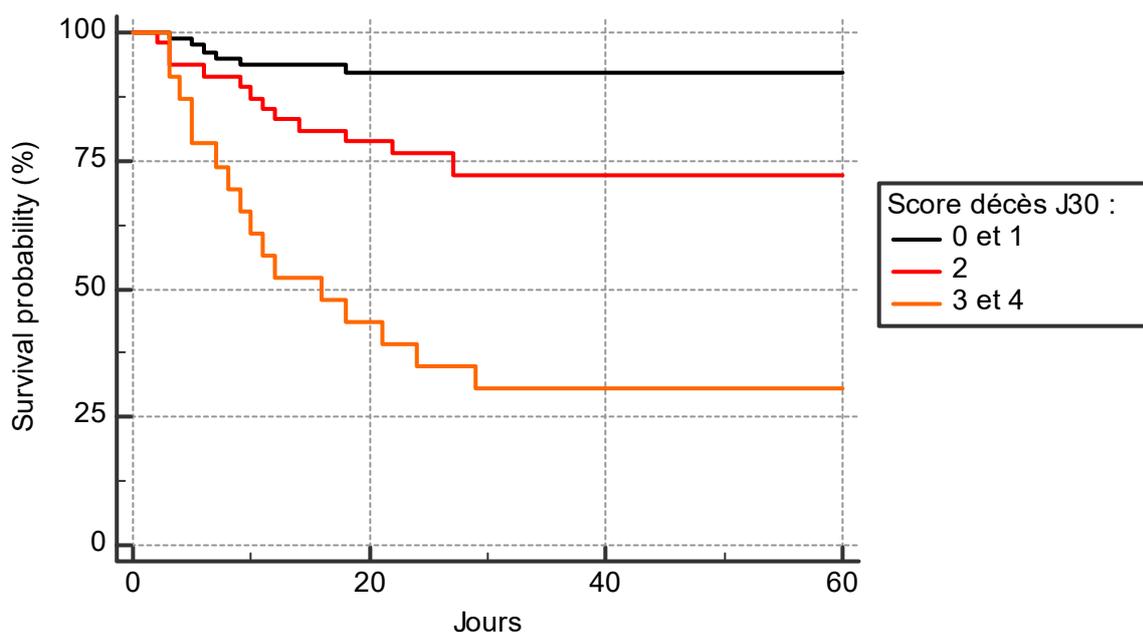
On constatait 25% de survivants à J30 dans le groupe haut risque, 75% dans le groupe risque intermédiaire, et plus de 90% dans le groupe bas risque.

Le tableau 9 résume les éléments positifs en analyse univariée et multivariée à $p < 0,05$ pour le risque de décès à J30.

Le détail de l'analyse univariée est disponible en Annexe 4.

Figure 25 :

Courbe de survie de Kaplan-Meier de décès en fonction du groupe de risque :



Population à risque :

Group: 0 et 1	79	72	72	72
Group: 2	47	37	34	34
Group: 3 et 4	23	10	7	7

Tableau 9 :Eléments positifs en analyse univariée et multivariée pour le risque de décès à J30 :

Décès à J30	Non (A)	Oui (B)	Univarié	Multivarié	OR IC 95%
Âge (ans)	69 [56-80]	80 [68-86]	0,0004	-	-
Âge < 66 ans	65%	36%	0,0005	0,004	0,09 (0,01-0,47)
HTA	48%	68%	0,036	-	-
AOMI	4%	23%	0,0011	-	-
Diabète sucré	15%	40%	0,0014	0,016	3,9 (1,3-11,9)
Comorbidité CV	61%	86%	0,007	-	-
Néoplasie solide	8%	31%	0,001	-	-
Métastatique	3%	14%	0,033	-	-
Néoplasie	9%	37%	0,0001	-	-
Score de Charlson	3	6	<0,0001	-	-
Score de Charlson > 4	32%	77%	<0,0001	-	-
Toux	79%	57%	0,01	-	-
Score SOFA	2	4	0,0001	-	-
Atteinte sévère	26%	64%	0,0002	0,0004	6,9 (2,4-20,75)
Atteinte critique	2%	22%	0,006	-	-
NLR J3	6,3	10,0	0,005	-	-
NLR J3 > 8,53	28%	58%	0,0023	0,019	3,5 (1,2-9,8)
NLR J3>NLR J1	14%	30%	0,02	-	-
PCT (ng/ml)	0,1	1	0,0008	-	-
LDH (UI/l)	330	416	0,03	-	-
Albumine (g/l)	36	34	0,046	-	-
PaO2 J1 (kPa)	10,15	9,2	0,039	-	-

Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque d'atteinte critique :

Les 149 patients étaient séparés en deux groupes : un groupe de patients présentant uniquement une forme sévère de pneumopathie à COVID-19 (A) et un groupe de patient présentant au cours de l'hospitalisation une forme critique de pneumopathie à COVID-19 (B).

En analyse univariée, on mettait en évidence une différence significative entre les groupes A et B sur les éléments suivants.

Morphologie : Les patients du groupe B étaient plus souvent obèses (42% contre 26%, $p=0,039$).

Comorbidités néoplasiques : Les patients du groupe B présentaient plus souvent une néoplasie (22% contre 8%, $p=0,017$).

Habitus : Les patients du groupe B présentaient plus souvent un mésusage alcoolique (10,5% contre 1,3%, $p=0,034$).

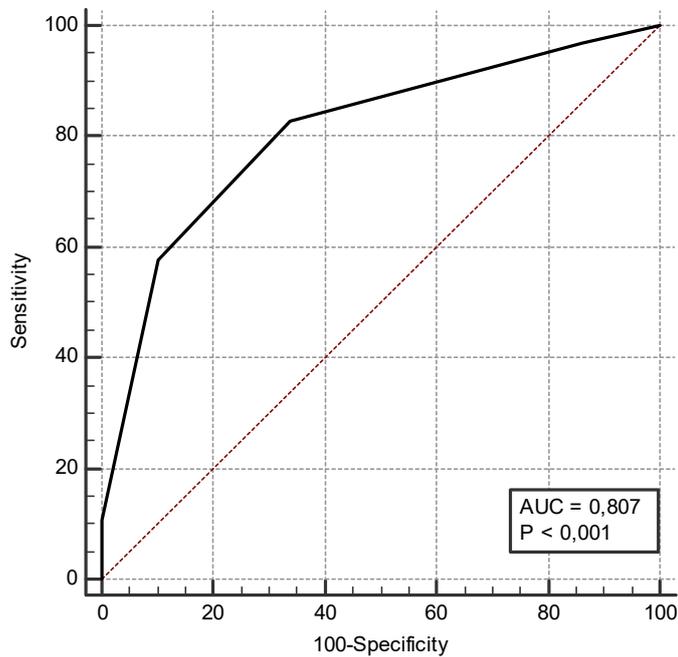
Score de gravité : Les patients du groupe B présentaient un score SOFA plus élevé à l'admission (4, IQR 25-75 [3-5] contre 2, IQR 25-75 [1-2], $p<0,0001$). En analyse de courbe ROC, la valeur seuil retenue était 2 ($p<0,001$).

Scanner thoracique : Les patients du groupe B présentaient des atteintes plus étendues, avec plus d'atteintes sévères (56,9% contre 10%, $p<0,0001$), et plus d'atteintes critiques (10,7% contre 0%, $p=0,013$). Ils présentaient également plus souvent une embolie pulmonaire (23,1% contre 8%, $p=0,025$) et des lésions de crazy paving (61,5% contre 41,6%, $p=0,026$).

La superficie de l'atteinte scanographique était un bon prédicteur de forme critique de PNP-COVID-19. En modélisant une courbe ROC en considérant le degré d'atteinte comme une variable discrète, ayant comme valeurs possibles : nulle, minime, modérée, sévère et critique, on obtenait pour la valeur sévère (définie par une atteinte scanographique entre 50 et 75% du parenchyme) une spécificité de 89,83% et une sensibilité de 57,81% pour prédire l'évolution vers une forme critique. L'AUC de la courbe ROC était de 0,807. La figure 26 reproduit la courbe ROC de l'atteinte scanographique pour prédire une forme critique de PNP-COVID-19.

Figure 26 :

Courbe ROC de l'atteinte scanographique pour prédire une forme critique :



CRITERE	SENSIBILITE	95% CI	SPECIFICITE	95% CI	+LR	-LR
NULLE	100,00	94,4 - 100,0	0,00	0,0 - 6,1	1,00	
MINIME	96,87	89,2 - 99,6	13,56	6,0 - 25,0	1,12	0,23
MODEREE	82,81	71,3 - 91,1	66,10	52,6 - 77,9	2,44	0,26
SEVERE	57,81	44,8 - 70,1	89,83	79,2 - 96,2	5,68	0,47
CRITIQUE	10,94	4,5 - 21,2	100,00	93,9 - 100,0		0,89

Examens biologiques : Les patients du groupe B présentaient plus souvent :

- Un NLR plus grand à J1 (7,14 contre 5,47, $p=0,017$). En analyse de courbe ROC, la valeur seuil retenue était 6,98 ($p=0,019$).
- Un NLR plus grand à J3 (8,67 contre 4,47, $p=0,0038$). En analyse de courbe ROC, la valeur seuil retenue était 6,85 ($p<0,001$).
- Un SII plus grand à J1 (1678 contre 1073, $p=0,019$), à J3 (2068 contre 1082, $p=0,019$), à J5 (2302 contre 950, $p=0,0033$)
- Une CRP plus grande à J1 (120 contre 70, $p=0,0002$). En analyse de courbe ROC, la valeur seuil retenue était 83 ($p<0,001$).
- Une CRP plus grand à J3 (166 contre 83, $p<0,0001$).
- Une PCT plus grande à J1 (0,46 contre 0,1, $p=0,0018$).
- Des DDimères plus élevés à J1 (1260 contre 860, $p=0,048$).

- Des LDH plus élevés à J1 (407 contre 296, $p=0,035$).

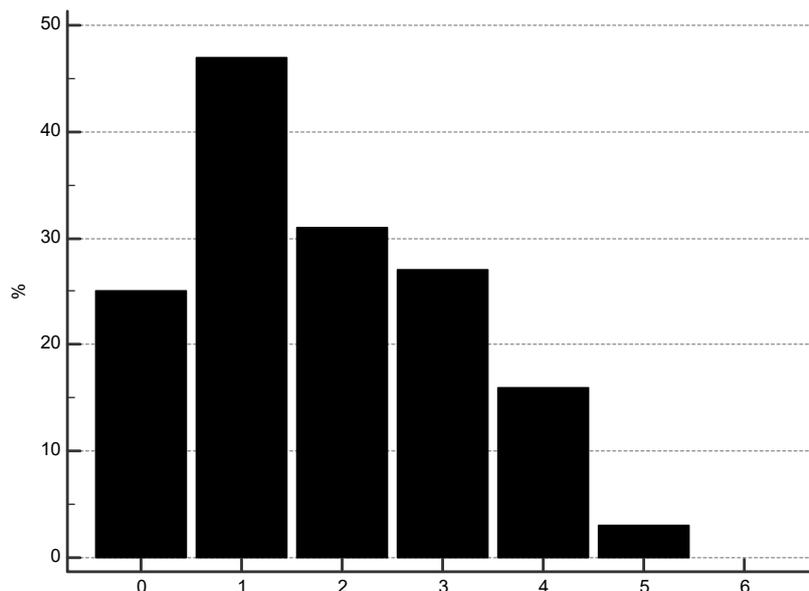
On procédait à une analyse multivariée par un modèle de régression logistique pas à pas, en incluant les variables suivantes : atteinte sévère scanographique, diagnostic d'embolie pulmonaire, présence de lésions de crazy-paving, SOFA J1 > 2, NLR J1 supérieur à 6,98, NLR J3 supérieur à 6,85, CRP J1 > 83 mg/l, la présence d'une néoplasie, d'une obésité.

Les variables suivantes revenaient significatives :

- Facteurs de risque :
 - Atteinte sévère scanographique : OR 8,10 IC 95% (2,21-29,63) $p=0,0016$
 - Lésions de crazy-paving : OR 3,61 IC 95% (1,16-11,26) $p=0,026$
 - Embolie pulmonaire : OR 6,4 IC 95% (1,20-33,95) $p=0,029$
 - Score SOFA J1 >2 : OR 9,95 IC 95% (2,96-33,4) $p=0,0002$
- Facteurs protecteurs :
 - NLR J3 < 6,85 : OR 0,25 IC 95% (0,08-0,75) $p=0,004$

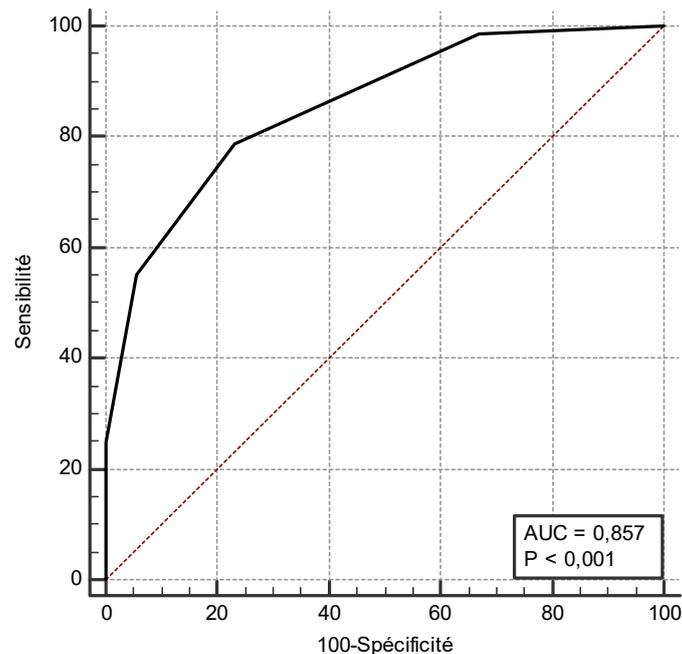
Un score de risque de présentation d'une forme critique a ensuite été développé, en pondérant les facteurs de risques mis en évidence en analyse multivariée d'un facteur 1.

Figure 27 :
Distribution du score parmi la population :



Un test de Kolmogorov-Smirnov montrait que la distribution du score était normale au sein de la population ($p < 0,0001$). En utilisant ce score comme outil diagnostique à l'aide d'une courbe ROC, on obtenait le tracé suivant. L'AUC était de 0,857 ($p < 0,0001$).

Figure 28 :
Courbe ROC du score de forme critique :



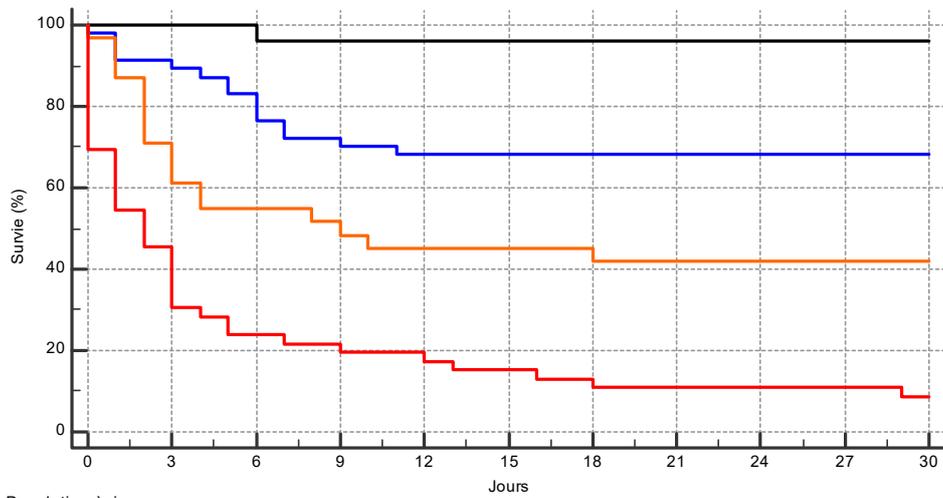
CRITERE	SENSIBILITE	95% CI	SPECIFICITE	95% CI	+LR	-LR
≥0	100,00	95,3 - 100,0	0,00	0,0 - 4,9	1,00	
>0	98,68	92,9 - 100,0	32,88	22,3 - 44,9	1,47	0,040
>1	78,95	68,1 - 87,5	76,71	65,4 - 85,8	3,39	0,27
>2	55,26	43,4 - 66,7	94,52	86,6 - 98,5	10,09	0,47
>3	25,00	15,8 - 36,3	100,00	95,1 - 100,0		0,75
>5	0,00	0,0 - 4,7	100,00	95,1 - 100,0		1,00

Au vu d'une bonne sensibilité et spécificité du score de risque critique, nous avons réalisé une analyse de survie en définissant trois groupes, un groupe risque très haut avec un score de 3 à 5, un groupe risque haut avec un score de 2 un groupe risque intermédiaire avec un score de 1, et un groupe risque bas avec un score de 0. Nous avons procédé au tracé des courbes de Kaplan-Meier (Figure 29). Le test du Log-Rank était significatif à $p < 0,0001$.

On constatait moins de 10% de formes critiques à J30 pour un score de 0, 30% pour un score de 1, et 60% pour un score de 2 et 90% ou plus pour un score de 3 à 5.

Figure 29 :

Courbe de survie de Kaplan-Meier de forme critique en fonction du groupe de risque :



Population à risque :										
Score : 0	25	25	24	24	24	24	24	24	24	24
Score : 1	46	42	36	33	32	32	32	32	32	32
Score : 2	30	19	17	15	14	14	13	13	13	13
Score : 3 à 5	32	14	11	9	8	7	5	5	5	4

Le tableau 10 résume les éléments positifs en analyse univariée et multivariée à $p < 0,05$ pour le risque de forme critique.

Le détail de l'analyse univariée est disponible en Annexe 5.

Tableau 10 :
Éléments positifs en analyse univariée et multivariée pour le risque de forme critique :

Forme critique	Non (A)	Oui (B)	Univarié	Multivarié	OR IC 95%
Obésité	26%	42%	0,039	-	-
Néoplasie (tout confondu)	8%	22%	0,017	-	-
Mésusage éthylique	1%	10%	0,034	-	-
Score SOFA	2	4	<0,0001	-	-
Score SOFA > 2	16%	58%	<0,0001	0,0002	9,95 (2,96-33,4)
Atteinte sévère	10%	57%	<0,0001	0,0016	8,1 (2,21-39,63)
Atteinte critique	0%	7%	0,006	-	-
Crazy paving	42%	61%	0,026	0,026	3,61 (1,16-11,26)
Embolie pulmonaire	8,3%	23,1%	0,025	0,029	6,4 (1,20-33,95)
NLR J1	5,47	7,14	0,017	-	-
NLR J3	4,47	8,67	0,038	-	-
NLR J3 < 6,85	72%	29%	<0,0001	0,004	0,25 (0,08-0,75)
SII J1	1073	1678	0,019	-	-
SII J3	1082	2068	0,019	-	-
SII J5	950	2302	0,0033	-	-
CRP J1 (mg/l)	70	120	0,0002	-	-
CRP J3 (mg/l)	83	166	<0,0001	-	-
PCT J1 (ng/ml)	0,1	0,46	0,0018	-	-
DDimères (ng/ml)	860	1260	0,048	-	-
LDH (UI/l)	296	407	0,035	-	-

Discussion :

Nous rapportons ici une série multicentrique rétrospective de 149 patients pris en charge en Basse-Normandie pour pneumopathie sévère et critique à SARS-CoV-2 entre janvier et juillet 2020, au cours de la première vague épidémique européenne de la pandémie à COVID-19.

- **Description des caractéristiques de la population prise en charge pour pneumopathie à SARS-CoV-2 :**

Démographie & distribution de la gravité dans la population :

Les résultats de notre étude montrent une population plus âgée que les premières données épidémiologiques chinoises publiées dans les premiers mois de la pandémie. Celles-ci faisaient état d'un âge moyen des patients entre 47 et 56 ans (cf. Tableau 4), contrastant avec l'âge médian de 71 ans de notre étude, avec un âge médian des patients avec une forme sévère de 69 ans, contre 72 ans pour une forme critique.

Cependant, notre étude étudie uniquement des patients sévères ou critiques, et l'âge médian du sous-groupe des patients atteints d'une forme sévère selon la classification de l'OMS dans l'étude de Zhang et collègues était de 63 ans. Ces patients présentaient également moins de comorbidités, avec une prévalence de l'hypertension artérielle de 47,3% et du diabète sucré de 12,7% (76). Les données chinoises sont à opposer aux données Nord-Américaines. Dans la série de Argenziano et collègues (72) (déjà présentée page 27), les auteurs rapportent 91,5% de patients présentant des comorbidités, dont 66,9% une HTA, 42,8% un diabète sucré, pour un âge médian de 63 ans. Une autre série états-unienne de Louisiane, de Tatum et collègues (89), montre une prévalence de 72% de l'HTA, de 40% de diabète, et de 66,7% d'obésité, pour un âge moyen de 58,7 ans.

Peu d'études se sont intéressées spécifiquement aux patients présentant des formes sévères ou critiques, ou pris en charge en réanimation. La plus grande série de patients pris en charge en réanimation en Europe pour PNP-COVID-19, décrite par Grasselli et collègues(90), rapporte les caractéristiques de 1591 patients. L'âge

médian des patients est de 63 ans, qui présentent une HTA pour 49% d'entre eux, un diabète sucré chez 17% d'entre eux, avec une forte prédominance masculine à 82%.

Les méthodes d'inclusion de notre étude ne nous ont pas permis d'étudier les dossiers des patients présentant une forme asymptomatique ou symptomatique modérée de COVID-19, ce qui rend impossible le calcul de taux de patients ayant présenté une forme sévère et critique. De plus, la réalisation des tests diagnostiques par PCR sur écouvillon nasal était réservée aux patients hospitalisés pendant la durée de réalisation de l'étude. Au total, 51,0% des patients de notre étude ont présenté une forme critique et 36,9% ont été traités par ventilation mécanique invasive.

Richardson et collègues ont rapporté une série de 5700 patients pris en charge dans la ville de New-York pour COVID-19, tout sévérité confondue (91). Ils décrivent une incidence de 27,8% de formes sévères. Au sein du sous-groupe des formes sévères, 43,8% des patients ont nécessité une prise en charge par ventilation invasive, soit 12,2% de la population totale de leur étude. De plus, les patients présentaient des caractéristiques similaires, avec chez 56,6% une HTA, chez 42,7% une obésité et chez 33,8% un diabète sucré. Wu et collègues rapportent une série de 201 patients chinois de PNP-COVID-19 sévères ou critiques, dont 26,3% ont nécessité une ventilation (75).

Ces données montrent que la population décrite dans notre étude est globalement comparable à celle de la littérature internationale, avec les spécificités suivantes : notre population est plus âgée, moins comorbide que les patients Nord-Américains, avec un taux de forme critique et de prise en charge en réanimation similaires.

Mortalité & Considérations éthiques :

La mortalité observée dans notre étude est de 23,5%. Elle est légèrement supérieure à celle constatée dans les études précédemment décrite, avec une mortalité de 21,8% pour Zhang et collègues, 21,1% pour Argenziano et collègues, 18,4% pour Tatum et collègues, 21,9% pour Liu et collègues, et 21,9% pour Wu et collègues.

Cette surmortalité apparente n'est probablement pas le reflet de performances thérapeutiques ou diagnostiques inférieures. En effet, la mortalité des patients pris en charge en réanimation ou service de soins intensifs dans notre étude est de 23,36%, un chiffre similaire aux 28,1% de la série de Zhang, mais très largement inférieure à celle retrouvée dans les séries d'Argenziano et collègues (43,6%) ou de Tatum et

collègues (61,9%). Une série italienne rapportée par Zangrillo et collègues fait état d'une mortalité en réanimation de 23,3%, pour de caractéristiques similaires à notre étude, avec comme principal facteur de mortalité en réanimation un âge avancé, facteur également retrouvé dans notre étude (92).

De plus, le classement des patients dans le groupe sévère et critique est parfois fait sur les critères de SDRA actualisés de l'OMS, qui s'affranchissent de la mise en place d'une ventilation en pression positive et du calcul du rapport PaO₂/FiO₂. Cela mène à un biais de classement majeur. En effet, dans la série de Wu et collègues, 48% des patients sont classés SDRA, mais seulement 26,4% sont admis en réanimation, et 33,3% bénéficient d'une ventilation en pression positive (75).

Il est raisonnable de dire que dans notre étude, la mortalité est principalement liée à l'absence de prise en charge en réanimation. La décision de non-admission en réanimation d'un patient est basée sur un raisonnement médico-éthique, considérant en premier lieu le bénéfice pour le patient, mais aussi la notion d'obstination déraisonnable. Dans notre étude, les patients décédés en dehors de réanimation ont un âge médian de 85 ans, présentent à 40% une comorbidité néoplasique, à 90,5% une comorbidité cardiovasculaire, et leur score de Charlson médian est de 7 IQR 25-75 [5-8], témoignant d'une fragilité importante.

Les caractéristiques des patients décédés après décision d'absence de prise en charge en réanimation dans notre étude diffèrent peu des patients dans la même situation décrits par l'étude Eldicus II, rapportée par Sprung et collègues (93,94). Ceci suggère un faible impact de la pandémie sur les décisions médicales d'admission ou de non-admission en réanimation. L'afflux de patients en réanimation dans certaines zones géographiques comme dans l'Est et en région Parisienne a pu modifier les critères d'admission en réanimation, de manière déjà décrite par les travaux de Robert et collègues, qui avaient montré une relation entre le taux d'occupation des lits de réanimation et le taux de non admission des patients en réanimation (95), et de manière intuitive, l'absence de prise en charge en réanimation est associée à une surmortalité dans un autre travail de la même équipe (96). Cependant, dans notre région, les capacités d'accueil en réanimation n'ont pas été dépassées, suggérant un faible effet sur la décision médicale de non-admission en réanimation.

- Caractéristiques de la COVID-19 dans notre étude :

Les patients de notre étude présentaient les symptômes de la PNP-COVID-19 de manière fréquente, avec 81,9% de fièvre, 73,8% de toux et 70,5% de dyspnée. 89,3% des patients présentaient au moins deux de ces symptômes à leur admission à l'hôpital. La prévalence des symptômes était similaire entre les deux groupes, à l'exception de la toux, qui était significativement associée à la survie en analyse univariée dans notre étude. Il s'agit probablement d'un biais d'information dans le cadre d'une étude rétrospective, cette association n'étant pas retrouvée dans une autre étude.

Le tableau 4 reprenait les résultats de différentes études, et montre une prévalence similaire des symptômes dans notre population par rapport aux études chinoises, et le tableau 11 ci-dessous rapporte les caractéristiques des patients pris en charge en réanimation ou soins intensifs aux autres patients. La seule étude montrant une association entre un symptôme (la dyspnée) et une évolution défavorable avec admission en réanimation est celle publiée par Huang et collègues, sur un petit effectif, dont les patients hors réanimations présentaient des formes peu sévères (97).

Tableau 11 :

Symptômes présentés à l'admission par les patients :

	Notre étude		Argenziano et col.(72)		Huang et col.(97)	
	n=149		n=1000		n=41	
	Réa	Non-réa	Réa	Non-réa	Réa	Non-réa
<i>Toux</i>	72,7%	74,5%	72,8%	71,6%	85%	71%
<i>Fièvre</i>	81,8%	81,9%	72,8%	72,5%	100%	96%
<i>Dyspnée</i>	69,1%	71,3%	61,1%	73,3%	92%*	37%*
<i>Expectorations</i>	11,7%	14,5%	9,3%	6,4%	38%	23%
<i>DS (jours)</i>	8*	5*	N/A	N/A	8	6,5
<i>DS-VM (jours)</i>	9	-	8	-	10,5	-

Les résultats sont exprimés en pourcentage et en absolu. Un résultat surmonté d'un astérisque montre une différence significative à $p < 0,05$. DS : durée des symptômes avant hospitalisation. DS-VM : durée des symptômes avant prise en charge en réanimation ou soins intensifs

La durée moyenne des symptômes avant la développement d'une PNP-COVID-19 avec oxygénorequérance dans notre étude était de 6 jours. La durée moyenne des

symptômes avant mise sous ventilation mécanique dans notre étude est similaire avec les données de la littérature (72,89). L'essai randomisé CoDEX, qui montre l'efficacité de la dexaméthasone pour réduire le nombre de jours sous ventilation mécanique invasive dans la PNP-COVID-19 rapporte une durée moyenne des symptômes avant mise sous ventilation mécanique de 9 jours dans le groupe contrôle, superposable à celle de 9 jours en médiane dans notre étude (98). Bhatraju et collègues ont rapporté une durée des symptômes de 7 jours avant hospitalisation chez 24 patients américains ayant nécessité la mise sous ventilation mécanique (99). Cela correspond avec les données physiopathologiques disponibles sur la COVID-19, avec une temporalité d'aggravation à partir du 9^{ème} jour, comme suggéré par Siddiqi et collègues (Figure11).

- Description scanographique de la pneumopathie à SARS-CoV-2 :

Une des forces de notre étude est la documentation scanographique de la pneumopathie à SARS-CoV-2. En effet, 124 patients ont bénéficié d'un scanner à la phase initiale de leur hospitalisation. Le scanner est un outil diagnostique très performant dans le cadre de la COVID-19, dont la sensibilité est supérieure à celle de la PCR sur écouvillon nasal d'après une étude de Ai et collègues, qui montrent une sensibilité du scanner thoracique de 97% pour dépister la pneumopathie à SARS-CoV-2 (100). La performance diagnostique du scanner thoracique n'est pas évaluable dans notre étude, dans la mesure où les patients étaient inclus via le registre du laboratoire de virologie.

Les lésions scanographiques décrites dans notre étude sont comparables aux données de la littérature. Chez les patients avec une PNP-COVID-19 critique, le scanner montrait des lésions de verre dépoli dans 98,5% des cas, des condensations en bande dans 72,3% des cas, et du crazy-paving dans 61,3% des cas. Li et collègues ont rapporté les résultats de 83 patients atteints d'une PNP-COVID-19, et décrivent également plus de lésions de condensations en bandes chez les patients présentant une forme sévère ou critique (101). Dans notre étude, les lésions de crazy-paving étaient significativement plus fréquentes chez les patients présentant une forme critique. La prévalence d'adénopathies au scanner thoracique, évaluée à 6% par Ai et collègues (100), est de 32,5% dans notre cohorte. La présence d'adénopathies médiastinales a été proposée par Valette et collègues (102) comme un marqueur de sévérité de la COVID-19. Sardanelli et collègues (103) rapportent une prévalence des

adénopathies de 25% dans leur étude s'intéressant aux patients de réanimation, et montrent leur association aux lésions de crazy-paving (donnée non retrouvée dans notre étude), ce qui suggère une corrélation anatomoclinique entre l'intensité de la réponse inflammatoire au sein du poumon, et l'apparition d'adénopathies de drainage. Cette relation entre atteinte pulmonaire et adénopathies médiastinales a été montrée dans d'autres maladies pulmonaires inflammatoires, notamment la maladie de Still de l'adulte avec atteinte pulmonaire par Gerfaud-Valentin et collègues (104).

Le scanner thoracique a également été décrit comme outil pronostique dans la COVID-19, et la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande actuellement la réalisation du scanner thoracique chez tout sujet suspect de COVID-19 présentant une forme sévère selon la définition de l'OMS.

Plusieurs travaux ont évalué le scanner comme outil pronostic, dont Yang et collègues (105), qui ont développé un score correspondant au volume de poumon atteint, le *chest-CT severity score* (CT-SS), ou score de sévérité scanographique thoracique. Le CT-SS évalue l'atteinte pulmonaire sur 20 segments prédéfinis, d'une sévérité évaluée de 0 à 2. Dans leur étude, le CT-SS est corrélé avec la sévérité de la PNP-COVID-19 des patients. La courbe ROC du CT-SS montre une AUC de 0,892, avec la valeur optimale de 19,5 permettant de discriminer l'évolution d'une forme modérée vers une forme sévère avec une sensibilité de 83,3%, une spécificité de 94,0%, et une valeur prédictive négative de 96,3%. La variabilité inter-observateur était minime, avec un coefficient de corrélation Kappa de 0,990. Madjhoub et collègues ont évalué la pertinence du CT-SS sur une série indépendante et confirment sa pertinence, avec cette fois un score de 13,5 prédisant une évolution vers une forme sévère à 5 jours avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 85,3% (106).

Le CT-SS présente cependant plusieurs limites. Sa réalisation, qui nécessite l'analyse fine de 20 segments pulmonaires, peut être chronophage. De plus, il n'y a pas de considération qualitative des lésions observées. Dans notre étude, les lésions de crazy-paving sont associées à une forme critique de PNP-COVID-19, tout comme dans l'étude de Meiler et collègues (107) qui mettaient en évidence chez 64 patients un surrisque de développer une forme sévère en cas de présence de lésions de crazy-paving.

Une autre méthode d'évaluation scanographique est le calcul du pourcentage de l'atteinte pulmonaire sur les données du scanner, méthode utilisée dans notre étude.

En France, Ruch et collègues rapportent une relation entre le pourcentage de parenchyme pulmonaire atteint et la sévérité de la PNP-COVID-19 chez 572 patients (toute gravité confondue) (108). Une atteinte supérieure à 50% est associée à une évolution vers une forme sévère chez 69,5% des patients, contre 29,3% en cas d'atteinte inférieure à 50% du parenchyme pulmonaire. Nishiyama et collègues ont calculé le pourcentage de parenchyme pulmonaire intact, de manière automatisée par un logiciel chez des patients sous ventilation mécanique pour un SDRA secondaire à une infection à SARS-CoV-2. Les patients avec un volume alvéolaire intact supérieur à 40% survivaient plus que les patients qui présentaient une atteinte supérieure à 60% (109). Dans notre étude, une atteinte étendue au scanner était également liée à une surmortalité globale, mais pas à une surmortalité en réanimation. Cette méthode ne permet pas non plus d'intégrer le caractère qualitatif de l'atteinte pulmonaire, mais elle est plus rapide à réaliser que le calcul du CT-SS, bien qu'elle soit moins fine dans son appréciation du risque d'évolution vers une forme critique. Dans notre étude, cette méthode montrait une courbe ROC avec AUC de 0,807, et une spécificité de 89,8% et une sensibilité de 57,8% pour une atteinte scanographique supérieure à 50% du parenchyme comme marqueur prédictif d'évolution vers une forme critique de PNP-COVID-19 (cf. résultats).

- Maladie thromboembolique veineuse et pneumopathie à SARS-CoV-2 :

L'embolie pulmonaire (EP), ou la maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) sont des complications fréquentes de la COVID-19. Dans notre étude, 10,4% des patients ont une embolie pulmonaire, avec une prévalence de 30,1% de la MTEV chez les patients critiques. Chez les patients sous ventilation mécanique invasive, le scanner montre une embolie pulmonaire dans 41,17% des cas. Ces données sont comparables aux études de Helms et collègues et Poissy et collègues déjà présentées dans notre introduction (64,65).

La MTEV et notamment les TVP sont probablement sous-diagnostiquées dans notre étude, au vu d'une prévalence plus importante des thromboses veineuses profondes (TVP) chez les patients pris en charge dans le service de réanimation de Saint-Lô. Ces patients bénéficiaient d'un dépistage systématique hebdomadaire de la MTEV par échodoppler veineux des membres inférieurs. De plus, les patients de ce centre bénéficiaient d'une anticoagulation préventive plus agressive selon les

recommandations du groupement d'intérêt en hémostase périopératoire (GIHP) (110). Ces observations ont fait l'objet d'une publication par Llitjos et collègues, qui rapportent dans deux unités de réanimation une incidence de 100% des TVP chez les patients atteints de PNP-COVID-19 sous ventilation mécanique anticoagulés de manière classique (111). Ceci constitue un rationnel fort pour dépister de manière agressive la MTEV chez les patients souffrant de COVID-19 admis en réanimation, qui présentent comme facteur de risque de TVP et d'EP la mise sous ventilation mécanique de manière prolongée, facteur de risque déjà bien décrit en réanimation (112).

Le scanner thoracique avec injection de produit de contraste apparaît donc comme un outil diagnostique et pronostique majeur dans la prise en charge des patients atteints de PNP-COVID-19, avec un rationnel fort pour son utilisation précoce chez les patients présentant une symptomatologie compatible avec une infection à SARS-CoV-2 et oxygénorequérants.

- **Etude du neutrophiles-sur-lymphocytes comme marqueur pronostic dans la pneumopathie à SARS-CoV-2 :**

Nous avons réussi à mettre en évidence dans notre étude deux facteurs de risque et un facteur protecteur significatifs en analyse multivariée associés chez les patients présentant une forme sévère de PNP-COVID-19 d'évolution ou non vers une forme critique. Ces facteurs de risque sont un score SOFA supérieur à 2 à l'admission à l'hôpital, et une atteinte scanographique sévère, et le facteur protecteur est une CRP inférieure à 83 mg/l à J3 d'hospitalisation.

Notre hypothèse de départ n'est pas validée par notre étude. En effet, l'augmentation du NLR entre J1 et J3, bien que significativement associée à la transition vers une forme critique en analyse univariée dans notre étude, n'est pas significative en analyse multivariée. Le critère de jugement de l'objectif principal de notre étude nous a contraint à diminuer la population analysée, conférant un manque de puissance à l'analyse du critère de jugement principal, avec une inflation du risque alpha.

Cependant, l'analyse des objectifs secondaires montre une association statistique entre un NLR élevé à J1, à J3, et une augmentation du NLR entre J1 et J3 à une forme critique de PNP-COVID-19, ou au décès, comme rapporté par Ding et collègues (81).

Un des articles princeps ayant pour sujet le NLR comme marqueur prédictif de sévérité de la COVID-19 a été publié dans *Clinical Infectious Diseases* par Qin et collègues(79). Ils rapportent dans une population chinoise un NLR médian à 5,5 chez les patients présentant une forme sévère. Un des premières études traitant du NLR portant sur une population européenne a été publié par Ciccullo et collègues (113). Ils rapportent comme facteur de risque d'admission en réanimation un NLR supérieur à 4. Une méta-analyse conduite par Feng et collègues (114), analysant les résultats de sept études, confirmait un surrisque de développer une forme sévère de COVID-19 en cas d'élévation du NLR.

Liu et collègues ont également identifié qu'un NLR supérieur à 11,75 était associé à une surmortalité hospitalière, chez 1004 patients chinois (115). Cependant, dans ces études, les patients évalués présentaient majoritairement des formes symptomatiques de COVID-19, avec en conséquence un NLR moyen plus bas. Par exemple, dans l'étude de Liu et collègues, la mortalité globale est de 4,0%, et le NLR médian des patients décédés est de 49, et celui des patients survivants de 4,11, suggérant une très grande hétérogénéité des patients au sein de l'étude.

Dans l'étude de Ma et collègues (82), le seuil de NLR identifié pour présenter une forme critique de PNP-COVID-19, définie par la survenue d'un SDRA, était de 9,8 plus proche du seuil de 8,53 du NLR à J3 identifié dans notre étude au-delà duquel les patients présentaient un surrisque de décès.

Peu d'études ont étudié l'évolution du NLR au cours du temps et sa dynamique comme indice pronostique au cours de la COVID-19. Fu et collègues (116) ont analysé l'évolution des marqueurs d'inflammation biologique dans le sang de 75 patients chinois. Les patients dans cette étude avec une forme sévère présentaient un NLR plus élevé que les patients non sévères, à J1 comme à J3. Cette observation a été affinée par Chen et collègues (117), qui montrent chez 548 patients une association entre une élévation du NLR entre J1 et J3 et le développement d'une forme critique (Figure 30).

Dans une étude de 2015, Saliccioli et collègues (118) rapportent un NLR médian de 8,9 pour les patients admis en réanimation. Un NLR plus élevé était associé à la survenue d'un sepsis, d'un choc septique, mais cependant pas à une mortalité plus élevée. Liu et collègues (119) ont montré l'association entre un NLR élevé et une mortalité accrue chez les patients présentant un sepsis, cependant avec une valeur seuil de 23, bien plus élevée les seuils proposés dans la COVID-19.

Le rapport neutrophiles sur lymphocytes est donc un bon outil prédictif de la survenue d'une forme sévère de PNP-COVID-19. Cependant, il a été peu utilisé pour essayer de discriminer les formes sévères et les formes critiques. Dans notre étude, l'objectif principal était de discriminer les patients avec une forme sévère évoluant vers une forme critique via l'analyse du NLR. En analyse univariée, une augmentation du NLR entre J1 et J3 est associée à cette évolution, mais non en analyse multivariée. De même, l'analyse des objectifs secondaires en analyse multivariée montre un NLR à J3 supérieur à 8,53 comme facteur de risque de décès (OR=3,46), et un NLR à J3 inférieur à 6,85 comme facteur protecteur de forme critique (OR=0,25).

Le tableau 12 ci-dessous rapporte différents seuils de NLR associés à une évolution péjorative des patients atteints de PNP-COVID-19.

Tableau 12 :
Seuils de NLR associés à une évolution péjorative :

	<i>Notre étude</i>	<i>Ciccullo(113) et col.</i>	<i>Liu(120) et col.</i>	<i>Tatum(89) et col.</i>	<i>Ma(82) et col.</i>
Type d'étude	Rétrospective multicentrique	Rétrospective unicentrique	Rétrospective unicentrique	Rétrospective unicentrique	Rétrospective unicentrique
Effectif	149	74	1004	188	81
Population	Sévère et critique	Toute sévérité	Toute sévérité	Toute sévérité	Sévère et critique
Seuil NLR	> 6,85	> 4	> 11,75	> 4,94	> 9,8
Critère évalué	Survenue forme critique	Forme sévère	Décès	Ventilation mécanique	SDRA

- **Revue de la littérature des modèles prédictifs d'une forme critique par rapport à une forme sévère :**

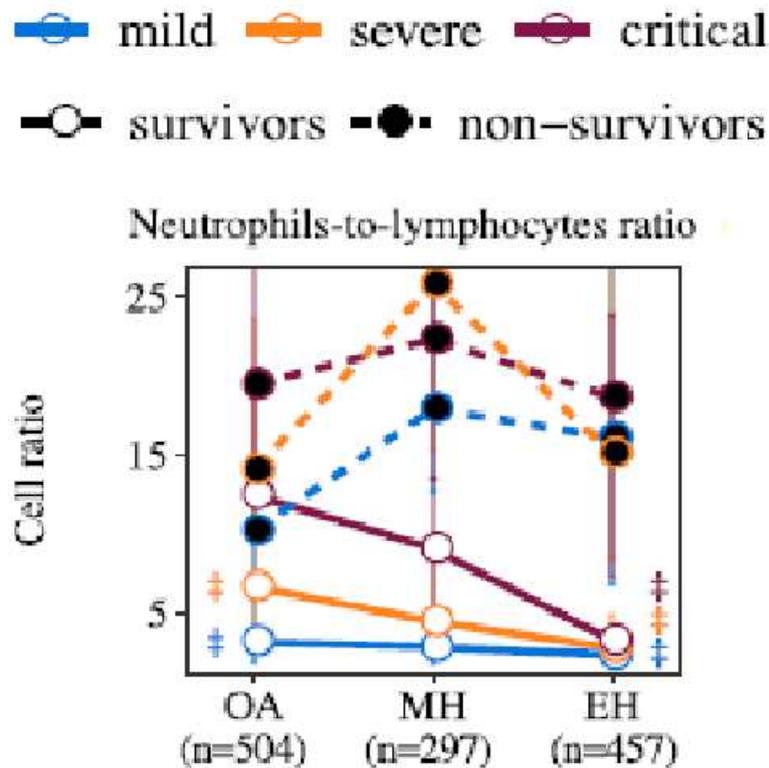
Wynants et collègues ont conduit une revue systématique de la littérature jusqu'au 5 mai 2020 afin d'identifier les modèles prédictifs de forme sévère et/ou critique de COVID-19, ou de mortalité (121). Ils ont retenu 157 études analysables, toutes évaluées à haut risque de biais. Parmi celles-ci, plusieurs études proposaient un système d'appréciation du risque de développer une forme sévère ou critique de COVID-19.

Bello-Chavolla et collègues (122) ont analysé les dossier de 51 133 patients mexicains pris en charge pour infection à SARS-CoV-2, et mettent en évidence en analyse multivariée les éléments suivants comme à risque d'infection sévère : un âge supérieur à 65 ans, un diabète sucré, une obésité. Xie et collègues (123) ont analysé les dossier de 145 patients chinois pris en charge pour une infection à SARS-CoV-2, et identifient un taux de LDH élevé, une lymphopénie profonde et un âge avancé comme facteurs de risque de décès. Yan et collègues (124) ont analysé les dossiers de 375 patients chinois pris en charge pour COVID-19, et mettent également en évidence une lymphopénie profonde, un taux de LDH élevé et une CRP augmentée comme facteurs de risque de décès. Ces trois études mettent en évidence des facteurs déjà identifié dans ce travail de thèse.

Les modèles prédictifs de forme critique ou de décès de la COVID-19 sont pléthore, et évaluent des populations différentes entre elles. Il serait donc hasardeux de désigner un modèle qui semble plus performant que les autres. Cependant, les éléments suivants sont systématiquement retrouvés dans ces méthodes de stratification du risque : (1) un haut niveau de comorbidités : un âge avancé, un diabète, une obésité ; (2) des marqueurs systémiques d'inflammation augmentés : un NLR élevé, une PCT augmentée, une CRP augmentée, une lymphopénie profonde ; et (3) le scanner comme marqueur de corrélation anatomoclinique de l'atteinte pulmonaire, que ce soit par simple estimation du volume parenchymateux atteint, du calcul du CT-SS, ou par analyse automatisée par un logiciel, ou par évaluation de l'atteinte endothéliale en dépistant une embolie pulmonaire.

Figure 30 :

Dynamique du NLR au cours de l'hospitalisation, d'après Fu et collègues (116) :



La plupart des scores développés par les auteurs au cours de la pandémie actuelle de COVID-19 ont pour critère de jugement principal la survenue du décès des patients. Bien qu'il s'agisse d'un critère pertinent dans le cadre d'essais thérapeutiques randomisés, le contexte de la pneumopathie à SARS-CoV-2 rend plus pertinent l'utilisation de la survenue d'une forme critique comme critère de jugement principal. Dans notre étude, la présence d'une forme critique est synonyme de décès ou d'admission en réanimation (75 patients sur 76 à J30, 76 patients à J90). De plus, utiliser la forme critique comme critère de jugement principal permet de s'affranchir de la dimension éthique de l'admission ou non du patient en réanimation, biais majeur de sélection dans les études commentées. Enfin, les dispositifs médicaux permettant la prise en charge des patients souffrant d'une forme critique de COVID-19 (lits de réanimation, dispositifs de ventilation mécanique, drogues sédatives) sont des ressources finies, et rendent d'autant plus pertinent le critère de jugement principal qu'est la survenue d'une forme critique dans le cadre de la gestion des ressources matérielles médicales au cours de cette pandémie.

- **Limites et faiblesses de notre étude :**

Notre étude présente par sa nature rétrospective de nombreux biais. En premier lieu le biais d'information, correspondant aux données manquantes, qui ont été censurées dans l'analyse finale. En deuxième lieu, l'analyse des facteurs de risque de mortalité est propice à un biais de sélection au vu de la faible mortalité en réanimation des patients admis, et d'une mortalité concentrée sur les sujets non-admis en réanimation. En effet, la dimension éthique, bien qu'encadrée par un cadre légal strict, et ayant fait l'objet au cours de la première vague épidémique de recommandations de la société de réanimation de langue française, sont hautement sujettes à une variabilité inter-individuelle, rendant délicate leur interprétation. Ce biais de sélection a pu être ignoré pour l'analyse du critère de jugement principal comme critère de jugement l'évolution vers une forme critique, moins sujette à ce biais de sélection.

Le choix arbitraire de dichotomiser les patients entre ceux présentant une forme critique dès les premières vingt-quatre heures après leur arrivée à l'hôpital et les patients évoluant vers une forme critique plus tardive est également un biais de sélection. Cependant, considérer dans l'analyse finale les données des patients admis déjà en forme critique aurait constitué un biais de mesure. L'analyse des résultats biologiques et de l'évolution clinique au cours de l'hospitalisation en choisissant comme repère temporel l'admission à l'hôpital et non le premier jour des symptômes constitue un biais de mesure. Cependant, notre objectif était d'identifier les facteurs de risque d'évolution vers une forme critique au cours de l'hospitalisation, pour permettre une meilleure appréciation du risque, et une meilleure orientation du patient vers une filière de soins conventionnels ou une filière de soins intensifs ou de réanimation, ce qui rend l'utilisation de nos résultats plus aisée en vie réelle. De plus, la date de début des symptômes est sujette au biais d'information, alors que la date d'hospitalisation est une information non sujette à un biais.

Bien que les biais exposés donnent une faible validité extrinsèque à notre étude, sa nature multicentrique, incluant des structures de taille différente, dont un centre hospitalo-universitaire tertiaire et centre de recours de deux autres centres hospitaliers secondaires et le caractère des données analysées lui confèrent une bonne validité intrinsèque à l'échelle de la région Basse-Normandie, et la simplicité du critère de jugement principal lui garantit une pertinence clinique à l'échelle des centres ayant participé à cette étude.

IV : Conclusion

La pandémie de SARS-CoV-2 est toujours active à l'heure actuelle, et les patients victimes de formes sévères de la COVID-19 présentent volontiers une atteinte respiratoire, pouvant conduire à un syndrome de détresse respiratoire aigüe, motivant le recours à des soins de réanimation.

L'utilité des scores pronostiques et prédictifs de formes critiques de COVID-19 a pour rationnel une relation entre le taux d'occupation des lits de réanimation et le taux de décès par COVID-19, notamment au cours de la première vague épidémique en Europe. Afin de préserver la ressource des lits de soins intensifs, la gestion de flux de patients est primordiale. L'identification des patients à risque dès la prise en charge aux urgences est possible, et ce par des moyens simples, comme l'anamnèse avec la recherche de comorbidités particulières, d'éléments de biologie de routine, et de la réalisation d'un scanner thoracique.

Au sein de cette étude, nous avons confirmé que les marqueurs d'inflammation systémiques simples, comme la protéine C-réactive, ou le rapport neutrophiles sur lymphocytes, combinés au scanner thoracique, sont des indicateurs pertinents et fiables de la gravité et du risque d'évolution vers une forme critique de COVID-19.

Cependant, l'évolution des connaissances sur le SARS-CoV-2 est très rapide. Les résultats récents des essais randomisés CoDEX (98) et RECOVERY (125) ont notamment abouti à la recommandation de l'utilisation des corticoïdes chez les patients présentant une forme sévère de PNP-COVID-19 (126). Cette évolution thérapeutique risque de modifier la valeur et l'interprétation de ces indicateurs à l'avenir, mais ouvre la possibilité d'une étude comparant l'évolution des patients avant et après la standardisation du traitement de la COVID-19.

Glossaire des Tableaux et Figures :

1 – Tableaux :

<u>N°</u>	<u>Titre</u>	<u>Page</u>
Tableau 1	Liste des coronavirus connus à ce jour	2
Tableau 2	Récepteurs cellulaires des coronavirus	6
Tableau 3	Caractéristiques des infections à SARS-CoV et MERS-CoV	16
Tableau 4	Caractéristiques démographiques, cliniques, biologiques et évolution de patients atteints de COVID-19 en Chine	27
Tableau 5	Caractéristiques générales de la population de l'étude au moment de leur hospitalisation	38
Tableau 6	Comparaison entre les patients décédés en réanimation et sortis vivants de soins intensifs	49
Tableau 7	Comparaison entre les patients décédés, selon leur prise en charge ou non en soins intensifs	51
Tableau 8	Eléments positifs en analyse univariée et multivariée pour le risque de transition d'une forme sévère à une forme critique	59
Tableau 9	Eléments positifs en analyse univariée et multivariée pour le risque de décès à J30	64
Tableau 10	Eléments positifs en analyse univariée et multivariée pour le risque de forme critique	70

Tableau 11	Comparaison des symptômes entre patients pris en charge en réanimation et en dehors de réanimation	74
Tableau 12	Seuils de NLR associés à une évolution péjorative	80

2 – Figures :

Figure 1	Représentation schématique du génome du SARS-CoV-2	4
Figure 2	Représentation schématique d'un coronavirus	5
Figure 3	Représentation schématique du cycle de vie du coronavirus	8
Figure 4	Répartition des coronavirus humains dans le monde, à l'exception du SARS-CoV-2	11
Figure 5	Lésions de DAD exsudatif et lésions d'AFOP	20
Figure 6	Réponse immunitaire « saine » et « « pathologique » à une infection virale	22
Figure 7	Relation entre charge virale et infiltrat cellulaire pulmonaire	22
Figure 8	Différence entre l'architecture microvasculaire d'un poumon de sujet sain et d'un poumon de sujet atteint de COVID-19	24
Figure 9	Mécanisme de l'accumulation de l'angiotensine II	25
Figure 10	Répartition des atteintes scanographiques en fonction du délai de réalisation du scanner	29
Figure 11	Temporalité entre la réplication virale et la réponse inflammatoire	31
Figure 12	Diagramme de flux	37
Figure 13	Répartition du score de Charlson dans la population	41
Figure 14	Délai d'hospitalisation à partir du premier jour des symptômes	43
Figure 15	Répartition de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire	44
Figure 16	Répartition des patients à leur admission et à leur sortie de l'hôpital	46
Figure 17	Représentation schématique du séjour des 149 patients hospitalisé pour pneumopathie à COVID-19	52
Figure 18	Rapport NLR J3 / NLR J1 en fonction du groupe de patients	54

Figure 19	Distribution du score parmi la population	55
Figure 20	Courbe ROC « Score transition critique »	56
Figure 21	Courbe de survie de Kaplan-Meier de transition en forme critique en fonction du score	57
Figure 22	NLR à J1 et J3 chez les patients ne présentant pas de forme critique précoce	58
Figure 23	Distribution du score parmi la population	62
Figure 24	Courbe ROC « Score décès J30 »	62
Figure 25	Courbe de survie de Kaplan-Meier de décès en fonction du groupe de risque	63
Figure 26	Courbe ROC de l'atteinte scanographique pour prédire une forme critique	66
Figure 27	Distribution du score parmi la population	67
Figure 28	Courbe ROC du score de forme critique	68
Figure 29	Courbe de survie de Kaplan-Meier de forme critique en fonction du groupe de risque	69
Figure 30	Dynamique du NLR au cours de l'hospitalisation	82

Références bibliographiques :

1. Almeida JD, Tyrrell DA. The morphology of three previously uncharacterized human respiratory viruses that grow in organ culture. *J Gen Virol.* 1967 Apr;1(2):175–8.
2. Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses. *Yale J Biol Med.* 1974 Dec;47(4):234–51.
3. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Chapter Eight - Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses. In: Kielian M, Mettenleiter TC, Roossinck MJ, editors. *Advances in Virus Research Academic Press*; 2018. p. 163–88.
4. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* Eighth edition. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2015. 2 p.
5. King AMQ, Lefkowitz EJ, Mushegian AR, Adams MJ, Dutilh BE, Gorbalenya AE, et al. Changes to taxonomy and the International Code of Virus Classification and Nomenclature ratified by the International Committee on Taxonomy of Viruses (2018). *Arch Virol.* 2018 Sep 1;163(9):2601–31.
6. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China. *Cell Host Microbe.* 2020 Mar 11;27(3):325–8.
7. Hulswit RJG, de Haan C a. M, Bosch B-J. Coronavirus Spike Protein and Tropism Changes. *Adv Virus Res.* 2016;96:29–57.
8. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2006;66:193–292.
9. Laude H, Gelfi J, Lavenant L, Charley B. Single amino acid changes in the viral glycoprotein M affect induction of alpha interferon by the coronavirus transmissible gastroenteritis virus. *J Virol.* 1992 Feb;66(2):743–9.
10. Belouzard S, Millet JK, Licitra BN, Whittaker GR. Mechanisms of coronavirus cell entry mediated by the viral spike protein. *Viruses.* 2012;4(6):1011–33.
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.
12. Fan Y, Zhao K, Shi Z-L, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses.* 2019 Mar 2;11(3).
13. Cui J, Li F, Shi Z-L. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(3):181–92.
14. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(8):523–34.

15. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, Piedra PA, Couch RB. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying conditions. *JAMA*. 2000 Jan 26;283(4):499–505.
16. Vabret A, Mourez T, Gouarin S, Petitjean J, Freymuth F. An Outbreak of Coronavirus OC43 Respiratory Infection in Normandy, France. *Clin Infect Dis*. 2003 Apr 15;36(8):985–9.
17. Hui DS, Azhar EI, Kim Y-J, Memish ZA, Oh M, Zumla A. Middle East respiratory syndrome coronavirus: risk factors and determinants of primary, household, and nosocomial transmission. *Lancet Infect Dis*. 2018 Aug 1;18(8):e217–27.
18. Chowell G, Abdirizak F, Lee S, Lee J, Jung E, Nishiura H, et al. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med*. 2015 Sep 3;13:210.
19. Woo PCY, Lau SKP, Huang Y, Yuen K-Y. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol Med* Maywood NJ. 2009 Oct;234(10):1117–27.
20. Vijgen L, Keyaerts E, Moës E, Thoelen I, Wollants E, Lemey P, et al. Complete genomic sequence of human coronavirus OC43: molecular clock analysis suggests a relatively recent zoonotic coronavirus transmission event. *J Virol*. 2005 Feb;79(3):1595–604.
21. Jo H, Hb F, Jr GJ. Coronavirus infections in working adults. Eight-year study with 229 E and OC 43. *Am Rev Respir Dis*. 1972 May 1;105(5):805–11.
22. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol*. 2016;24(6):490–502.
23. van der Hoek L, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. *PLoS Med*. 2005 Aug;2(8):e240.
24. Gaunt ER, Hardie A, Claas ECJ, Simmonds P, Templeton KE. Epidemiology and clinical presentations of the four human coronaviruses 229E, HKU1, NL63, and OC43 detected over 3 years using a novel multiplex real-time PCR method. *J Clin Microbiol*. 2010 Aug;48(8):2940–7.
25. WHO | Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003. WHO. World Health Organization
26. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL, et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China. *Science*. 2003 Oct 10;302(5643):276–8.
27. Peiris JSM, Lai ST, Poon LLM, Guan Y, Yam LYC, Lim W, et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome. *The Lancet*. 2003 Apr 19;361(9366):1319–25.
28. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a Novel Coronavirus in Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1967–76.

29. Woo PCY, Lau SKP, Chu C, Chan K, Tsoi H, Huang Y, et al. Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol*. 2005 Jan;79(2):884–95.
30. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJM, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med*. 2004 Apr;10(4):368–73.
31. Tsang KW, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med*. 2003 May 15;348(20):1977–85.
32. WHO | China’s latest SARS outbreak has been contained, but biosafety concerns remain – Update 7. WHO. World Health Organization
33. Ge X-Y, Li J-L, Yang X-L, Chmura AA, Zhu G, Epstein JH, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor. *Nature*. 2013 Nov 28;503(7477):535–8.
34. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH, et al. Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses. *Science*. 2005 Oct 28;310(5748):676–9.
35. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med*. 2012 Nov 8;367(19):1814–20.
36. WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) – Saudi Arabia [Internet]. WHO. World Health Organization
37. Azhar EI, El-Kafrawy SA, Farraj SA, Hassan AM, Al-Saeed MS, Hashem AM, et al. Evidence for Camel-to-Human Transmission of MERS Coronavirus. *Massachusetts Medical Society*; 2014
38. Reusken CBEM, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke G-J, Meyer B, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis*. 2013 Oct;13(10):859–66.
39. Haagmans BL, Al Dhahiry SHS, Reusken CBEM, Raj VS, Galiano M, Myers R, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in dromedary camels: an outbreak investigation. *Lancet Infect Dis*. 2014 Feb;14(2):140–5.
40. Memish ZA, Cotten M, Meyer B, Watson SJ, Alshahafi AJ, Al Rabeeah AA, et al. Human infection with MERS coronavirus after exposure to infected camels, Saudi Arabia, 2013. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jun;20(6):1012–5.
41. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DHW, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus-EMC. *Nature*. 2013 Mar 14;495(7440):251–4.
42. Al-Tawfiq JA, Hinedi K, Ghandour J, Khairalla H, Musleh S, Ujayli A, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: a case-control study of hospitalized patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Jul 15;59(2):160–5.

43. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2013 Sep 1;13(9):752–61.
44. Zumla A, Hui DS, Perlman S. Middle East respiratory syndrome. *The Lancet*. 2015 Sep 5;386(9997):995–1007.
45. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020 Feb 20;382(8):727–33.
46. Huang H-W, Sun X-M, Shi Z-H, Chen G-Q, Chen L, Friedrich JO, et al. Effect of High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Versus Conventional Oxygen Therapy and Noninvasive Ventilation on Reintubation Rate in Adult Patients After Extubation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med*. 2018 Nov;33(11):609–23.
47. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):270–3.
48. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):697–706.
49. 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*
50. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe* 2020 Aug 20
51. Copin M-C, Parmentier E, Duburcq T, Poissy J, Mathieu D. Time to consider histologic pattern of lung injury to treat critically ill patients with COVID-19 infection. *Intensive Care Med*. 2020 Apr 23;1–3.
52. Zhu N, Wang W, Liu Z, Liang C, Wang W, Ye F, et al. Morphogenesis and cytopathic effect of SARS-CoV-2 infection in human airway epithelial cells. *Nat Commun*. 2020 Aug 6;11(1):3910.
53. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020 Apr 21;369.
54. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017–32.
55. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363–74.
56. García LF. Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19. *Front Immunol*. 2020

57. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Hoagland D, Møller R, et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell*. 2020 May 28;181(5):1036-1045.e9.
58. Desai N, Neyaz A, Szabolcs A, Shih AR, Chen JH, Thapar V, et al. Temporal and Spatial Heterogeneity of Host Response to SARS-CoV-2 Pulmonary Infection. *medRxiv*. 2020 Aug 2;2020.07.30.20165241.
59. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Mar 28
60. Peiris JSM, Chu CM, Cheng VCC, Chan KS, Hung IFN, Poon LLM, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet Lond Engl*. 2003 May 24;361(9371):1767–72.
61. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020 May;17(5):533–5.
62. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020 May 2;395(10234):1417–8.
63. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–8.
64. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 May 4;1–10.
65. Poissy Julien, Goutay Julien, Caplan Morgan, Parmentier Erika, Duburcq Thibault, Lassalle Fanny, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19. *Circulation*. 2020 Jul 14;142(2):184–6.
66. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020 Jul;191:145–7.
67. Guervilly C, Burtey S, Sabatier F, Cauchois R, Lano G, Abdili E, et al. Circulating Endothelial Cells as a Marker of Endothelial Injury in Severe COVID -19. *J Infect Dis*
68. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci*. 2020 Sep 2;
69. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin–Angiotensin–Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23;382(17):1653–9.

70. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, Christie JD, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017 Sep 7;21
71. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708–20.
72. Argenziano MG, Bruce SL, Slater CL, Tiao JR, Baldwin MR, Barr RG, et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: retrospective case series. *BMJ*. 2020 May 29;369
73. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054–62.
74. 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*. 2020 Mar 17;323(11):1061.
75. 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*. 2020 Jul 1;180(7):934–43.
76. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730–41.
77. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr;20(4):425–34.
78. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, et al. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E55–64.
79. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2020 Mar 12;
80. Schulte-Schrepping J, Reusch N, Paclik D, Baßler K, Schlickeiser S, Zhang B, et al. Severe COVID-19 Is Marked by a Dysregulated Myeloid Cell Compartment. *Cell*. 2020 Aug 5.
81. Ding X, Yu Y, Lu B, Huo J, Chen M, Kang Y, et al. Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Jul 28;58(8):1365–71.
82. Ma A, Cheng J, Yang J, Dong M, Liao X, Kang Y. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictive biomarker for moderate-severe ARDS in severe COVID-19 patients. *Crit Care*. 2020 Jun 5;24(1):288.
83. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405–7.

84. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* [Internet]. 2012 Jun 20;307(23).
85. Vincent JL. EPIC II: sepsis around the world. *Minerva Anesthesiol*. 2008 Jun;74(6):293–6.
86. Aouba A, Baldolli A, Geffray L, Verdon R, Bergot E, Martin-Silva N, et al. Targeting the inflammatory cascade with anakinra in moderate to severe COVID-19 pneumonia: case series. *Ann Rheum Dis*. 2020 May 5
87. Goursaud S, Descamps R, Daubin C, Cheyron D du, Valette X. Corticosteroid use in selected patients with severe acute respiratory distress syndrome related to COVID-19. *J Infect*. 2020 Aug 1;81(2):e89–90.
88. Goursaud S, Mombrun M, Cheyron D du. COVID-19 necrotising pneumonia and extracorporeal membrane oxygenation: a challenge for anticoagulation. *ERJ Open Res*. 2020 Apr 1;6(2).
89. Tatum D, Taghavi S, Houghton A, Stover J, Toraih E, Duchesne J. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Outcomes in Louisiana Covid-19 Patients. *Shock* Augusta Ga. 2020 Jun 19
90. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 28;323(16):1574–81.
91. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2052–9.
92. Zangrillo A, Beretta L, Scandroglio AM, Monti G, Fominskiy E, Colombo S, et al. Characteristics, treatment, outcomes and cause of death of invasively ventilated patients with COVID-19 ARDS in Milan, Italy. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2020 Sep;22(3):200–11.
93. Sprung CL, Artigas A, Kesecioglu J, Pezzi A, Wiis J, Pirracchio R, et al. The Eldicus prospective, observational study of triage decision making in European intensive care units. Part II: intensive care benefit for the elderly. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):132–8.
94. Sprung CL, Baras M, Iapichino G, Kesecioglu J, Lippert A, Hargreaves C, et al. The Eldicus prospective, observational study of triage decision making in European intensive care units: Part I—European Intensive Care Admission Triage Scores*. *Crit Care Med*. 2012 Jan;40(1):125–131.
95. Robert R, Coudroy R, Ragot S, Lesieur O, Runge I, Souday V, et al. Influence of ICU-bed availability on ICU admission decisions. *Ann Intensive Care*. 2015 Dec;5(1).
96. Robert R, Reignier J, Tournoux-Facon C, Boulain T, Lesieur O, Gissot V, et al. Refusal of Intensive Care Unit Admission Due to a Full Unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 May 15;185(10):1081–7.

97. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497–506.
98. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Sep 2
99. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):2012–22.
100. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020 Feb 26;296(2):E32–40.
101. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol*. 2020;55(6):327–31.
102. Valette X, Cheyron D du, Goursaud S. Mediastinal lymphadenopathy in patients with severe COVID-19. *Lancet Infect Dis*. 2020 Apr 21;0(0).
103. Sardanelli F, Cozzi A, Monfardini L, Bnà C, Foà RA, Spinazzola A, et al. Association of mediastinal lymphadenopathy with COVID-19 prognosis. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun 19
104. Gerfaut-Valentin M, Cottin V, Jamilloux Y, Hot A, Gaillard-Coadon A, Durieu I, et al. Parenchymal lung involvement in adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jul 29;95(30)
105. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, et al. Chest CT Severity Score: An Imaging Tool for Assessing Severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2020 Mar 30;2(2):e200047.
106. Mahdjoub E, Mohammad W, Lefevre T, Debray M-P, Khalil A, Study Group§. Admission chest CT score predicts 5-day outcome in patients with COVID-19. *Intensive Care Med*. 2020 Aug 1;46(8):1648–50.
107. Meiler S, Schaible J, Poschenrieder F, Scharf G, Zeman F, Rennert J, et al. Can CT performed in the early disease phase predict outcome of patients with COVID 19 pneumonia? Analysis of a cohort of 64 patients from Germany. *Eur J Radiol*. 2020 Oct 1;131.
108. Ruch Y, Kaeuffer C, Ohana M, Labani A, Fabacher T, Bilbault P, et al. CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Jul 24;
109. Nishiyama A, Kawata N, Yokota H, Sugiura T, Matsumura Y, Higashide T, et al. A predictive factor for patients with acute respiratory distress syndrome: CT lung

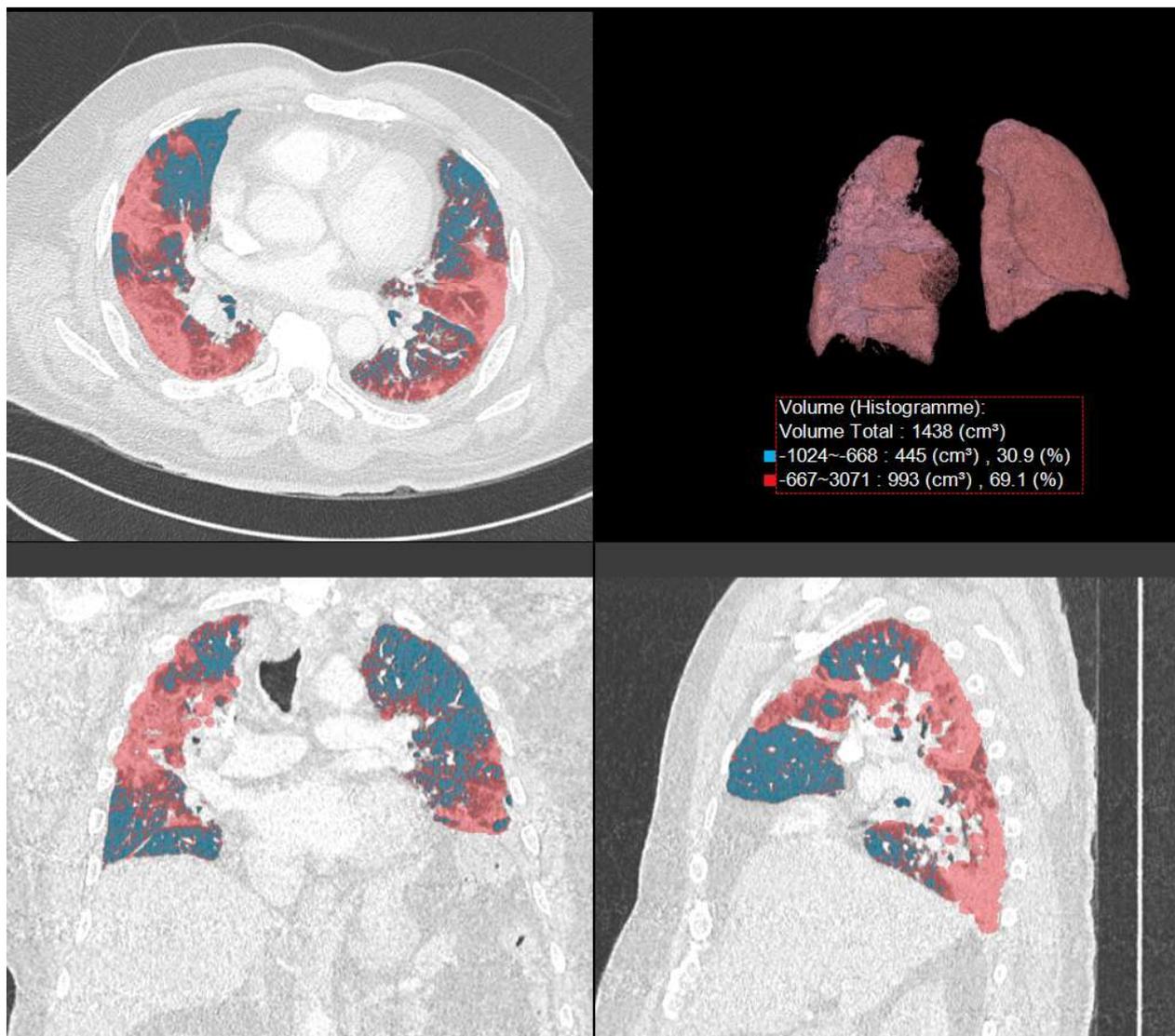
- volumetry of the well-aerated region as an automated method. *Eur J Radiol.* 2020 Jan 1;122:108748.
110. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care Lond Engl.* 2020 19;24(1):364.
 111. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier J-M, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1743–6.
 112. Ibrahim EH, Iregui M, Prentice D, Sherman G, Kollef MH, Shannon W. Deep vein thrombosis during prolonged mechanical ventilation despite prophylaxis. *Crit Care Med.* 2002 Apr;30(4):771–4.
 113. Ciccullo A, Borghetti A, Zileri Dal Verme L, Tosoni A, Lombardi F, Garcovich M, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and clinical outcome in COVID-19: a report from the Italian front line. *Int J Antimicrob Agents.* 2020 May 11;106017.
 114. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M, et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med.* 2020;7.
 115. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020 20;18(1):206.
 116. Fu J, Kong J, Wang W, Wu M, Yao L, Wang Z, et al. The clinical implication of dynamic neutrophil to lymphocyte ratio and D-dimer in COVID-19: A retrospective study in Suzhou China. *Thromb Res.* 2020 Aug;192:3–8.
 117. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Jul 1;146(1):89–100.
 118. Saliccioli JD, Marshall DC, Pimentel MAF, Santos MD, Pollard T, Celi LA, et al. The association between the neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in critical illness: an observational cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2015 Jan 19;19:13.
 119. Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic Significance of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Sepsis: A Prospective Observational Study. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:8191254.
 120. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med.* 2020 May 20;18.
 121. Wynants L, Calster BV, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 2020 Apr 7;369.
 122. Bello-Chavolla OY, Bahena-López JP, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Márquez-Salinas A, et al. Predicting Mortality Due to SARS-CoV-2:

- A Mechanistic Score Relating Obesity and Diabetes to COVID-19 Outcomes in Mexico. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Aug 1;105(8):2752–61.
123. Xie J, Hungerford D, Chen H, Abrams ST, Li S, Wang G, et al. Development and external validation of a prognostic multivariable model on admission for hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv.* 2020 Apr 7;2020.03.28.20045997.
 124. Yan L, Zhang H-T, Xiao Y, Wang M, Sun C, Liang J, et al. Prediction of criticality in patients with severe Covid-19 infection using three clinical features: a machine learning-based prognostic model with clinical data in Wuhan. *medRxiv.* 2020 Mar 3;2020.02.27.20028027.
 125. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020 Jul 17;0(0):null.
 126. Lamontagne F, Agoritsas T, Macdonald H, Leo Y-S, Diaz J, Agarwal A, et al. A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ.* 2020 04;370:m3379.

Annexes

Annexe 1 :

Exemple d'évaluation de l'atteinte pulmonaire d'un patient atteint de PNP-COVID19 :



Légende : Les zones non saines du poumon (verre dépoli, crazy paving, condensations), sont délimitées sur plusieurs coupes prédéfinies, puis le logiciel (McKesson Radiology®) procède à une reconstruction 3D du poumon du patient et estime le volume atteint. Ici, on note une atteinte de 69,1% du parenchyme pulmonaire, soit une atteinte sévère.

Annexe 2 :

Formulaire standardisé de recueil des données patients :

FICHE RECUEIL ETUDE RNL-COVID : Fiche inclusion patient

Evaluation biologique...		Evaluation clinique...	
J1	J3	J5	J0 R
LEU			
NEU			
LYM			
PLQ			
CREAT			
URE			
CRP			
PCT			
FERRI			
TP			
TCA			
DOM			
ALB			
LDH			
FIB			
ALAT			
ASAT			
PAL			
GGT			
BLI			
CPK			
TROP			
BNP			
SaZométre			
PaCO2			
PaO2			
pH			

Thérapeutique ARDS		Diagnostic associé COVID	
J1	J3	J5	J0 R
Curate			
DV			
n° DV			
NO			
ECMO			
CTC			

Complications res.		Microbiologie	
J1	J3	J5	J0 R
PAVM précoce			
PAVM tardive			
MTEV			
Infection KTC			
EER postUS			

Diagnostic associé COVID	
PCR virus respiratoire	
Positive	
Détail	
Prélèvement respi fait	
Positive	
Détail	
AgU Leg si faite	
Positive	
Hémoculture si faite	
Positive	
Détail	
ECBU si fait	
Positive	
Détail	

FICHE RECUEIL ETUDE RNL-COVID : Fiche inclusion patient

Lettre 1 Nom		Lettre 1 Prén	
Jour N		Mois N	
Site recueil			
Log anonymisation :			

Inclusion...		Exclusion...	
Majeur		Prise en charge > 48h extra (1-2-3)	
Suspicion SARS-CoV2			
Prélèvement positif			
Sécurité sociale française			
Absence mesure protec juridique			

Données temporelles		Données ATCD	
Rea ventil		HTA	Onco-H
Sexe		Diabète	Démence
Age		CPI	Hémiplégie
Poids		Insuff card	UGD
Taille		FA	Age
Date sympto		AVC	TTT anti HTA
Date H		BPCO	IEC
Date O2 NC		Asthme	Immunosup
IOT		DysTSH	TTT COVID
Date IOT		Diab compli	ATB
Date H réa		VIH	CTC
Date exIOT		MaiRenChr	AINS
Date S réa		Creat > 265	HCQ/COAZ
Date S H		Climbse	
Décès J30		Neoplasie	
Décès J90		Solide	
LAT		Solide meta	

Symptômes		Scores	
Fievre		SAPS II	
Asthénie		SOFA J0 REA	
Toux			
Céphalées			
Dyspnée			
Hémoptysie			
Diarrées			
Dermato			
Anosmie/Ag			

Evaluation initiale		Radiologie	
T°		Radiographie thoracique	
FC		infiltrats bilatéraux	
FR		\$scanner	
PA syst		Verre dépoli	
Confusion		Condensations en bande	
		Foyer	
		Crazy paving	
		Adenopathies	
		Supérieure	
		Autres atteintes	
		TVP	AVC
		Myocardie	SAM
		EP	

Annexe 3 :

Nomogramme estimant la PaO₂ et la FiO₂ chez les patients en ventilation spontanée, d'après Jean-Louis Vincent et collègues(85) :

MAY 8, 2007
EPIC II

Instructions to complete the CRFs

Conversion tables

1 Estimating PaO₂ from a given SO₂

SO ₂ (%)	PaO ₂ (mmHg)
80	44
81	45
82	46
83	47
84	49
85	50
86	52
87	53
88	55
89	57
90	60
91	62
92	65
93	69
94	73
95	79
96	86
97	96
98	112
99	145

2 Estimating FiO₂

Method	O ₂ flow (l/min)	Estimated FiO ₂ (%)
Nasal cannula	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
Nasopharyngeal catheter	6	44
	4	40
	5	50
Face mask	6	60
	5	40
	6-7	50
Face mask with reservoir	7-8	60
	6	60
	7	70
	8	80
	9	90
	10	95

Annexe 4 :
Facteur de risque de décès à J30 : analyse univariée :

	Vivants n=114	Décédés n=35	p
Âge (ans)	69 [56-80]	80 [68-86]	0,0004
Âge > 66 ans**	64 (56,1)	35 (88,5)	0,0005
Sexe masculin	48 (42,1)	15 (42,9)	0,93
IMC (kg/m ²)	27,8 [24,2-31,5]	28,516 [24,8-30,5]	0,86
Obésité	38 (33,3)	13 (37,1)	0,67
Comorbidités :			
<u>Cardiovasculaires :</u>			
- HTA	55 (48,2)	24 (68,6)	0,036
Traitée par IEC	21 (38,2)	4 (16,7)	0,44
Traitée par ARA2	19 (34,5)	9 (37,5)	0,96
- Cardiopathie ischémique	23 (20,2)	10 (28,6)	0,29
- AVC	6 (5,3)	3 (8,6)	0,47
- Insuffisance cardiaque congestive	9 (7,9)	6 (17)	0,11
- Fibrillation atriale	19 (16,7)	10 (28,6)	0,12
- AOMI	4 (3,5)	8 (22,9)	0,0011
- Diabète sucré	17 (14,9)	14 (40)	0,0014
Diabète compliqué	1 (1)	3 (8,6)	0,04
<i>Au moins une comorbidité cardiovasculaire</i>	70 (61)	30 (85,7)	0,007
<u>Respiratoires :</u>			
- BPCO	10 (8,8)	5 (14,3)	0,35
- SAHOS	10 (8,8)	2 (5,7)	0,73
- Asthme	12 (10,5)	0 (0)	0,069
<i>Au moins une comorbidité respiratoire</i>	30 (26,3)	7 (20,0)	0,51
<u>Cancérologiques :</u>			
- Néoplasie solide	9 (7,9)	11 (31,4)	0,001
Métastatique	4 (3,5)	5 (14,3)	0,033
- Pathologie oncohématologique	1 (0,9)	2 (5,7)	0,14
<i>Néoplasie tout confondu</i>	8 (8,8)	13 (37,1)	0,0001
<u>Autres :</u>			
- Maladie rénale chronique	6 (5,3)	4 (11,4)	0,24
<u>Habitus :</u>			
- Tabagisme actif	12 (10,5)	6 (17,1)	0,29
- Mésusage éthylique	7 (6,1)	2 (5,7)	1
- Score de Charlson Supérieur à 4	3 [1-5] 36 (31,6)	6 [5-8] 27 (77,1)	<0,0001 <0,0001
<u>Maladie à COVID-19 :</u>			
- Durée des symptômes avant hospitalisation	6 [4-9]	5 [2-7]	0,21
Maladie à COVID-19 nosocomiale	2 (1,8)	3 (8,6)	0,084
<u>Symptômes :</u>			
- Dyspnée	55 (48,2)	17 (48,6)	0,97
- Toux	90 (78,9)	20 (57,1)	0,01
- Fièvre	92 (80,7)	30 (85,7)	0,5
- Expectorations	14 (12,2)	5 (14,3)	0,76
- Céphalées	11 (9,6)	1 (28,6)	0,29

- Diarrhées	29 (25,4)	8 (22,8)	0,76
- Anosmie et/ou agueusie	16 (14,0)	1 (2,8)	0,07
- Atteinte dermatologique	2 (1,7)	0 (0)	1
Eléments cliniques à l'admission en hospitalisation :			
- Score qSOFA	1 [0-1]	1 [0-1]	0,10
- Score SOFA	2 [1-4]	4 [3-6]	0,0001
- SOFA > 4**	20 (21,3)	17 (48,6)	0,0002
Scanner thoracique :			
Verre dépoli	94 (96,9)	28 (100)	0,34
Condensations en bandes	73 (75,2)	17 (60,7)	0,13
Crazy paving	48 (49,4)	17 (60,7)	0,29
ADP médiastinales	36 (37,1)	8 (28,6)	0,41
Atteinte > 50%	25 (25,7)	18 (64,2)	0,0002
Atteinte > 75%	2 (2,1)	5 (21,8)	0,006
Embolie pulmonaire	17 (17,5)	3 (10,7)	0,38
Explorations biologiques : *			
- Lymphocytes (G/l)	0,84 [0,59-1,18]	0,65 [0,42-0,99]	
- NLR J1	5,86 [4,1-10,0]	8,45 [3,8-13,3]	0,056
- NLR J3	6,29 [3,1-9,3]	10,0 [5,3-16,2]	0,005
- NLR J3>8,53**	28 (28%)	18 (58,1%)	0,0023
- NLR J3>NLRJ1	45 (44,5)	20 (68,9)	0,02
- NLR J5	1,36 [1,3-1,6]	1,2 [1,1-1,3]	0,33
- Plaquettes (G/l)	190 [151-259]	196 [133-249]	0,86
- SII J1	1187 [668-2118]	1627 [728-4732]	0,06
- SII J3	1289 [669-2346]	1795 [677-2760]	0,34
- SII J5	1337 [709-2697]	1964 [917-3933]	0,25
- CRP (mg/l)	82 [46-166]	104 [43-204]	0,20
- PCT (ng/ml)	0,1 [0,08-0,348]	1 [0,39-2,65]	0,0008
- Ferritine (ng/ml)	613 [365-1112]	623 [144-1373]	0,81
- DDimères (ng/ml)	858 [570-2360]	1590 [725-5440]	0,23
- LDH (U/l)	330 [321-411]	416 [311-531]	0,03
- Albumine (g/l)	36 [33-39]	34 [29-38]	0,046
- Troponine (ng/ml)	11,7 [7,9-25]	30 [17-38]	0,052
Gazométrie artérielle à J1 :			
- PaO2 (kPa)	10,15 [8,5-12,5]	9,2 [7,6-10,2]	0,039

* : Si non précisé, examen biologique réalisé à J1.

** : Valeurs obtenues grâce à la modélisation d'une courbe ROC.

Les variables qualitatives sont exprimées en absolu et pourcentages, les variables quantitatives sont exprimées en médianes et aux 25^{ème} et 75^{ème} quartiles. Concernant les variables qualitatives, test statistique par test du Chi² ou test exact de Fisher sur tableau de contingence. Concernant les variables quantitatives, test statistique par T-test ou test de Mann-Whitney.

Abréviations : AVC – accident vasculaire cérébral, AINS – anti-inflammatoires non stéroïdiens, HCQ / CQ / AZM – traitement par hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycine, IMC – indice de masse corporelle, T° - température corporelle, PAs – pression artérielle systolique, FC – fréquence cardiaque, FR – fréquence respiratoire, qSOFA – *quick sequential organ failure assessment*, AOMI – artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HTA – hypertension artérielle essentielle, BPCO – bronchopneumopathie chronique obstructive, SAHOS – syndrome d'apnée-hypopnée obstructif du sommeil, IEC – inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA 2 – antagoniste système angiotensine-rénine-aldostérone de deuxième génération, LDH – lactate déshydrogénase, NLR – *neutrophile-to-lymphocyte ratio*, SII – *systemic inflammatory index*

Annexe 5 :
Facteurs de risque d'atteinte critique : analyse univariée :

	Sévère n=73	Critique n=76	p
Âge (ans)	72 [59-83]	69 [58-80]	0,36
Sexe masculin	34 (46,6)	29 (38,2)	0,30
IMC (kg/m ²)	27,1 [24,2-30,26]	28,9 [24,5-31,2]	0,19
Obésité	19 (26,0)	32 (42,1)	0,039
Comorbidités :			
<i>Cardiovasculaires :</i>			
- HTA	38 (52,0)	41 (53,9)	0,82
Traitée par IEC	10 (26,3)	8 (19,5)	0,47
Traitée par ARA2	11 (28,9)	15 (36,5)	0,47
- Cardiopathie ischémique	19 (26,0)	14 (18,4)	0,26
- AVC	4 (5,5)	5 (6,6)	1
- Insuffisance cardiaque congestive	9 (12,3)	6 (7,9)	0,37
- Fibrillation atriale	16 (21,9)	13 (17,1)	0,46
- AOMI	3 (4,1)	9 (11,8)	0,13
- Diabète sucré	12 (16,4)	19 (25,0)	0,19
Diabète compliqué	0 (0)	4 (5,3)	0,12
<i>Au moins une comorbidité cardiovasculaire</i>	49 (67,0)	51 (67,1)	0,99
<i>Respiratoires :</i>			
- BPCO	7 (9,6)	8 (10,5)	0,85
- SAHOS	5 (6,8)	7 (9,2)	0,59
- Asthme	6 (8,2)	6 (7,9)	
<i>Au moins une comorbidité respiratoire</i>	17 (23,3)	20 (26,3)	0,66
<i>Cancérologiques :</i>			
- Néoplasie solide	6 (8,2)	14 (18,4)	0,068
Métastatique	2 (2,7)	7 (9,2)	0,09
- Pathologie oncohématologique	0 (0)	3 (3,9)	0,24
<i>Néoplasie tout confondu</i>	6 (8,2)	17 (22,3)	0,017
<i>Autres :</i>			
- Maladie rénale chronique	4 (5,5)	6 (7,89)	0,75
<i>Habitus :</i>			
- Tabagisme actif	7 (9,59)	11 (14,4)	0,36
- Mésusage éthylique	1 (1,3)	8 (10,5)	0,034
- Score de Charlson	4 [3-5]	4 [3-5]	0,45
Supérieur à 4	29 (39,7))	34 (44,7)	0,54
Maladie à COVID-19 :			
- Durée des symptômes avant hospitalisation	7 [5-8]	6 [4-7]	0,22
- Maladie à COVID-19 nosocomiale	1 (1,3)	4 (5,3)	0,37
<i>Symptômes :</i>			
- Dyspnée	49 (67,1)	56 (73,7)	0,38
- Toux	57 (78,1)	53 (69,7)	0,25
- Fièvre	60 (82,2)	62 (81,6)	0,92
- Expectorations	10 (13,7)	9 (11,8)	0,74
- Céphalées	9 (12,3)	3 (3,9)	0,07
- Diarrhées	14 (19,2)	23 (30,3)	0,11

- Anosmie et/ou agueusie	8 (10,9)	9 (11,8)	0,87
- Atteinte dermatologique	1 (1,4)	1 (1,3)	0,98
Eléments cliniques à l'admission en hospitalisation :			
- Score qSOFA	1 [0-1]	1 [0-1]	0,14
- Score SOFA	2 [1-2]	4 [3-5]	<0,0001
- SOFA > 2**	16 (21,9)	58 (76,3)	<0,0001
Scanner thoracique :			
Atteinte > 50%	6 (8,2)	38 (0,5)	<0,0001
Atteinte > 75%	0 (0)	8 (10,5)	0,006
Embolie pulmonaire	5 (8,3)	15 (23,1)	0,025
Crazy-paving	25 (41,6)	40 (61,5)	0,0269
Explorations biologiques : *			
- Lymphocytes (G/l)	0,83 [0,57-1,19]	0,75 [0,49-1,05]	0,32
- NLR J1	5,47 [3,94-8,46]	7,14 [4,56-9,54]	0,017
- NLR J1 > 6,98**	24 (33,8)	44 (59,5)	0,002
- NLR J3	4,47 [2,76-7,44]	8,67 [5,53-13,61]	0,0038
- NLR J3 > 6,85**	18 (27,7)	47 (71,2)	<0,0001
- NLR J5	1,44 [1,31-1,66]	1,26 [1,19-1,35]	0,36
- NLR J3 > NLR J1	28 (43,1)	37 (56,9)	0,12
- Plaquettes (G/l)	191 [147-253]	192 [151-276]	0,33
- SII J1	1073 [619-1770]	1678 [724-3416]	0,019
- SII J3	1082 [579-1634]	2068 [969-3039]	0,019
- SII J5	950 [604-1465]	2302 [1028-3488]	0,0033
- CRP J1 (mg/l)	70 [33-130]	120 [64-210]	0,0002
- CRP J3 (mg/l)	83 [34-141]	166 [106-229]	<0,0001
- PCT (ng/ml)	0,1 [0,08-0,13]	0,46 [0,23-1,28]	0,0018
- Ferritine (ng/ml)	600 [326-1083]	676 [350-1420]	0,78
- DDimères (ng/ml)	860 [445-1985]	1260 [637-3772]	0,048
- LDH (UI/l)	296 [224-365]	407 [306-456]	0,035
- Albumine (g/l)	37 [33-39]	35 [30-38]	0,18
- Troponine (ng/ml)	12,4 [8,5-28,0]	14 [8,3-36,5]	0,08
Gazométrie artérielle à J1 :			
- PaO2 (kPa)	10,55 [8,9-13,0]	9,25 [7,8-11,2]	0,85

* : Si non précisé, examen biologique réalisé à J1.

** : Valeurs obtenues grâce à la modélisation d'une courbe ROC.

Les variables qualitatives sont exprimées en absolu et pourcentages, les variables quantitatives sont exprimées en médianes et aux 25^{ème} et 75^{ème} quartiles. Concernant les variables qualitatives, test statistique par test du Chi² ou test exact de Fisher sur tableau de contingence. Concernant les variables quantitatives, test statistique par T-test ou test de Mann-Whitney.

Abréviations : AVC – accident vasculaire cérébral, AINS – anti-inflammatoires non stéroïdiens, HCQ / CQ / AZM – traitement par hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycine, IMC – indice de masse corporelle, T° - température corporelle, PAs – pression artérielle systolique, FC – fréquence cardiaque, FR – fréquence respiratoire, qSOFA – *quick sequential organ failure assessment*, AOMI – artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HTA – hypertension artérielle essentielle, BPCO – bronchopneumopathie chronique obstructive, SAHOS – syndrome d'apnée-hypopnée obstructif du sommeil, IEC – inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA 2 – antagoniste système angiotensine-rénine-aldostérone de deuxième génération, LDH – lactate déshydrogénase, NLR – *neutrophile-to-lymphocyte ratio*, SII – *systemic inflammatory index*

Annexe 6 :
Facteurs de risque de développer une atteinte critique après 24h
d'hospitalisation : analyse univariée :

	Sévère n=73	Transition critique n=39	p
Âge (ans)	72 [59-83]	75 [68-86]	0,24
Sexe masculin	34 (46,6)	15 (38,5)	0,07
IMC (kg/m ²)	27,2 [24,2-30,3]	29,4 [24,8-31,9]	0,24
Obésité	19 (26,0)	18 (46,2)	0,03
Comorbidités :			
Cardiovasculaires :			
- HTA	38 (52,1)	39 (66,7)	0,14
Traitée par IEC	10 (26,3)	4 (15,4)	0,37
Traitée par ARA2	11 (28,9)	10 (38,5)	0,09
- Cardiopathie ischémique	19 (26,0)	12 (30,8)	0,59
- AVC	4 (5,5)	4 (10,2)	0,35
- Insuffisance cardiaque congestive	9 (12,4)	5 (12,8)	0,94
- Fibrillation atriale	16 (21,9)	9 (23,1)	0,89
- AOMI	3 (4,1)	6 (15,4)	0,06
- Diabète sucré	12 (16,4)	13 (33,3)	0,04
Diabète compliqué	0 (0)	4 (10,3)	0,01
Au moins une comorbidité cardiovasculaire	49 (67,1)	30 (76,9)	0,38
Respiratoires :			
- BPCO	7 (9,6)	5 (12,8)	0,6
- SAHOS	5 (6,8)	3 (7,7)	1
- Asthme	6 (8,2)	3 (7,7)	1
Au moins une comorbidité respiratoire	17 (23,4)	10 (25,6)	0,78
Cancérologiques :			
- Néoplasie solide	6 (8,2)	9 (23,1)	0,03
Métastatique	2 (2,7)	5 (12,8)	0,04
- Pathologie oncohématologique	0 (0)	3 (7,7)	0,04
Néoplasie tout confondu	6 (8,2)	12 (30,8)	0,002
Autres :			
- Maladie rénale chronique	4 (5,5)	6 (15,4)	0,09
Habitus :			
- Tabagisme actif	7 (9,6)	6 (15,4)	0,37
- Mésusage éthylique	1 (1,4)	3 (7,7)	0,12
- Score de Charlson Supérieur à 4	4 [2-5] 29 (39,7)	5 [3-7] 25 (64,1)	0,005 0,017
Maladie à COVID-19 :			
- Durée des symptômes avant hospitalisation	6 [3-7]	5 [2-7]	0,18
Maladie à COVID-19 nosocomiale	1 (1,4)	4 (10,3)	0,049
Symptômes :			
- Dyspnée	49 (67,1)	29 (74,3)	0,43
- Toux	57 (78,0)	26 (66,7)	0,19
- Fièvre	60 (82,2)	31 (79,5)	0,73
- Expectorations	10 (13,7)	4 (10,3)	0,60
- Céphalées	9 (12,4)	0 (0)	0,025

- Diarrhées	14 (19,2)	11 (28,2)	0,28
- Anosmie et/ou agueusie	8 (10,9)	1 (2,6)	0,15
- Atteinte dermatologique	1 (1,4)	1 (2,6)	1
Eléments cliniques à l'admission en hospitalisation :			
- Score qSOFA	1 [0-1]	1 [0-1]	0,019
- Score SOFA	2 [1-2]	4 [2-6]	<0,0001
Scanner thoracique :			
Atteinte > 50%	6 (10)	17 (51,5)	<0,0001
Atteinte > 75%	0 (0)	4 (12)	<0,014
Explorations biologiques : *			
- Lymphocytes (G/l)	0,83 [0,57-1,19]	0,78 [0,49-1,19]	0,32
- NLR J1	5,47 [3,9-8,46]	6,53 [2,93-10,7]	0,33
- NLR J3	4,47 [2,77-7,45]	7,98 [3,76-12,68]	0,09
- NLR J5	1,44 [1,31-1,66]	1,28 [1,15-1,35]	0,34
- NLR J3 > NLR J1	28 (43,1)	21 (67,8)	0,02
- Plaquettes (G/l)	191 [147-253]	176 [131-230]	0,34
- SII J1	1073 [620-1771]	954 [337-2555]	0,25
- SII J3	1082 [579-1635]	1093 [499-2454]	0,27
- SII J5	950 [604-1465]	1705 [527-2945]	0,13
- CRP J1 (mg/l)	70 [33-130]	95 [59-176]	0,07
- CRP J3 (mg/l)	83 [34-141]	146 [97-210]	0,001
- PCT (ng/ml)	0,10 [0,08-0,128]	0,92 [0,15-2,44]	0,029
- Ferritine (ng/ml)	600 [326-1083]	492 [405-573]	0,43
- DDimères (ng/ml)	860 [445-1985]	1260 [632-6220]	0,13
- LDH (UI/l)	296 [224-365]	373 [289-480]	0,19
- Albumine (g/l)	37 [33-39]	36 [32-38]	0,18
- Troponine (ng/ml)	12,4 [8,6-28]	19 [8,3-32,0]	0,73
Gazométrie artérielle à J1 :			
- PaO2 (kPa)	10,55 [8,9-13,1]	9,42 [8,3-11,6]	0,65

Les variables qualitatives sont exprimées en absolu et pourcentages, les variables quantitatives sont exprimées en médianes et aux 25^{ème} et 75^{ème} quartiles. Concernant les variables qualitatives, test statistique par test du Chi² ou test exact de Fisher sur tableau de contingence. Concernant les variables quantitatives, test statistique par T-test ou test de Mann-Whitney.

Abréviations : AVC – accident vasculaire cérébral, AINS – anti-inflammatoires non stéroïdiens, HCQ / CQ / AZM – traitement par hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycine, IMC – indice de masse corporelle, T° - température corporelle, PAs – pression artérielle systolique, FC – fréquence cardiaque, FR – fréquence respiratoire, qSOFA – *quick sequential organ failure assessment*, AOMI – artériopathie oblitérante des membres inférieurs, HTA – hypertension artérielle essentielle, BPCO – bronchopneumopathie chronique obstructive, SAHOS – syndrome d'apnée-hypopnée obstructif du sommeil, IEC – inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA 2 – antagoniste système angiotensine-rénine-aldostérone de deuxième génération, LDH – lactate déshydrogénase, NLR – *neutrophile-to-lymphocyte ratio*, SII – *systemic inflammatory index*.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

Résumé :

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : MOMBRUN MARTIN

TITRE DE LA THESE EN FRANCAIS :

Etude rétrospective analytique multicentrique : Etude du rapport Neutrophiles-Lymphocytes comme facteur prédictif d'évolution vers une forme critique de pneumopathie à SARS-CoV-2.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Contexte : La pandémie actuelle à SARS-CoV-2 a pour principale manifestation une pneumopathie virale parfois responsable de SDRA. Plusieurs éléments prédictifs de mortalité ou de sévérité ont été mis à jour, dont le NLR.

Méthodes : Etude rétrospective multicentrique Normande sur les patients pris en charge pour pneumopathie à SARS-CoV-2 sévère lors du premier pic épidémique entre janvier et juillet 2020. Une analyse multivariée était réalisée pour identifier les facteurs de risque de forme critique.

Résultats : 149 patients ont été inclus, d'âge médian de 71 ans. Les comorbidités les plus fréquentes étaient une HTA (53,0%), un diabète (20,8%), ou une néoplasie (15,4%). 51,0% des patients présentaient une forme critique.

L'augmentation du NLR de J1 à J3 n'était pas un facteur de risque de pneumopathie COVID-19 critique. L'analyse multivariée identifiait deux facteurs de risque : score SOFA à J1 supérieur à 2 (OR 5,1, p=0,01), l'atteinte scanographique sévère (OR 6,1, p=0,02), et un facteur protecteur : CRP inférieure à 83 mg/l à J3 (OR 0,2, p=0,002). La mortalité globale était de 23,5%. L'analyse multivariée identifiait trois facteurs de risque : l'atteinte scanographique sévère (OR 6,9 p=0,0004), le diabète (OR 3,0, p=0,02), un NLR à J3 supérieur à 8,53 (OR 3,5 p=0,02).

Conclusion : Notre étude n'a pas réussi à mettre en évidence la dynamique du NLR entre J1 et J3 comme facteur de risque d'évolution vers une forme critique de pneumopathie COVID-19, chez une population similaire à celles déjà décrites dans les études européennes. Les comorbidités et une augmentation des marqueurs d'inflammation systémique étaient associées à la mortalité dans notre étude.

MOTS CLES : COVID-19, Ratio neutrophiles sur lymphocytes, SARS-CoV-2, Pneumopathie virale.

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS :

Neutrophiles to lymphocytes ratio dynamics as a predictive factor for critic SARS-CoV-2 pneumonia : a multicentric retrospective study.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Introduction : The ongoing SARS-CoV-2 pandemic's main feature is a viral pneumonia, and ARDS can occur in this setting. Pejorative predictive elements have been identified, such as NLR.

Methods : Retrospective multi-center study in Normandy on patients treated for severe SARS-CoV-2 pneumopathy during the first epidemic peak between January and July 2020. A multivariate analysis was performed to identify risk factors of critical form.

Results: 149 patients were included, with a median age of 71 years. The most frequent co-morbidities were hypertension (53.0%), diabetes (20.8%), or neoplasia (15.4%). 51.0% of patients had a critical form.

The increase in NLR from D1 to D3 was not a risk factor for critical COVID-19 lung disease. Multivariate analysis identified two risk factors: SOFA score at D1 greater than 2 (OR 5.1, p=0.01), severe CT involvement (OR 6.1, p=0.02), and a protective factor: CRP less than 83 mg/l at D3 (OR 0.2, p=0.002). Overall mortality was 23.5%. Multivariate analysis identified three risk factors: severe CT involvement (OR 6.9 p=0.0004), diabetes (OR 3.0, p=0.02), NLR at D3 greater than 8.53 (OR 3.5 p=0.02).

Conclusion: Our study failed to demonstrate the dynamics of NLR between D1 and D3 as a risk factor for progression to a critical form of COVID-19 pneumopathy in a population similar to those already described in European studies. Co-morbidities and an increase in systemic inflammatory markers were associated with mortality in our study.

KEY WORDS : COVID-19, Neutrophile-to-lymphocyte ratio, SARS-CoV-2, Viral pneumonia.