



**HAL**  
open science

# Profil évolutif clinique des patients adultes infectés à SARS-CoV-2 et hospitalisés à partir de la structure des urgences de Strasbourg

Tamara Santiago

► **To cite this version:**

Tamara Santiago. Profil évolutif clinique des patients adultes infectés à SARS-CoV-2 et hospitalisés à partir de la structure des urgences de Strasbourg. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03187070

**HAL Id: dumas-03187070**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03187070>**

Submitted on 31 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.

FACULTÉ DE MEDECINE DE NICE



**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Par

**Madame SANTIAGO Tamara**

Née le 06/05/1991 à Nice

**Profil évolutif clinique des patients adultes infectés à SARS-CoV-2 et hospitalisés à partir de la structure des urgences de Strasbourg**

Présentée et soutenue le vendredi 23 octobre 2020 à Nice

Président du Jury : Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Mathieu OBERLIN

Asseseurs : Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT

Madame le Docteur Julie CONTENTI-LIPRANDI (MCU-PH)



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie**

**Pr. ALUNNI Véronique**

**Recherche**

**Pr. DELLAMONICA Jean**

**Etudiants**

**M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick

M. BENCHIMOL Daniel



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)



**Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

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

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence ( 48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale ( 52-02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie ( 49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)





**Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

Mme GROS Auriane Orthophonie (69)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

M. SICARD Antoine Néphrologie (52-03)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)





**Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Constitution du jury en qualité de 4ème membre**

**Professeurs Honoraires**

M. AMIEL Jean	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. ALBERTINI Marc	M. GIBELIN Pierre
M. BALAS Daniel	M. GILLET Jean-Yves
M. BATT Michel	M. GRELLIER Patrick
M. BLAIVE Bruno	M. GRIMAUD Dominique
M. BOQUET Patrice	M. HOFLIGER Philippe
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SANTINI Joseph
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. THYSS Antoine
M. FENICHEL Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. FUZIBET Jean-Gabriel	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M. VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	
M. GASTAUD Pierre	

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
M. BENOLIEL José	Mme MEMRAN Nadine
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	M. MENGUAL Raymond
Mme DONZEAU Michèle	M. PHILIP Patrick
M. EMILIOZZI Roméo	M. POIRÉE Jean-Claude
M. FRANKEN Philippe	Mme ROURE Marie-Claire
M. GASTAUD Marcel	



Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

## **Remerciements**

*A Monsieur le Professeur Jacques LEVRAUT,*

Merci de nous faire l'honneur de présider ce jury. Votre aide à l'élaboration de ce travail a été précieuse. Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance pour m'avoir guidée avec bienveillance tout au long de l'internat, pour votre précieux partage de connaissances et votre disponibilité infaillible pour l'enseignement de la médecine d'urgence.

*A Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT,*

Merci de nous faire l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie de m'avoir accordé votre confiance pour ce travail et vous prie de recevoir ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

*A Monsieur le Docteur Mathieu OBERLIN,*

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail, en pleine épidémie alsacienne de la COVID-19, de m'avoir accompagnée avec patience et bienveillance. Ta disponibilité, ta très grande réactivité et tes conseils m'ont été précieux. Ton investissement dans l'enseignement de la médecine d'urgence à Strasbourg est un exemple pour tous.

*A Madame le Docteur Julie CONTENTI,*

Merci de nous faire l'honneur de participer à ce jury. Ton implication dans la filière COVID-19 des urgences de Nice et ton investissement dans la recherche en médecine d'urgence rendaient ta présence indispensable.

*Au Service des Urgences de Strasbourg, à ses médecins et à son personnel soignant,*

Merci de m'avoir donné, durant l'externat, le goût de la médecine d'urgence et des gardes. Merci de m'avoir un jour fait choisir cette si belle voie, de m'avoir chaleureusement accueillie au NHC le temps de gardes d'interne, et m'avoir aidée dans le recueil de données durant ce travail.

*Au Service des Urgences de Nice, à ses médecins et à son personnel soignant,*

Merci de m'avoir accueillie, encadrée, et formée tout au long de l'internat. La grande disponibilité de ses médecins et leur investissement auprès des internes est un exemple de formation de qualité.

*A l'USIC de Strasbourg, à ses médecins et à son personnel soignant,*

*Au service de Réanimation Médicale de l'Hôpital de Hautepierre, à ses médecins et son personnel soignant,*

Merci pour leur accueil et leur précieux enseignement de la cardiologie, de l'échographie cardiaque, des gestes et techniques de réanimation. C'est une chance inestimable d'avoir appris à leurs côtés.

*Au Service des Urgences de Colmar, à ses médecins,*

Merci pour leur accueil en pleine épidémie de COVID-19, merci pour leur enseignement d'une gestion de crise. Leur remarquable adaptabilité quotidienne restera un exemple pour nous.

*Au Service des Urgences de Puerto Escondido au Mexique, à ses médecins et à son personnel soignant,*

Merci pour leur accueil chaleureux, pour mes premiers stages d'externe aux urgences, pour m'avoir appris à avoir plusieurs perspectives.

*A mes co-DESMU de Nice et de Strasbourg, Rayana, Julie, Morgan et Valérie,*

Merci pour leur présence bienveillante et leur soutien quotidien, leur aide tout au long de mon parcours. Merci d'avoir fait de cet internat une si belle aventure.

*A mes co-internes des urgences de Colmar, Arthur, Franck et Virgile,*

Merci pour leurs rires, leur force et leur courage durant cette crise du coronavirus, pour leur présence infaillible aux urgences, dans les trains et sous les applaudissements de la Grand-Rue.

*Merci à mes amis qui ont toujours été là et à ceux qui seront toujours là, en particulier à Lauriane, pour sa force et son courage durant cette crise du coronavirus, à Marie-Anne et Tom pour leurs précieuses relectures, à Maxime et Nicolas pour ces dizaines d'années d'amitié.*

*Merci à ma famille, à mon frère Loan pour son soutien inconditionnel et à ma grand-mère pour m'avoir un jour orientée vers la médecine avec tant d'énergie.*

*Merci au génie, pour m'avoir un jour patiemment accompagnée lors des moments de doute, et m'avoir aidée à être le médecin que je suis aujourd'hui.*

## **Table des matières**

Remerciements.....	10
Abréviations .....	13
Introduction .....	14
Matériel et méthodes.....	15
Design de l'étude et participants.....	15
Définitions.....	16
Collecte de données.....	18
Analyse statistique .....	18
Résultats .....	20
Discussion.....	27
Conclusion.....	30
Références.....	31
Résumé .....	34
Abstract.....	35
Serment d'Hippocrate par l'Ordre des Médecins.....	36

## **Abréviations**

ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire

ANOVA : *analysis of variance*

AVC : Accident vasculaire cérébral

BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive

CGR : Culot globulaire rouge

COVID-19 : Coronavirus disease 2019

ECMO : Extracorporeal membrane oxygenation

EHPAD : Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

HAS : Haute Autorité de Santé

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

HTA : Hypertension artérielle

HTP : Hôpital de Haute-pierre

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IMC : Indice de masse corporelle

IOA : Infirmière organisatrice de l'accueil

J0 : Premier jour des symptômes

NHC : Nouvel Hôpital Civil

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds ratio

qSOFA : Score Quick SOFA

RT-PCR : Reverse transcriptase-polymerase chain reaction

SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SSR : Service de soins de suite et de réadaptation

SU : Structures des urgences

TVP : Thrombose veineuse profonde

UHCD : Unité d'Hospitalisation de Courte Durée

## **Introduction**

En décembre 2019, une épidémie émerge en Chine, provoquée par un *betacoronavirus*, le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) (1). Cette pathologie est dénommée *coronavirus disease 2019* (COVID-19) par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en février 2020. Dans les structures des urgences (SU) du Bas-Rhin, le taux de passage pour suspicion de COVID-19 augmente, par rapport à la moyenne française, à la fin de la dixième semaine de 2020 (2). Puis devant un afflux massif de patients critiques atteints de la COVID-19, l'état d'urgence sanitaire entre en vigueur en France, le 24 mars 2020.

La gravité de la COVID-19 est liée à sa symptomatologie respiratoire avec une évolution possible, mais non systématique, vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (3). Face à un nombre d'admission en SU augmentant de manière exponentielle au cours du pic épidémique, le risque de submerger les services de réanimation et d'hospitalisation conventionnelle est majeur (4). Au sein de la SU, il est donc primordial de pouvoir identifier cliniquement, parmi les patients sans critère de gravité initial, ceux susceptibles d'évoluer vers une forme grave, nécessitant une surveillance accrue, hospitalière ou ambulatoire.

En effet, plusieurs études ont montré que la COVID-19 est une maladie évolutive avec des variations dynamiques de la charge virale et des images scanographiques, corrélées à la gravité de la maladie (5,6,7). La sensibilité des tests diagnostiques semble aussi évoluer dans le temps (8).

Les études chinoises situent l'apparition d'une dyspnée au septième jour par rapport au début des symptômes et l'admission dans la SU entre le cinquième et le neuvième jour (9,10). Mais cette durée varie selon la période épidémique, la localisation géographique et une admission plus tardive à l'hôpital est associée à une augmentation de la mortalité dans la population chinoise (11,12,13). Les jours de survenue des principales complications sont peu décrits dans la littérature : intubation, maladie thromboembolique, par exemple. La connaissance du profil évolutif clinique paraît pourtant essentielle, en particulier pour repérer les patients les plus à risque de forme grave. Nous savons en effet qu'il existe une forte variabilité interindividuelle de l'expression clinique de la COVID-19 (14). L'initiation d'une oxygénothérapie est un reflet du début de l'aggravation respiratoire de la COVID-19 et un facteur majeur d'hospitalisation. Elle n'est pas relevée dans les études chinoises, et en avril 2020 il n'existait pas d'étude décrivant le profil évolutif clinique de la population française (15).

L'objectif de notre étude était donc de décrire le profil évolutif clinique des patients atteints de la COVID-19 dans une population française et de déterminer si celui-ci était un facteur de mortalité.



## **Matériel et méthodes**

### **Design de l'étude et participants**

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, menée au sein de la SU des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), répartie sur deux sites : le Nouvel Hôpital Civil (NHC) et l'hôpital de Hautepierre. L'étude était non interventionnelle, sans nécessité de suivi. Le traitement des données a été conforme à la méthodologie MR003 (déclaration numéro 22208067 v 0 du quatre octobre 2018). L'étude a été déclarée et a reçu l'aval du Comité d'Ethique des Hôpitaux de Strasbourg sous la référence CE-2020-87.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patients admis dans la SU des HUS
- Entre le six mars 2020 et le huit avril 2020, période du pic épidémique dans le Bas Rhin.
- Et hospitalisés à partir de la SU
- Pour une infection avérée au SARS-CoV-2, définie par un résultat positif au test naso-pharyngé par reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR).

Ont été exclus les patients hospitalisés en raison d'une autre pathologie que la Covid-19.

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le délai entre le début des symptômes et l'initiation d'une oxygénothérapie, chez les patients hospitalisés à partir de la SU et atteints de la COVID-19. Les objectifs secondaires étaient de déterminer le délai des principales complications hospitalières, de décrire les patients selon le délai d'initiation de l'oxygénothérapie, et d'évaluer la mortalité de la COVID-19 en fonction du profil évolutif clinique.

Le critère de jugement principal était le jour moyen d'initiation d'une oxygénothérapie, correspondant au premier jour d'administration d'oxygène à l'hôpital ou au domicile. En cas d'oxygénothérapie au long cours, il correspondait au premier jour de majoration des apports habituels en oxygène. En cas d'administration d'oxygène à domicile, il correspondait au jour d'instauration de l'oxygénothérapie par le médecin traitant, déterminé à partir des déclarations du patient ou de son courrier d'admission.

Les critères de jugements secondaires étaient :

- Le jour moyen de survenue des principales complications hospitalières (médicales, chirurgicales et biologiques) par rapport au début des symptômes
- Les facteurs associés à l'initiation précoce d'une oxygénothérapie
- Les facteurs associés à la durée totale d'oxygénothérapie
- Les facteurs associés à la mortalité intra-hospitalière dont la durée de l'oxygénothérapie et le moment de l'initiation de l'oxygénothérapie

## Définitions

Le premier jour des symptômes (J0) correspondait au jour d'apparition du premier symptôme pouvant évoquer une infection à SARS-CoV-2 (16). Il a été recueilli à partir des déclarations du patient, retranscrites dans le dossier médical informatisé, ou dans les fiches d'intervention s pré-hospitalières. La survenue des événements évolutifs a été datée par rapport au J0.

Le jour d'admission en SU était le jour du premier passage dans la SU des HUS. Le jour d'hospitalisation était défini par le premier jour d'hospitalisation dans un service hospitalier autre que la SU, ou dans l'Unité d'Hospitalisation de Courte Durée (UHCD) des HUS.

Le jour d'initiation d'une oxygénothérapie correspondait au jour d'introduction d'une oxygénothérapie, quel que soit le vecteur, ou à la majoration des apports habituels en oxygène en cas d'oxygénothérapie au long cours. Selon le jour d'initiation d'une oxygénothérapie, nous avons défini trois groupes de patients : un groupe « oxygénothérapie précoce » ayant débuté son oxygénothérapie strictement avant le 6<sup>ème</sup> jour par rapport au début des symptômes, un groupe « oxygénothérapie moyenne » correspondant aux patients avec un début d'oxygénothérapie entre le 6<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour par rapport au début des symptômes et un groupe « oxygénothérapie tardive » ayant bénéficié d'un début d'oxygénothérapie à partir du 11<sup>ème</sup> jour depuis le début des symptômes.

Le jour d'admission en réanimation correspondait au premier jour de séjour dans un service de réanimation des HUS ou d'un autre hôpital, après transfert depuis la SU ou transfert depuis le service d'hospitalisation conventionnelle. Le jour de ventilation mécanique par intubation trachéale correspondait à celui de la première intubation trachéale. Le jour de sortie de réanimation correspondait au premier jour de transfert vers un service conventionnel. Le jour de retour à domicile,

correspondait au premier jour de sortie d'hospitalisation conventionnelle : retour à domicile ou transfert vers un service de soins de suite et de réadaptation (SSR).

Le jour de surinfection pulmonaire était défini par le jour de documentation microbiologique d'une pneumopathie bactérienne ou fongique, le jour de survenue d'une méningite par le jour de réalisation d'une ponction lombaire positive au SARS-CoV-2, et le jour de survenue d'une bactériémie par celui de réalisation de la première hémoculture positive, en excluant les contaminations probables.

Le jour de survenue d'une embolie pulmonaire correspondait au jour de réalisation d'un angiogramme thoracique avec présence d'un thrombus artériel et le jour de survenue d'une thrombose veineuse profonde (TVP) au jour de réalisation d'une échographie-doppler veineuse avec présence d'un thrombus veineux.

Le jour de mise en évidence d'une encéphalopathie ou d'un accident vasculaire cérébral (AVC) était celui de la réalisation d'une imagerie cérébrale évocatrice, associée à une symptomatologie compatible.

La nécessité d'une épuration extra-rénale de novo correspondait à sa réalisation ou à son indication. Le recours à des amines vasopressives comprenait l'administration de noradrénaline, adrénaline ou dobutamine, quelle qu'en soit la durée.

La mise en évidence d'un anticoagulant circulant de novo ou d'une ACFA (arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire) de novo était comptabilisée quelle que soit leur durée de persistance.

La transfusion de culot globulaire rouge (CGR) était définie par la transfusion d'au moins un CGR durant l'hospitalisation.

Les complications psychiatriques étaient définies par la nécessité d'une évaluation psychiatrique durant l'hospitalisation ou à la sortie, ou par l'introduction d'un traitement psychotrope.

Les durées d'oxygénothérapie, de ventilation mécanique, de séjour en réanimation et d'hospitalisation comptaient entièrement le premier et le dernier jour.

Les symptômes du patient étaient classés en quatre catégories : respiratoire (toux, dyspnée), digestive (nausées, vomissement, diarrhée, anorexie), neurologique (céphalée, anosmie, agueusie) et malaise ou chute (avec ou sans perte de connaissance initiale).

Le groupe « patients âgés » était constitué des patients âgés de plus de 75 ans.

## Collecte de données

Les données étaient recueillies à partir des fiches d'interventions pré-hospitalières et des dossiers médicaux informatisés DxCare® (Dedalus, France) et ICCA® (Philips Healthcare, Pays-Bas), puis enregistrées et anonymisées sur un tableur Excel® (Microsoft Corporation, USA). Les données issues des comptes-rendus d'hospitalisation des établissements de transfert ont été prises en compte.

Nous avons sélectionné tous les patients ayant bénéficié d'un test naso-pharyngé par RT-PCR au SARS-CoV-2 dans la SU et inclus les patients hospitalisés au décours, ayant un résultat positif.

Les patients inclus à partir de la structure du NHC ont été repérés par un recueil de l'IOA (Infirmière Organisatrice de l'Accueil) en tant que suspicion de COVID-19.

Les patients de la structure de l'hôpital de Hautepierre ont été sélectionnés par un algorithme informatique, à partir de tous les patients hospitalisés avec un test naso-pharyngé dans les 24h suivant l'admission.

Nous avons rétrospectivement relevé pour chaque patient les données suivantes : caractéristiques du patient (âge, sexe, date d'admission en SU, antécédents médicaux, paramètres vitaux initiaux, le score Quick SOFA (qSOFA)), la symptomatologie présentée et les données évolutives (jour d'hospitalisation, jour d'initiation d'une oxygénothérapie, jour d'hospitalisation dans un service de réanimation, jour d'initiation d'une ventilation mécanique par intubation trachéale, jour de sortie du service de réanimation, jour de sortie d'hospitalisation, complications médico-chirurgicales). Les durées d'oxygénothérapie, de ventilation mécanique, d'hospitalisation dans un service de réanimation et d'hospitalisation totale ont été quantifiées.

Il n'y a pas eu de méthode d'imputation des données manquantes au moment de l'analyse statistique, ayant eu lieu le 15 juillet 2020.

## Analyse statistique

Les analyses ont été effectuées avec la version 19.3.1 de MedCalc Statistical Software® (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium ; 2020) et la version 15.19.1 du tableur Excel® (Microsoft Corporation, Vermont, USA ; 2016).

Les résultats sont exprimés en moyenne  $\pm$  écart-type pour les variables quantitatives de distribution normale. Les mesures quantitatives différentes de la normale sont exprimées en médiane suivie du 1er quartile (p25%) et du 3ème quartile de distribution (p75%). Les données qualitatives de

distribution normale sont exprimées en nombre et pourcentage suivis de l'intervalle de confiance à 95%.

Les moyennes ont été comparées par un test t de Student pour les séries non appariées de distribution normale et par un test de Mann-Whitney en cas de distribution différente de la normale. La comparaison de plusieurs groupes de variables quantitatives a été réalisée par ANOVA lorsque les variables étaient normales et par un test de Kruskal-Wallis si elles étaient différentes de la normale. Les pourcentages ont été comparés par un test de Chi 2.

L'analyse multivariée a été réalisée par une régression logistique de type backward. Les facteurs ont été inclus dans l'analyse multivariée lorsque  $p$  était  $< 0,15$ . Le seuil de significativité statistique est considéré atteint avec un risque d'erreur inférieur à 5% ( $p < 0,05$ ).

## Résultats

Sur la période d'étude, 699 patients répondaient aux critères d'inclusion. Une patiente avec RT-PCR SARS-CoV-2 positive a été exclue, car hospitalisée en raison d'un polytraumatisme et non de sa COVID-19.

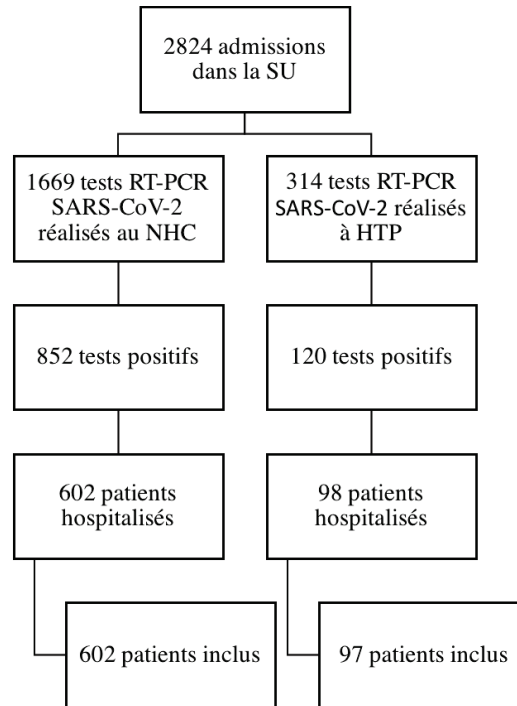


Figure 1 : Diagramme de flux

La moyenne d'âge de notre population était de 66 ans  $\pm$  16, avec un sex-ratio H/F de 1,48 soit 60% d'hommes. Parmi les 699 patients, 374 (54%) étaient hypertendus, 188 diabétiques (27%), 152 tabagiques (21,7%), 69 présentaient un SAOS (17,3%) et 101 une cardiopathie ischémique (14,5%). Quatre-cents-seize patients (59,5%) étaient obèses ou en surpoids, dont 212 obèses (30,3%) et 204 en surpoids (29,2%). Le poids moyen était de 83kg  $\pm$  17,7. Trente-cinq patients (5%) n'avaient aucun antécédent. L'ensemble des caractéristiques cliniques et démographiques de notre population est présenté dans le tableau 1.

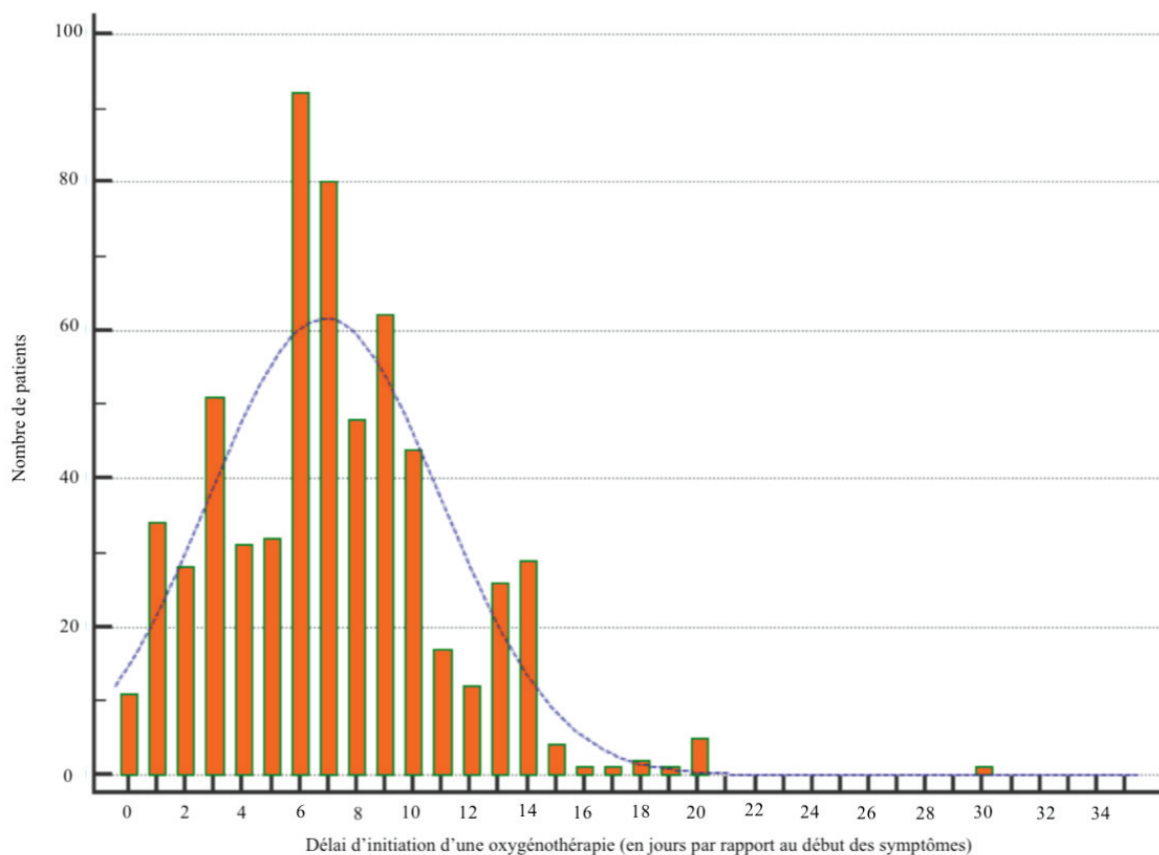
Sur 674 patients avec des données de survie hospitalière complètes, 115 patients étaient décédés (17,1% (IC95% : [14,2 - 19,9])). Parmi les 181 patients admis en réanimation (25,9% (IC95% : [22,7 - 29,1])), 28 sont décédés (15,5% (IC95% : [10,2 - 20,7])). Sur l'ensemble de la population, 617 patients (88,3% (IC95% : [85,9 - 90,7])), ont bénéficié d'une oxygénothérapie et 163 patients (23,3% (IC95% : [20,2 - 26,5])) ont bénéficié d'une ventilation mécanique.

<b>Tableau 1</b> Caractéristiques cliniques et démographiques de la population (n = 699)	
<b>Variabiles (n, %)*</b>	<b>Valeurs ou moyenne (% ou écart-type)</b>
Nombre total de patients	699
Âge (années)	66 (±16)
Hommes	417 (60)
Femmes	282 (40)
<b>Antécédents (699, 100%)</b>	
Absence d'antécédent	35 (5,0)
IMC > 25 kg/m <sup>2</sup>	416 (59,5)
Surpoids	204 (29,2)
Obèses	212 (30,3)
HTA	374 (53,5)
Diabète	188 (26,9)
Tabac	152 (21,7)
SAOS	69 (17,3)
Cardiopathie ischémique	101 (14,5)
Cancer actif	52 (7,4)
Embolie pulmonaire/ TVP	52 (7,4)
AVC	48 (6,9)
Asthme	46 (6,6)
BPCO	40 (5,7)
Exogénose chronique	29 (4,1)
Immunodéprimés	25 (3,6)
Epilepsie	13 (1,9)
Oxygénothérapie au long cours	8 (1,1)
<b>Symptômes (699, 100%)</b>	
Respiratoires	656 (93,8)
Digestifs	372 (53,2)
Neurologiques	278 (39,8)
Malaise ou chute	124 (17,7)
<b>Oxygénothérapie (698, 99,9%)</b>	
Sortie sous oxygénothérapie	20 (2,9)
<b>Admission en réanimation (696, 99,6%)</b>	
<b>Ventilation mécanique par intubation (696, 99,6%)</b>	
<b>Mortalité intra-hospitalière (674, 96,4%)</b>	115 (17,1)
* nombre de valeurs disponibles pour la variable utilisée: sur les 699 patients inclus, 4 n'avaient pas de J0 identifié, 21 ont été perdus de vue (transferts vers l'étranger ou des cliniques n'ayant pas communiqué de compte-rendu d'hospitalisation), 7 avaient des données incomplètes et 6 étaient toujours hospitalisés au moment de l'analyse statistique.	
IMC : Indice de masse corporelle HTA : Hypertension artérielle SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil TVP : Thrombose veineuse profonde AVC : Accident vasculaire cérébral BPCO : Bronchopneumopathie chronique obstructive J0 : Premier jour des symptômes	



Concernant le critère de jugement principal, le jour moyen d'initiation d'une oxygénothérapie était le 7<sup>ème</sup> jour  $\pm$  4 (Figure 2). Le jour moyen de retour à domicile était le 23<sup>ème</sup>  $\pm$  16 avec une médiane au 19<sup>ème</sup> jour. Chez les patients ayant bénéficié d'une oxygénothérapie, la durée moyenne d'oxygénothérapie était de 13 jours  $\pm$  12.

L'oxygénothérapie précoce (strictement avant le 6<sup>ème</sup> jour) concernait 187 patients (30,6% (IC95% : [26,9 - 34,2])), l'oxygénothérapie moyenne (entre le 6<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour) concernait 326 patients (53,3% (IC95% : [49,3 - 57,2])) et l'oxygénothérapie tardive 99 patients (16,2% (IC95% : [13,3 - 19,1])).



**Figure 2 :** Nombre de patients selon le jour d'initiation d'une oxygénothérapie.

Chez les patients ayant séjourné en réanimation, le jour moyen d'initiation d'une oxygénothérapie était le 7<sup>ème</sup> jour  $\pm$  4. Le jour moyen d'initiation d'une ventilation mécanique par intubation était le 9<sup>ème</sup>  $\pm$  4. La durée moyenne de séjour en réanimation était de 21 jours  $\pm$  17 et la durée moyenne d'hospitalisation était de 16 jours  $\pm$  15. La durée moyenne d'oxygénothérapie était de 7 jours  $\pm$  6 chez les patients non admis en réanimation et de 25 jours  $\pm$  14 chez les patients admis en réanimation.

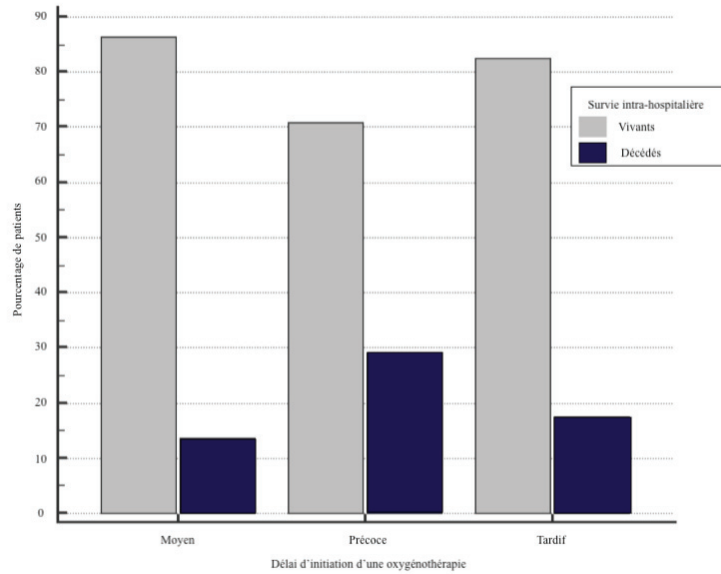
Chez les survivants et chez les décédés, le jour moyen d'initiation d'une oxygénothérapie était le même, 7<sup>ème</sup> jour  $\pm$  4.

Concernant les critères de jugement secondaires, les principales complications retrouvées étaient la surinfection pulmonaire chez 78 patients (11,2%), la présence d'un anticoagulant circulant chez 71 patients (10,2%). Les complications thromboemboliques concernaient 7,0% des patients, de même que l'anémie avec transfusion d'au moins un CGR. L'incidence des accidents vasculaires cérébraux et des encéphalopathies était de 2,6%. Une méningite à SARS-CoV-2 était documentée chez 2 patients. L'ensemble des complications et leur jour moyen d'apparition sont présentés dans le tableau 2.

<b>Tableau 2</b> Complications hospitalières de la population (n = 699)		
Complications	nombre (%)	Jour moyen d'apparition (écart-type)
Amines vasopressives	124 (17,7)	
Surinfection pulmonaire documentée	78 (11,2)	17,9 ( $\pm$ 9,9)
Anticoagulant circulant positif	71 (10,2)	
Polyneuropathie de réanimation	67 (9,6)	
Complications thromboemboliques	50 (7,2)	15,4 ( $\pm$ 7,7)
Transfusion CGR	49 (7)	
ACFA de novo	35 (5)	
Bactériémie	29 (4,1)	24,0 ( $\pm$ 17,7)
Infection urinaire	25 (3,6)	22,6 ( $\pm$ 12,3)
Epuration extra-rénale de novo	24 (3,4)	18,4 ( $\pm$ 4,9)
Complications psychiatriques	20 (2,8)	
Accident vasculaire cérébral	18 (2,6)	15,6 ( $\pm$ 11,7)
Encéphalopathie	18 (2,6)	28,7 ( $\pm$ 13,7)
Crise convulsive	9 (1,3)	19,4 ( $\pm$ 11,8)
ECMO	6 (0,9)	15 ( $\pm$ 4)
Méningite à SARS-CoV-2	2 (0,3)	38,5 ( $\pm$ 17,7)
CGR : culot globulaire rouge		
ECMO : extracorporeal membrane oxygenation		
ACFA : arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire		

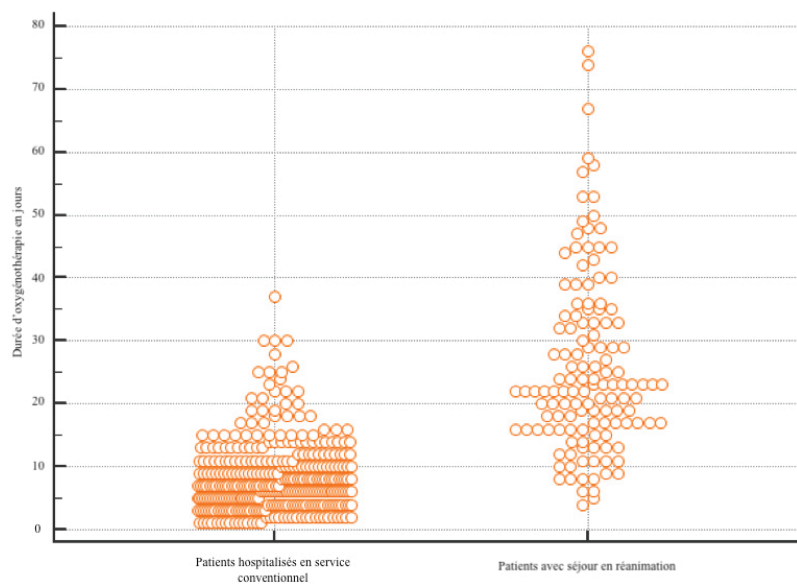
L'initiation précoce d'une oxygénothérapie était associée, de manière significative en analyse multivariée, au sexe féminin odds ratio [OR] = 1,5 ; intervalle de confiance à 95% [1,1-2,2]) et à la mortalité intra-hospitalière (OR = 1,9 [1,2 - 3,0]). L'absence d'HTA était un facteur protecteur d'oxygénothérapie précoce (OR = 0,6 [0,4 - 0,9]). Le poids, le diabète, la cardiopathie ischémique, le tabagisme, l'asthme, le SAOS, l'immunosuppression n'étaient pas associés à la catégorie de délai d'initiation de l'oxygénothérapie. Les facteurs cliniques étudiés en lien avec l'initiation d'une oxygénothérapie précoce sont présentés dans le tableau 3. La mortalité intra-hospitalière est présentée selon le délai d'initiation de l'oxygénothérapie dans la figure 3.

<b>Tableau 3</b> Facteurs cliniques associés à l'initiation d'une oxygénothérapie précoce (avant le 6 <sup>ème</sup> jour)			
Données cliniques	Valeur p	OR (IC95%)	Valeur p
	Analyse univariée	Analyse multivariée	Analyse multivariée
Âge ≥75 ans	<0,0001	1,5 (1,0 - 2,2)	0,0718
IMC	0,4154		
Sexe féminin	0,0232	1,5 (1,1 - 2,2)	0,0233
Diabète	0,3221		
Absence HTA	0,0019	0,6 (0,4 - 0,9)	0,0167
Cardiopathie ischémique	0,0578		
Asthme	0,8713		
Tabac	0,1699		
Immunosuppression	0,0315	2,4 (0,9 - 6,2)	0,0808
SAOS	0,1013		
Mortalité intra-hospitalière	0,0001	1,9 (1,2 - 3,0)	0,0083
IMC : Indice de masse corporelle			
HTA : Hypertension artérielle			
SAOS : Syndrome d'apnées obstructives du sommeil			



**Figure 3 :** Mortalité intra-hospitalière selon le délai d'initiation de l'oxygénothérapie

La durée totale d'oxygénothérapie chez les survivants n'était pas différente chez les sujets de plus ou de moins de 75 ans ( $p = 0,852$ ), chez les hommes ou chez les femmes ( $p = 0,128$ ), chez les patients en surpoids ou chez ceux ayant un IMC  $< 25 \text{ kg/m}^2$  ( $p = 0,142$ ), chez les obèses ou chez les non obèses ( $p = 0,455$ ), et chez les patients ayant bénéficié ou non d'une oxygénothérapie précoce ( $p = 0,394$ ). Elle n'était pas significativement différente selon le délai d'initiation de l'oxygénothérapie par rapport au début des symptômes ( $p = 0,2148$ ). Elle était plus longue chez les patients hospitalisés en réanimation ( $p < 0,0001$ ). (Figure 4)



**Figure 4 :** Durée d'oxygénothérapie en jours chez les patients avec survie intra-hospitalière, hospitalisés en service conventionnel et en réanimation

Le jour moyen de mortalité intra-hospitalière était le 16<sup>ème</sup> jour  $\pm$  14 avec une médiane au 13<sup>ème</sup> jour. Nous avons inclus 514 patients dans la régression logistique en analyse multivariée, ayant bénéficié d'une oxygénothérapie avec des données de survie complètes (94 décédés à l'hôpital et 420 survivants).

Les facteurs associés à la mortalité intra-hospitalière étaient l'âge  $\geq$ 75 ans (OR = 5,0 [3,0 - 8,3]), la cardiopathie ischémique (OR = 3,2 [1,8 - 5,7]) et l'immunosuppression (OR = 4,9 [1,6 - 14,5]). Les facteurs de risque étudiés en lien avec la mortalité intra-hospitalière sont présentés dans le tableau 4.

<b>Tableau 4</b> Facteurs de risque associés à la mortalité intra-hospitalière chez les patients ayant eu une oxygénothérapie			
Données cliniques	Valeur p	OR (IC95%)	Valeur p
	Analyse univariée	Analyse multivariée	Analyse multivariée
Âge $\geq$ 75 ans	<0,0001	5,0 (3,0 - 8,3)	< 0,0001
Cardiopathie ischémique	<0,0001	3,2 (1,8 - 5,7)	0,0001
Immunosuppression	0,0111	4,9 (1,6 - 14,5)	0,0048
Oxygénothérapie précoce	<0,0001	1,6 (0,9 - 2,6)	0,0877
HTA	0,0002		
Diabète	0,0571		
Surpoids	0,0050		
Oxygénothérapie	0,0002		
HTA : Hypertension artérielle			

## **Discussion**

Notre étude analyse rétrospectivement une population atteinte de la COVID-19, hospitalisée dans un établissement d'une des régions les plus touchées par le début de l'épidémie en France. Le jour moyen d'initiation d'une oxygénothérapie était le 7<sup>ème</sup> jour  $\pm$  4, tous patients confondus. Le sexe féminin et la mortalité intra-hospitalière étaient associés de manière indépendante à une oxygénothérapie précoce (strictement avant le 6<sup>ème</sup> jour). L'absence d'HTA était un facteur protecteur d'une oxygénothérapie précoce. Le jour moyen de mortalité intra-hospitalière était le 16<sup>ème</sup> jour  $\pm$  14. Les facteurs associés de manière indépendante à la mortalité intra-hospitalière étaient l'âge  $\geq$  75ans, la cardiopathie ischémique et l'immunosuppression.

Concernant le jour d'initiation de l'oxygénothérapie, nos données concordent avec les résultats obtenus sur la population de Wuhan, situant l'apparition de la dyspnée au 7<sup>ème</sup> jour, le décès au 19<sup>ème</sup> jour et associant à la mortalité intra-hospitalière, un âge avancé, un score SOFA élevé et une augmentation des D-dimères (9).

Concernant l'association entre le délai d'initiation de l'oxygénothérapie et la mortalité intra-hospitalière, nous remarquons que les patients avec un délai court (avant le 6<sup>ème</sup> jour par rapport au J0) ont une mortalité intra-hospitalière plus importante. Toutefois, parmi les patients décédés, la catégorie de délai d'initiation d'une oxygénothérapie n'est pas significativement différente.

Une étude sur une population parisienne de 379 patients hospitalisés en réanimation associait, de manière indépendante, une admission dans les 7 jours (par rapport aux premiers symptômes de la maladie) à une mortalité accrue (17). Cette étude ne concernait que des patients de réanimation, avec défaillance viscérale.

Nous retrouvons cette tendance dans notre étude, mais avec une population différente, davantage représentative de la population générale atteinte de la COVID-19 avec des patients d'hospitalisation conventionnelle (74%) et de réanimation (26%), admis via une SU.

En étudiant particulièrement les facteurs indépendamment associés à l'oxygénothérapie précoce dans la COVID-19, nous avons pu mettre en évidence un risque de mortalité intra-hospitalière plus important chez les patients avec une initiation avant le 6<sup>ème</sup> jour par rapport au J0. Nos résultats pourraient guider les recommandations concernant les décisions d'orientation pré-hospitalière et hospitalière et le suivi des patients atteints d'une forme symptomatique de la COVID-19. Les patients ayant une oxygénothérapie avant le 6<sup>ème</sup> jour, même sans autre critère de gravité, pourraient bénéficier d'une surveillance accrue.

La Haute Autorité de Santé (HAS), fonde déjà sa stratégie diagnostique au cours du temps, selon le moment par rapport à l'apparition des symptômes, mais elle n'a pas établi d'algorithme de surveillance ou de prise en charge selon le moment de l'examen clinique par rapport au J0 (18).

Par ailleurs, notre étude a identifié des facteurs de risque de mortalité intra-hospitalière (un âge  $\geq$  75 ans, une cardiopathie ischémique et une immunosuppression). Ces éléments et ce score permettraient de repérer rapidement, dès l'admission en SU les patients susceptibles d'évoluer vers une forme grave.

Concernant les complications hospitalières de la COVID-19, nous avons relevé un anticoagulant circulant positif chez 36% des patients admis en réanimation (66 patients sur 182). De nombreuses études soulignent la présence d'une hypercoagulabilité dans la COVID-19 et retrouvent une nette élévation des D-dimères (1, 19). Pourtant, une récente étude niçoise montre l'absence de lien entre la présence d'un anticoagulant circulant et la mortalité ou la survenue de complications thromboemboliques (20).

Nous avons seulement 7,2% de complications thromboemboliques, ce qui est moindre que dans une population de patients alsaciens hospitalisés uniquement en réanimation (16,7% d'évènements thromboemboliques), ou dans une population hollandaise hospitalisée en réanimation et en service conventionnel (20% de complications thromboemboliques) (21, 22). La plupart de notre population d'étude hospitalisée, aussi bien en service conventionnel qu'en réanimation, a bénéficié d'une thromboprophylaxie systématique dès l'admission, pouvant expliquer cette faible prévalence par rapport aux populations étrangères ou exclusivement de réanimation.

Concernant les caractéristiques de notre population de malades COVID-19 hospitalisés, 60% avaient un IMC  $>$  25 kg/m<sup>2</sup>, dont 30% étaient obèses. La représentation des obèses dans notre population était donc nettement supérieure à la moyenne locale (18,6% d'obèses  $\pm$  5% dans le Bas-Rhin et le Haut-Rhin et 32,3% de patients en surpoids en France en 2012), bien qu'elle ne soit associée ni à la mortalité intra-hospitalière ni à l'initiation précoce d'une oxygénothérapie (23).

La principale limite de notre étude est un recueil rétrospectif des données. Le premier jour de début des symptômes est recueilli de manière déclarative, entraînant un potentiel biais de mesure. Par ailleurs, l'épidémie de COVID-19 dans le Bas-Rhin et le Haut-Rhin a entraîné la mise en place de moyens sanitaires exceptionnels avec de nombreux transferts inter-régionaux et internationaux de patients, entraînant des perdus de vue. Même si le critère de jugement principal est initialement recueilli, les données sur les complications survenues au cours du séjour en réanimation et sur la mortalité intra-hospitalière sont incomplètes.



Notre étude n'est pas parfaitement représentative de la population bas-rhinoise atteinte de la COVID-19 avec des critères d'hospitalisation, puisqu'elle n'inclue pas les patients ayant été admis directement en réanimation ou dans les autres services de l'hôpital, ni les patients avec une COVID-19 symptomatique ayant eu une limitation de soins au sein de l'EHPAD dans lequel ils résidaient. Enfin, concernant la mortalité intra-hospitalière, nous n'avons pas tenu compte dans l'analyse multivariée des traitements administrés aux patients. La diversité des protocoles thérapeutiques administrés a pu constituer un biais de confusion.

## **Conclusion**

Parmi les patients hospitalisés pour une COVID-19 à partir de la SU de Strasbourg, le jour moyen d'initiation d'une oxygénothérapie est le 7<sup>ème</sup> jour  $\pm$  4. Une oxygénothérapie précoce est associée à la mortalité intra-hospitalière. Un âge  $\geq$  75 ans, une cardiopathie ischémique et une immunosuppression sont des facteurs de risque de mortalité intra-hospitalière.

Tous ces éléments pourraient être réunis dans un score, afin de repérer rapidement, dès l'admission en SU ou en consultation de médecine générale, les patients susceptibles d'évoluer vers une forme grave de la COVID-19, nécessitant une surveillance accrue.

## Références

1. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Med Interne*. 2020;41:375- 89.
2. GEODES - Santé publique France - Indicateurs : cartes, données et graphiques. (page consultée le 16/04/2020). [Internet]. Taux de passages aux urgences pour suspicion de COVID-19 - Hebdomadaire - OSCOUR® (pour 10 000 passages) - tous âges 2020-S11, [en ligne]. [https://geodes.santepubliquefrance.fr/index.php - bbox=717025,6308251,254751,201538&c=indicator&f=0&i=sursaud\\_corona\\_hebdo.prop\\_corona\\_pass\\_sau&s=2020-S11&selcodgeo=67&t=a01&view=map2](https://geodes.santepubliquefrance.fr/index.php - bbox=717025,6308251,254751,201538&c=indicator&f=0&i=sursaud_corona_hebdo.prop_corona_pass_sau&s=2020-S11&selcodgeo=67&t=a01&view=map2)
3. 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;323:1574-81.
4. Lapostolle F, Goix L, Vianu I, Chanzy E, De Stefano C, Gorlicki J, et al. COVID-19 epidemic in the Seine-Saint-Denis Department of Greater Paris: one month and three waves for a tsunami. *European Journal of Emergency Medicine*. 2020;27:274-78.
5. Yu F, Yan L, Wang N, Yang S, Wang L, Tang Y, et al. Quantitative Detection and Viral Load Analysis of SARS-CoV-2 in Infected Patients. *Clin Infect Dis*. 2020;71:793- 98.
6. Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296:E32-E40.
7. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581:465-69.
8. Li Y, Yao L, Li J, Chen L, Song Y, Cai Z, et al. Stability issues of RT-PCR testing of SARS-CoV-2 for hospitalized patients clinically diagnosed with COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92:903-08.

9. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395:1054- 62.
10. Linton NM, Kobayashi T, Yang Y, Hayashi K, Akhmetzhanov AR, Jung S, et al. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data. *J Clin Med*. 2020;9:538.
11. Zhang J, Litvinova M, Wang W, Wang Y, Deng X, Chen X, et al. Evolving epidemiology and transmission dynamics of coronavirus disease 2019 outside Hubei province, China: a descriptive and modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:793-802.
12. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *BMJ*. 2020;368:m606.
13. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang Y-Y, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J*. 2020;133:1261-67.
14. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Auto-antibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;eabd4585.
15. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395:507- 13.
16. Pascarella G, Strumia A, Piliiego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med*. 2020;288:192-206.
17. Azoulay E, Fartoukh M, Darmon M, Géri G, Voiriot G, Dupont T, et al. Increased mortality in patients with severe SARS-CoV-2 infection admitted within seven days of disease onset. *Intensive Care Med*. 2020;46:1714-22.

18. HAS. Communiqué de presse mis en ligne le 26 juin : Des fiches pour guider les médecins généralistes dans la prise en charge des patients suspectés de COVID-19
19. 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;382:1708-20.
20. Ferrari E, Sartre B, Squara F, Contenti J, Occelli C, Lemoel F, et al. High prevalence of acquired thrombophilia without prognosis value in Covid-19 patients. *J Am Heart Assoc*. 2020;e017773.
21. 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;46:1089-98.
22. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1995- 2002.
23. INSERM, Kantar Health, Roche. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité (Obépi 2012). Roche, Neuilly-sur-Seine. 2012;60 p.

## Résumé

**Introduction :** La prise en charge de malades atteints de *coronavirus disease 2019* (COVID-19) en structure des urgences (SU) nécessite d'évaluer précisément les critères de gravité, en particulier en période épidémique. La COVID-19 est une maladie évolutive et l'aggravation respiratoire est un élément pronostic important. Notre objectif était de décrire le profil évolutif clinique d'une population française atteinte de COVID-19 et de déterminer s'il était un facteur de mortalité.

**Matériel et méthodes :** Etude observationnelle rétrospective menée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg incluant les patients hospitalisés depuis la SU en 2020 pour une infection au *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Elle évaluait les délais entre le début des symptômes (J0) et l'initiation d'une oxygénothérapie, et entre le J0 et l'apparition des complications hospitalières. Par analyse multivariée, nous avons recherché les facteurs associés à l'oxygénothérapie précoce et à la mortalité intra-hospitalière.

**Résultats :** L'analyse concernait 699 patients. Par rapport au J0, le jour moyen d'initiation d'une oxygénothérapie était le 7<sup>ème</sup> jour  $\pm$  4, et d'une ventilation mécanique le 9<sup>ème</sup> jour  $\pm$  4. L'initiation précoce d'oxygénothérapie (avant le 6<sup>ème</sup> jour) était indépendamment associée au sexe féminin et à la mortalité intra-hospitalière. L'absence d'HTA était un facteur protecteur d'oxygénothérapie précoce. En analyse multivariée, la mortalité intra-hospitalière était associée à un âge  $\geq$  75 ans, à une cardiopathie ischémique, et à une immunosuppression. Le jour moyen de mortalité intra-hospitalière était le 16<sup>ème</sup>  $\pm$  14.

**Conclusion :** Le jour moyen d'initiation d'oxygénothérapie est le 7<sup>ème</sup> jour  $\pm$  4. Une oxygénothérapie précoce, un âge  $\geq$  75 ans, une cardiopathie ischémique et une immunosuppression sont associés à une forme grave de COVID-19. Ces éléments pourraient être réunis dans un score afin de repérer rapidement, dès l'admission en SU ou en consultation de médecine générale, les patients nécessitant surveillance accrue et hospitalisation.

**Mots-clés :** COVID-19, SARS-CoV-2, oxygénothérapie, mortalité

## **Abstract**

**Background:** Taking care in emergency departments (EDs) of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) needs accurate evaluation of severity criteria, in particular during the epidemic period. The COVID-19 is a progressive disease and the respiratory deterioration leads an important part in prognosis. The focus of the study is to describe the clinical evolving pattern of COVID-19, in a French population, and to determine whether or not this pattern represents mortality criteria.

**Methods:** This observational retrospective study, led in the teaching hospitals of Strasbourg, included hospitalized patients from the EDs in 2020, for an infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). We evaluated the time period between disease onset and introduction of oxygen therapy, and the period between disease onset and development of hospital complications. By multivariate analysis, we researched the features associated with early oxygen therapy and in-hospital mortality.

**Findings:** Of the 699 patients included in the study, the mean period from disease onset to initiate oxygen therapy was 7 days  $\pm$  4 days, whereas the mean time to initiate mechanical ventilation was 9 days  $\pm$  4 days. The early introduction of oxygen therapy (i.e. before 6 days after disease onset) was independently related to female gender, and in-hospital mortality. The absence of high blood pressure was a protector from early introduction of oxygen therapy. By multivariate analysis, in-hospital mortality was related to elderly patients (i.e. aged  $\geq$  75 years), ischaemic heart disease, and immunosuppression. The mean period from disease onset to in-hospital death was 16 days  $\pm$  14 days.

**Conclusion:** The mean period from disease onset to initiate oxygen therapy is 7 days  $\pm$  4 days. Early oxygen therapy, elderly age, ischaemic heart disease, and immunosuppression are related to a severe COVID-19. All these features could be combined in an overall score, to quickly identify, upon admission to the EDs, patients requiring increased vigilance and hospitalization.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2, oxygen, mortality



## Serment d'Hippocrate par l'Ordre des Médecins

*« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.*

*Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.*

*Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.*

*Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

*Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.*

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

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »*