HAL
open science

Développement d'un score clinico-biologique d'évaluation du risque de passage en réanimation des patients COVID-19 positifs hospitalisés en service médical conventionnel

Mickaël Gette

To cite this version:

Mickaël Gette. Développement d'un score clinico-biologique d'évaluation du risque de passage en réanimation des patients COVID-19 positifs hospitalisés en service médical conventionnel. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03266296

HAL Id: dumas-03266296

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03266296

Submitted on 21 Jun 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 des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Développement d'un score clinico-biologique d'évaluation du risque de passage en réanimation des patients COVID-19 positifs hospitalisés en service médical conventionnel

T H E S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 18 Juin 2021

Par Monsieur Mickael GETTE

Né le 10 septembre 1987 à Oullins (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de BIOLOGIE MÉDICALE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur GUIEU Régis	**Président**
Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas	**Assesseur**
Monsieur le Docteur FROMONOT Julien	**Directeur**
Madame le Docteur MARLINGE Marion	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
2013		
M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016
2014		
M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

Honoris causa

1967	
MM. les Professeurs	DADI (Italie)
	CID DOS SANTOS (Portugal)
1974	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
	T.A. LAMBO (Suisse)
1975	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.)
	Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
1976	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique)
	Z.J. BOWERS (U.S.A.)
1977	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
	C.GIBBS (U.S.A.)
	J. DACIE (Grande-Bretagne)
1978	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
1980	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.)
	R.D. ADAMS (U.S.A.)
1981	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.)
	M. SCHOU (Danemark)
	M. AMENT (U.S.A.)
	Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
	S. REFSUM (Norvège)
1982	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
1985	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.)
	KLINSMANN (R.D.A.)
1986	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.)
	T. MUNSAT (U.S.A.)
	LIANA BOLIS (Suisse)
	L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

	D. COLLEN (Belgique)
	S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.)
	C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.)
	G. HUGUES (Grande Bretagne)
	J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada)
	K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur	T. MARRIE (Canada)
Sir	G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel Surnombre
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiqu
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier Surnombre
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke détachement
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITA
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH) surnombre
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

'HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *480*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

Sommaire Général

I. Remerciements
II. Article en Français
III. Article en Anglais
IV. Serment d'Hippocrate

I. Remerciements

Remerciements

A Monsieur le Professeur Régis GUIEU
Merci pour la confiance que vous m'avez accordée, pour votre accompagnement durant tout ce travail, pour votre soutien et vos précieux conseils. Vous êtes un chef de service hors du commun. Ça fut pour moi un réel plaisir d'être votre interne à deux reprises.
Enfin merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Pierre MICHELET
Merci pour vos conseils en méthodologie et pour l'aide que vous m'avez apporté dans la compréhension et l'interprétation des résultats. Merci pour votre aide et votre soutien lors de la soumission de cet article.

A Monsieur le Professeur Nicolas BRUDER
Merci pour toute l'attention et toutes les recommandations que vous m'avez apportées lors de ce travail. Merci pour votre accompagnement durant tout le processus qui a permis de publier cet article.
Enfin merci d'avoir accepté de prendre part à mon jury.

A Monsieur le Docteur Julien FROMONOT
Merci pour ton accompagnement, pour tous ces savoureux moments de réflexion et ces brainstormings qui ont fait de ce travail ce qu'il est aujourd'hui. Merci pour ta bienveillance et ton soutien lors des moments de doute que j'ai traversé. Merci d'avoir endosser le rôle de directeur de thèse que tu as rempli à merveille.
Enfin merci d'avoir accepté de prendre part à mon jury.

A Madame le Docteur Marion MARLINGE
Merci pour ces deux semestres passés sous ton égide dans le service biochimie Timone, merci d'avoir été là « Oh Reine du BN, des G6PD, et des protocoles Ficoll » lorsqu'un dosage récalcitrant se présentait, merci pour ta gentillesse, ton aide et ton accompagnement dans les bons comme dans les mauvais moments.
Enfin merci d'avoir accepté de prendre part à mon jury.

A Madame le Docteur Sara FERNANDES
Merci pour toutes ces heures de travail, merci d'avoir accepté de reprendre une deuxième version des calculs du score. Vous êtes resté impliquée dans ce projet, un peu contre vents et marées à certains moments, vous ne m'avez pas lâché… et pour tout cela, merci beaucoup.

A Mes parents, Antoine et Sylvie
Merci de m'avoir permis d'accomplir mon rêve de devenir médecin, sans vous rien de tout ce que j'ai entrepris n'aurait pu se concrétiser. Vous avez su pallier à tous mes déboires, vous avez pris soin de Lulu, Sélénia et Tali lorsque je n'étais plus en mesure de le faire. Vous m'avez fait confiance durant toutes ces années … 17 ans d'études post bac et vous ne m'avez jamais laissé tomber.
Merci infiniment pour tout votre soutien et tout votre amour.
Je vous aime.

A Ma sœur à Mon beau-frère à Mon neveu, Sandra Florian et Camille
Des cours de maths pendant lesquels je n'étais pas toujours tendre jusqu'à ce que tu fasses de moi le parrain de ton premier enfant, il s'en est passé des choses … Tu as rencontré un formidable mari, et tu as eu un merveilleux petit garçon, et malgré tout le temps et toute l'énergie que te demande ta famille et ton travail, tu as toujours pris soin de te préoccuper de moi. Merci pour toutes ces petites attentions.
J'en profite pour laisser un petit mot du passé à Camille, peut-être qu'un jour, en lisant ce bout de papier enfoui dans la bibliothèque de tes grands-parents ou de tes parents, tu seras capable de comprendre ce que j'ai écrit durant ces deux années compliquées que furent 2020 – 2021, victimes d'une pandémie mondiale. Ce ne sera certainement pour toi qu'un vague souvenir. Mais depuis ces vielles années je te fais un coucou plein de tendresse à toi, mon cher neveu du futur.

A Ma grand-mère, Marie Claude
Mamie, merci pour absolument tout, je n'arrive toujours pas à savoir d'où provenait l'infinie bonté que tu rayonnais. Tu me manques chaque jour, je suis triste que tu ne puisses pas assister à ma thèse, que tu ne puisses pas voir le médecin que je suis devenu. Je tâcherai de marcher dans tes pas. Je te garde à jamais dans mon cœur.

A Mes amis rencontrés il y a des années comme il y a quelques mois
Comme tout un chacun, ma vie a été semée d'embûches, à vous qui avez été là pour moi, je vous dédie ces quelques mots.

Alexandre et Marlène, merci d'avoir toujours été présents, toujours soucieux, toujours bienveillants, Alexandre, de la maternelle jusqu'à la vie d'adulte tu étais présent dans ma vie, et tu en feras toujours partie.

Bastien, si ma mémoire était complète, tu serais mon ami à y être les plus présents, baptisé le même jour, nous ne nous sommes jamais quittés.

Clément, sacrée histoire qui nous lie, et pourtant nous sommes liés pour la vie, malgré les kilomètres qui nous séparent, te revoir est à chaque fois une immense joie et l'occasion de rattraper le temps perdu. J'espère avoir prochainement l'occasion de rencontrer ton fils Eliott.

Maxime, mon illustre coéquipier au basket, tu as été là pour moi quand seuls les véritables amis se révèlent, merci pour tout.

Romain, je me suis toujours plu à croire que tu es mon alter ego des sciences humaines, tu as toujours fait preuve d'une détermination sans faille, ça a toujours été pour moi un privilège de te côtoyer.

Damien, tu m'as toujours impressionné, ton parcours professionnel est un exemple à suivre pour moi, je suis heureux de te compter parmi mes amis.

Olivier, je pense que tu as été l'un des éléments déclencheurs à ma réorientation en médecin, tu me racontais tes études, et tu me faisais rêver, merci d'avoir contribué à ce déclic.

Antoine, tu as réveillé quelque chose en moi, je suis toujours resté béat tant tu m'évoques mon père par les qualités que tu partages avec lui, ta bonté, ta détermination, ton courage, tu es pour moi un petit frère rencontré à Marseille par un concours de circonstances absolument incroyable.

Régis, l'homme aux milles vies, ton profil est tellement atypique, tu as eu déjà tellement de vies différentes, Docteur en informatique, producteur de musique, FAN de Marseille et j'en passe… Ton physique de colosse n'a d'égal que ton érudisme, je suis heureux de te compter parmi mes amis.

Benoîte, tu es la preuve qu'il n'y a pas besoin de se côtoyer durant des années pour développer une amitié. Faire ta rencontre a été un privilège, tout d'abord professionnellement puis amicalement. Tu es d'une efficacité foudroyante et d'une amitié rassurante. Merci d'avoir croisé ma route et je pense que nos chemins vont rester parallèles pendant de longues années.

Jack, Thank you Brother for all those trainings together, you're the kindest man and the greatest athlete I've ever met, in the same time … You're unbelievable.

Benjamin, Merci pour ces deux supers semestres en biochimie et en immunologie, il me tarde que tu aies ta green card pour qu'enfin je puisse venir manger une pizza dans ton laboratoire de la côte ouest des États Unis.

Audrey, La pâtisserie et la chimie n'ont pas de secret pour toi, pas plus que les enduits dorénavant. Merci pour ta présence rayonnant dans le labo de bioch qui a tant de fois su me rendre le sourire.

A Ma famille qui s'est toujours souciée de mon devenir
Joseph, Françoise, Elodie, Ludovic, Mickael, Aurélie, Enzo, Kenji
Dominique, Sandrine, Felice, Catherine, Toni, Nathalie, Luiggi, Danielle
Alain et Martine
Marcel, Jacqueline, Nadège, Jean Denis, Emma, Tom, Laurie, Leelou, Ange, Santu, Jocelin, Monique, Raphael, Audrey, William, Elisabeth.
Merci pour tout.

A Mes Beaux-parents, Élisabeth et Michel
Merci de l'accueil que vous m'avez fait au sein de votre famille, merci pour tous ces fabuleux repas autour de votre table, et enfin merci pour votre relecture attentive.

A Mes collègues du Mans
Qui m'ont donné une incroyable perspective sur le métier de biologiste que j'aime tant.
Merci Emmanuelle, Françoise, François, Laurent, Michel, Nadia, Robin

Au fond, je remercie toutes les personnes que j'ai eu l'opportunité de côtoyer dans ma vie, vous m'avez permis d'évoluer vers la personne que je suis. Vous m'avez souvent montré la voie, parfois montré ce que je ne voulais pas devenir, mais dans tous les cas vous m'avez fait avancer.

A Ma femme, Véronique
Merci de partager ma vie, ton sourire suffit à me rendre le mien, personne ne comprend mieux que toi, même quand je ne dis pas un mot. Tu partages mes joies et mes peines, mes rires et mes larmes. Tu me suis même dans mes projets les plus fous, tu crois en moi, certainement plus que je ne crois en moi.
Pour tout ça, merci d'exister, merci de faire partie de ma vie.
Je t'aime.

II. Article en Français

Score PREDICT : Un nouvel outil clinique et biologique pour aider à prédire le transfert en unité de soins intensifs des patients COVID-19

Mickael Gette [1], Sara Fernandes [2], Marlinge Marion [1,3], Duranjou Marine [1], Wijayanto Adi [1], Dambo Maelle [1], Pierre Simeone[4], Pierre Michelet [3,5], Nicolas Bruder [4], Regis Guieu [1,3] and Julien Fromonot [1,3]

1. Laboratoire de biochimie, Hôpital universitaire de la Timone, APHM, Marseille, 13005 France
2. Centre de recherche et d'étude sur les services de santé et la qualité de vie, Université Aix-Marseille, Marseille, France ;
3. INSERM, INRAE, C2VN, Université Aix-Marseille, Marseille, France ;
4. Département d'anesthésie et de soins intensifs, Hôpital universitaire de la Timone, Université Aix-Marseille APHM, Marseille, France ;
5. Département de médecine d'urgence et de soins intensifs, Hôpital universitaire de la Timone, APHM, Marseille, France

* Correspondant : Régis Guieu : guieu.regis@orange.fr

Abstract : Contexte : La crise du COVID-19, les systèmes de santé mondiaux.

Cette étude a eu pour but de mettre en place un score prédictif innovant s'appuyant sur des paramètres cliniques et biologiques (score PREDICT) pour anticiper le risque de passage en réanimation des patients atteints de COVID-19 et déjà hospitalisés dans une unité de médecine traditionnelle.

Méthodologie : le score PREDICT porte sur deux cohortes rétrospectives : une de création et une de validation, recrutées en 2020 sur les différents sites du CHU de Marseille. Ce score repose sur des analyses multivariées incluant des paramètres cliniques, et biologiques, comparant le groupe de base constitué de patients exclusivement pris en charge en unité médicale conventionnelle à des patients ayant nécessité des soins intensifs au cours de leur hospitalisation.

Résultats : les variables indépendantes qui ont été inclues dans le score PREDICT sont : l'âge, l'IMC, la fréquence respiratoire, la saturation en oxygène, la CRP, le ratio neutrophiles sur lymphocytes et la LDH. Le score PEDICT s'est montré capable d'identifier 83% de patients nécessitant des soins intensifs après au moins 24h d'hospitalisation dans un service médical standard.

Conclusion : le score PREDCIT est un outil puissant permettant d'anticiper la nécessité de soins intensifs pour des patients atteints de COVID-19 déjà hospitalisés en unité conventionnelle. Il trouve ses limites pour les patients requérant dès leur admission une prise en charge en réanimation, mais il permet de pointer les patients qui ont des risques importants conduisant à une prise en charge en soins intensifs au cours de leur hospitalisation.

Mots clés : COVID-19 ; score ; biologie ; soins intensifs.

Table des matières

1. Introduction *4*

2. Matériel et Méthode *6*

2.1. Design de l'étude et critères de sélection des patients **6**

2.2. Critères d'exclusion **7**

2.3. Recueil des données cliniques, biologiques et imageries **8**

2.4. Résultats des laboratoires **9**

2.5. Définitions **9**

2.6. Analyses statistiques **10**

3. Résultats *13*

3.1. Caractéristiques de base des différentes cohortes **13**

3.2. Signes vitaux à l'admission **22**

3.3. Paramètres biologiques des populations d'étude **23**

3.4. Score clinico-biologique pour la prédiction d'un passage en réanimation **25**

4. Discussion *26*

5. Conclusion *32*

1. Introduction

En décembre 2019, les équipes médicales du Wuhan, Hubei, Chine ont découvert un nouveau type de coronavirus responsable de syndrome de détresse respiratoire. Ils ont pu mettre en évidence ce nouveau pathogène à l'aide de séquenceurs de dernière génération et ont mis en place des outils de diagnostic via des techniques de RT-PCR pour les laboratoires familiers de ces technologies [1].

Le SARS-Cov2 s'est propagé à travers le monde avant d'être déclaré urgence mondiale de santé publique le 30 janvier 2020 par l'organisation mondiale de la santé (OMS) et considéré comme une menace pour les systèmes de santé publique [2]. Le comité d'urgence de l'OMS a alors recommandé la mise en place de stratégie de dépistage massif, isolement des individus contaminés, prise en charge rapide et utilisation des nouvelles technologies de géolocalisation pour limiter l'expansion du COVID-19. Malheureusement, plusieurs mois après le début de cette pandémie, deux faits sont à constater : le manque de ressources médicales mondiales, et l'usage du confinement pour seule solution limitant la propagation de cette maladie.

Les hôpitaux ont dû s'adapter quotidiennement aux évolutions de cette nouvelle situation, réduisant leur accès aux pathologies les moins graves, augmentant les places disponibles en réanimation, et isolant les patients COVID en dépit du manque d'équipements de protection adéquats, que ce soit pour le personnel hospitalier ou pour les patients non atteints par le COVID-19 [3].

En France, 89.818 patients ont été hospitalisés, sur lesquels 4387 ont nécessité des soins intensifs et 23.686 sont morts du COVID-19 entre le 1 mars 2020 et le 28 avril 2021 [4]. Dans la région Provence Alpes Côte d'Azur, sur la même période, 1220 patients ont été hospitalisés, dont 295 en soins intensifs, et 82 sont morts du COVID [5].

La biologie médicale moderne a un rôle capital à jouer dans de telles crises sanitaires tant au niveau de l'aide au diagnostic, de la participation à l'élaboration de plan de traitement que dans l'aide à la prise de décision dans la gestion des ressources sanitaires [6–8].

De précédentes études ont déjà mis en évidence certains biomarqueurs significativement reliés à une évolution de patients atteints de COVID-19 vers des formes sévères [9], tels que l'interleukine-6 ou les D-Dimères. D'autres ont proposé des scores composites d'évaluation des patients à risque [10–12], utilisant des données cliniques similaires à celle du National Early Warning Score 2 (NEWS 2), les antécédents médicaux ou encore des biomarqueurs nécessitant l'utilisation d'un web-logiciel de calcul.

Cette étude a eu pour objectif la création d'un score composite, utilisant des données biologiques et cliniques, capable d'anticiper le transfert en réanimation d'un patient, atteint de COVID-19 et déjà hospitalisé en unité médicale conventionnelle, au cours de son hospitalisation.

En conséquence, nous espérons que ce score permettra aux équipes médicales de mieux prévoir le niveau de soins qu'un patient nécessitera et ainsi optimiser leur recours à de précieuses ressources telles que des lits de réanimation ou des respirateurs artificiels. Durant cette étude, une des principales préoccupations fut de développer un score facile d'utilisation, avec des paramètres biologiques réalisables sur la majeure partie de la planète, des paramètres cliniques pratiques à mesurer, et des données intrinsèques au patient, sans pour autant venir affaiblir son potentiel discriminateur.

2. Matériel et Méthode

2.1. Design de l'étude et critères de sélection des patients

Nous avons mis en place une étude rétrospective monocentrique, incluant tous les sites de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), France. Les données biologiques, imageries médicales et renseignements cliniques sont issus des différents services de l'AP-HM.

Du 29 Février 2020 au 30 Avril 2020, tous les patients adultes diagnostiqués positifs au COVID-19 en accord avec les recommandations de l'OMS [13] ont été inclus dans une première cohorte (figure 1). La sélection des patients s'est intentionnellement voulue aveugle des caractéristiques démographiques (âge, sexe), des antécédents médicaux, des traitements, de l'évolution clinique initiale ou encore des constantes relevées au cours de l'hospitalisation. Cette première cohorte a été utilisée pour développer le score PREDICT (predicting risk factors for early determination of ICU transfer). Une seconde cohorte a été recrutée pour valider ce dernier, couvrant la période du 1 août au 25 octobre 2020, s'appuyant sur les mêmes critères que la précédente.

Les sujets ont été classés en trois groupes selon le degré de sévérité de leur pathologie et leur nécessité de soins médicaux de réanimation :

1. Patients uniquement pris en charge dans un service de médecine standard (groupe SMU) ;
2. Patients directement admis en réanimation (groupe ICU) ;
3. Patients initialement admis dans un service médical standard pour au moins 24h, puis ayant nécessité une prise en charge en réanimation (groupe SToI).

Deux raisons ont motivé cette dichotomie. Premièrement : la nécessité d'un passage en réanimation est liée à l'apparition de complications impossibles à gérer dans une unité médicale conventionnelle. Deuxièmement : le nombre de places limitées en service de réanimation confère une valeur critique à leur gestion. Dans l'exercice de leurs fonctions, les médecins sont habitués à l'utilisation d'outils génériques d'évaluation de la sévérité des pathologies respiratoires, et font également appel à leur sens clinique pour décider de la nécessité d'un passage en réanimation [14,15] suivant les dernières recommandations internationales. Cependant ils sont moins coutumiers de l'usage de scores spécifiquement dédiés.

Dans la cohorte de création, 175 patients ont été admis en unité médicale conventionnelle, 49 patients immédiatement pris en charge en réanimation et 68 patients initialement admis en unité médicale conventionnelle puis transférés en réanimation après au moins 24 heures d'hospitalisation. La cohorte de validation se compose de 87 patients dans le groupe « Unité Médicale Conventionnelle », 10 patients dans le groupe « Réanimation », et 43 dans le groupe « Unité Conventionnelle puis Transfert en Réanimation ».

Pour la conception du score PREDICT, après avoir analysé de nombreux paramètres (intrinsèques, comorbidités, signes vitaux, biologiques) et de nombreuses combinaisons de ces derniers, une analyse multivariée a mis en évidence la combinaison suivante : âge, IMC, saturation en oxygène, fréquence respiratoire, ratio neutrophiles sur lymphocytes, CRP et LDH.

2.2. Critères d'exclusion

Les patients hospitalisés moins de 5 jours ont été exclus, pour rester concordant avec l'évolution de la charge virale, qui, selon certaines études, serait détectable pendant une dizaine de jours [16] et comme dans les 2 cohortes le temps médian entre l'apparition des

symptômes et l'hospitalisation est de 5 jours, ce critère d'exclusion permet donc de garder des patients qui ont une période de suivi cohérente avec l'évolution de la charge virale.

De plus les patients hospitalisés moins de 5 jours pour la prise en charge de leur COVID-19 souffrent de formes plus légères et sortent donc de la cible de cette étude.

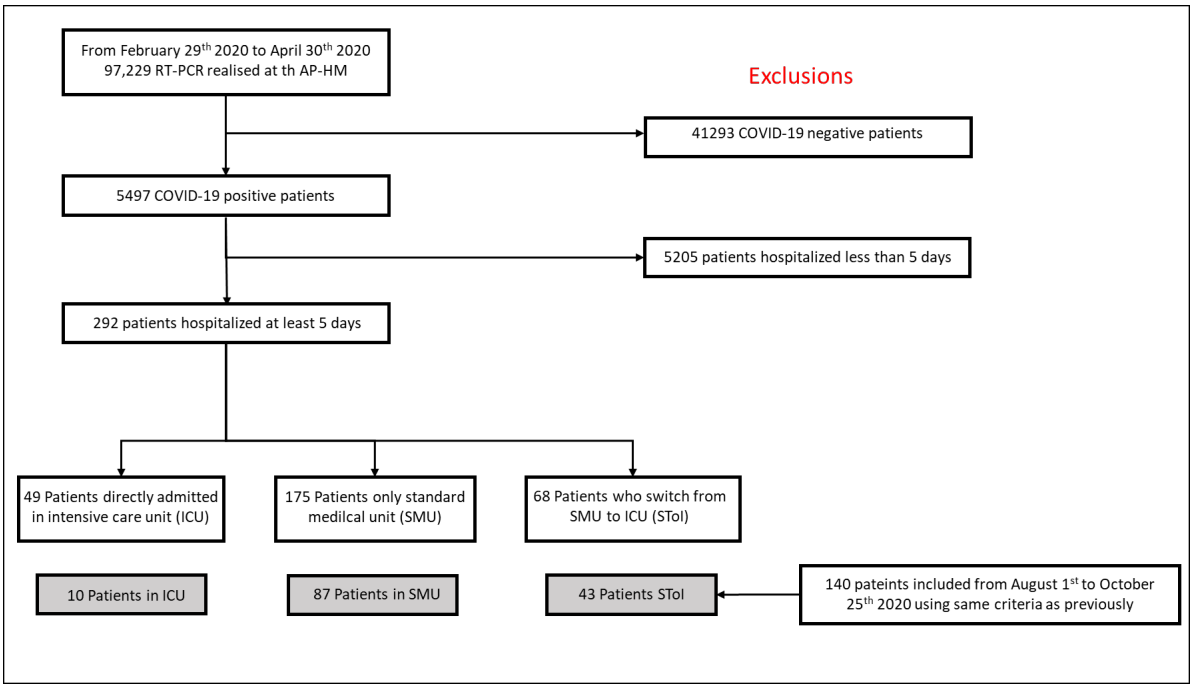

Figure 1. Flow chart.

2.3. Recueil des données cliniques, biologiques et imageries

Les données cliniques ont été recueillies à l'aide du logiciel Axigate (température, fréquence respiratoire, fréquence cardiaque, pression artérielle) la symptomatologie à l'origine de l'admission (fièvre, dyspnée, toux, anosmie, agueusie, troubles digestifs), nécessité d'oxygénothérapie, taille, poids, BMI, et antécédents médicaux. La saturation en oxygène a été mesurée avant toute oxygénothérapie.

De plus, les dates importantes telles que le jour d'apparition des symptômes, premier jour d'hospitalisation, dates d'entrée et de sortie de réanimation, ont été recueillies. De même,

l'évolution complète des patients durant leur hospitalisation a été tracée (intubation, syndrome de détresse respiratoire aiguë, mort …).

Les services d'imagerie de l'AP-HM ont dès le début de la crise mis en place une analyse par TDM low-dose avec un compte-rendu standardisé reposant sur une évaluation qualitative de l'atteinte pulmonaire à 4 niveaux de gravité : absence, mineur, intermédiaire, sévère. Enfin, les données biologiques ont été collectées à l'aide du logiciel Nextlab, utilisé par l'ensemble des laboratoires de l'AP-HM.

2.4. Résultats des laboratoires

En s'appuyant sur de précédentes études et en restant fidèle à l'idée de vouloir utiliser uniquement des paramètres communs, nous avons sélectionné la natrémie (Na), la CRP, la ferritinémie (FRT), les lactates déshydrogénases (LDH), la créatininémie (CREAT), la bilirubine totale (BILI), l'aspartate aminotransférase (ASAT), et l'alanine aminotransférase (ALAT). Tous ces paramètres ont été mesurés sur des COBAS C701 fournis par Roche Hitachi, de même que les réactifs.

En plus de ces derniers, les lymphocytes (LY) et les neutrophiles (NEU) ont été mesurés pour utiliser le ratio neutrophiles sur lymphocytes (NLR), ainsi que le compte des plaquettes. Ces analyses ont été réalisées sur des Sysmex XN–3000. Enfin les paramètres d'hémostase D-Dimères et fibrinogène ont été mesurés via des automates Star Max de Stago, équipés de réactifs fournis par Stago Canada, Ltée.

Toutes ces données sont venues alimenter une base de données permettant un suivi cinétique pour chaque patient.

2.5. Définitions

Pour l'évaluation de la sévérité clinique lors de l'admission d'un nouveau patient, le score NEWS 2 était utilisé, incluant comme paramètres les fréquences cardiaque et respiratoire, la

saturation en oxygène plus ou moins de l'oxygénothérapie, la pression artérielle systolique, le niveau de conscience, la température et l'âge [17]. C'est un outil facile et pratique de classification de la sévérité permettant aux équipes médicales d'ajuster au mieux le niveau de soins requis par un patient. Outre ces considérations, l'âge a été décrit comme un facteur de risque indépendant de la forme sévère [18,19], avec un seuil à 65 ans.

La définition des seuils de gravité radiologique utilisés de manière standardisée par toutes les équipes de l'AP-HM pour les TDM low-dose est :

- Mineur : 3 sites atteints, avec 3 lobules affectés sur chaque site (maximum 9 lobules),
- Intermédiaire : minimum 10 lobules affectés, mais moins de 50% du volume segmentaire atteint
- Sévère : plus de 50% du volume segmentaire total atteint.

La défaillance respiratoire aiguë (DRA) a pour définition :

Fréquence respiratoire > 20 / min (ou engagement des muscles respiratoires accessoires), et hypoxie avec pression partielle en oxygène (PaO2) inférieure à 60 mm Hg en air ambiant,

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a pour définition (définition de Berlin) : détresse respiratoire aiguë avec présence d'opacités pulmonaires bilatérales non complètement expliquées par une défaillance cardiaque ou une surcharge volémique et un rapport PaO2/FiO2 < 300 et une pression expiratoire positive > 5 cm H2O [20].

2.6. Analyses statistiques

Dans un premier temps les deux cohortes, celle de création (N = 292) et celle de validation (n = 140) ont été analysées. Les caractéristiques de base décrivant ces deux populations sont présentées, soit en fréquence et pourcentage pour les variables qualitatives, soit en moyenne ± écart type ou médiane ± interquartile pour les variables continues.

En premier lieu, au sein de chaque cohorte, les groupes de gravité ont été comparés deux à deux : SMU vs. ICU, SMU vs. StoI, et ICU vs. StoI. Le test de Shapiro–Wilk a été utilisé pour évaluer la distribution normale des données. Les variables continues ont été comparées en utilisant le U-test Mann–Whitney ; les variables qualitatives ont été comparées via un test Chi2 ou un test de Fisher exact.

Ensuite, pour comparer la cinétique des paramètres biologiques sur les deux premiers jours d'hospitalisation entre les trois groupes (SMU, ICU et SToI) des analyses par modèle linéaire mixte ont été réalisées sur 14 d'entre eux à différents temps (J0, J1, J2). Des tests de régression logistique univariés sont venus compléter ces analyses pour déterminer quels paramètres cliniques étaient significativement associés à un transfert en réanimation. Pour une application plus simple au modèle de score prédictif, les paramètres représentés par des variables continues ont été convertis en variables qualitatives binaires, la dichotomie se faisant sur le seuil idéal déterminé par la maximisation de l'index de Youden (CRP, LDH, NLR, saturation en oxygène (SpO2) et fréquence respiratoire). Un IMC ≥ 30 kg/m2 et un âge < 75 ans ont également été identifiés comme des facteurs de risque de transfert en réanimation. Les covariables inclues dans les modèles multivariés furent : le temps, la température, la saturation en oxygène, la fréquence respiratoire, l'âge, l'IMC, le sexe et certaines comorbidités (diabète, hypertension, pathologie cardio-vasculaire, dyslipidémie, BPCO, asthme, tabac, cancer actif ou en rémission, insuffisance rénale).

Dans un troisième temps, la construction d'un score prédictif de passage en réanimation a été initiée en utilisant la cohorte de création par le biais de régressions logistiques multivariées. La variable dépendante était "transfert en réanimation" (oui–non) ; huit variables indépendantes (âge, IMC, fréquence respiratoire, saturation en oxygène, ratios neutrophiles sur lymphocytes à l'admission et en suivi, CRP en suivi, LDH en suivi, et enfin le temps) furent

incrémentées dans le modèle. Les coefficients de régression obtenus par l'analyse multivariée ont été utilisés pour donner leur pondération aux différents paramètres composants le score PREDICT sous forme d'entiers. Le risque individuel se calcule comme la somme des pondérations pour chaque variable si le critère de seuil est réalisé, à cela vient s'ajouter une pondération supplémentaire selon l'évolution cinétique des paramètres de suivi au cours de l'hospitalisation. Les résultats sont présentés sous la forme Odd-Ratio, intervalle de confiance (95%). Le score PREDICT a ensuite été testé sur la cohorte de validation.

Le score peut se calculer à trois temps différents : à l'admission (J0), 24h après l'admission (J1) et 48h après l'admission (J2). Pour chaque temps de calcul, l'aire sous la courbe ROC (receiver operating characteristic) et l'index de Youden maximum ont été calculés. L'index de Youden est calculable en chaque point d'une courbe ROC par la formule suivante : (sensibilité + spécificité − 1). Le maximum de ces valeurs est le seuil optimal (meilleure combinaison possible de la sensibilité et spécificité) correspondant à cette courbe ROC. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, et valeur prédictive négative ont été décrites sous forme de pourcentage et d'intervalle de confiance (95%).

Les paramètres biologiques ont été comparés entre les différents groupes : à chaque temps de calcul (t-test de Student ou test de Mann–Whitney) et globalement (modèles linéaires généralisés). Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées via SPSS version 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Un consentement éclairé a été obtenu pour chaque patient inclus dans cette étude.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de base des différentes cohortes

Les analyses univariées entre les groupes SMU vs ICU et les groupes SMU vs STol, montrent que les patients âgés de moins de 75 ans sont plus susceptibles d'être admis en réanimation (Odd Ratio 2,3 (IC 95% : 1,03–5,1 ; p = 0,0481) et Odd Ratio 2.3 (IC 95% : 1,2–4,3 ; p = 0,005), respectivement). Tableaux 1 à 4. Le tableau 5 représente la méthode de calcul du score NEWS2.

Tableau 1. Caractéristiques des populations (données démographiques, dates importantes, signes vitaux à l'admission, comorbidités, évolution) ; comparaison entre les groupes pour la cohorte de création. Les paramètres avec un p < 0.05 sont significativement différents entre les groupes comparés. *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.

	Tous (n = 292)	**Groupe SMU † (n = 175)**	**Groupe ICU † (n = 49)**	**Groupe STOI † (n = 68)**	**SMU vs STOI (*p*-Value)**	**SMU vs ICU (*p*-Value)**	**STOI vs ICU (*p*-Value)**
Démographie							
Age. années. médiane [IQR]	68 [57–81]	74 [59–85]	62 [55–70]	67 [57–76]	**** 0.004**	***** <0.001**	0.090
Age ≥ 75 ans (%)	39.0	49.1	16.3	29.4	**** 0.005**	***** <0.001**	0.102
EHPAD (%)	12	19.4	0.0	1.5	***** <0.001**	**** 0.001**	1
homme *(%)*	63.7	57.7	71.4	73.5	*** 0.023**	0.082	0.801
Dates (jours)							
Temps entre les 1ers symptômes et l'hospitalisation. médiane [IQR]	5 [3–8]	5 [3–8]	7 [5–10]	5 [3–7]	0.931	**** 0.004**	**** 0.004**
Temps avant de passer en réanimation. médiane [IQR]				4 [2–5]			
Temps en service std. médiane [IQR]		10 [7–14]					
Temps en réanimation. médiane [IQR]			22 [9–34]	8 [5–22]			
Caractéristiques cliniques initiales							
IMC (kg/m²)							
<18.5 (%)	1.4	1.7	0.0	1.5			
18.5–24.99 (%)	49.7	56.6	26.5	48.5			
25–29.99 (%)	21.9	18.9	24.5	27.9			
≥30 (%)	27.1	22.9	49.0	22.1	0.44	***** < 0.001**	**** 0.009**
Comorbidités							
Diabète (%)	34.5	32.2	43.8	33.8	0.807	0.136	0.278
Hypertension *(%)*	54.8	52.3	58.3	58.8	0.360	0.458	0.958
Maladies Cardio-Vasculaires (%)	25.9	26.4	31.3	20.6	0.344	0.508	0.192
Dyslipidémie *(%)*	18.3	13.2	25	26.5	* 0.014	* 0.047	0.859
BPCO *(%)*	6.2	5.2	6.3	8.8	0.372	0.725	0.734
Asthme *(%)*	7.2	8	10.4	2.9	0.248	0.569	0.124
Tabac (%)	20	14.4	27.1	29.4	** 0.007	* 0.038	0.784
Cancer actif (%)	7.6	9.2	6.3	4.4	0.214	0.771	0.690
Cancer en rémission (%)	4.5	5.2	4.2	2.9	0.733	1	1
Insuffisance rénale (%)	6.9	6.9	6.3	7.4	1	1	1
Symptômes à l'admission							
Dyspnée (%)	52.9	37.4	95.9	61.8	** 0.001	*** <0.001	*** <0.001
Fièvre (%)	74.6	70.7	75.5	83.8	*** 0.035**	0.508	0.264
Toux (%)	55,0	51.7	51.0	66.2	*** 0.042**	0.931	0.099

Agueusie—Anosmie (%)	16.2	14.9	10.2	23.5	0.113	0.397	0.064
Diarrhée (%)	19.2	16.7	16.3	27.9	* 0.048	0.955	0.141
Signes vitaux à l'admission							
Fréquence cardiaque. médiane [IQR]	90 [79–101]	89 [78–100]	94 [81–102]	90 [79–102]	0.344	0.126	0.511
Fréquence respiratoire. médiane [IQR]	24 [19–28]	22 [18–26]	30 [25–35]	24 [20–30]	* 0.021	*** <0.001	*** <0.001
P.A. systolique. médiane [IQR]	132 [120–150]	133 [120–150]	126 [119–143]	130 [114–145]	0.23	0.132	0.678
P.A. Distolique. médiane [IQR]	74 [63–83]	74 [64–82]	70 [61–83]	75 [63–87]	0.677	0.291	0.261
Température. médiane [IQR]	37.4 [36.8-38.3]	37.1 [36.7–38]	38.1 [37.1–38.8]	37.9 [37–38.5]	* 0.04	*** <0.001	0.265
SpO_2 médiane [IQR]	95 [93–97]	96 [93–97]	94 [89–95]	95 [93–96]	* 0.036	*** <0.001	*** <0.001
NEWS-2. médiane [IQR]	5 [2–7]	4 [2–5]	7 [6–8]	5 [3–7]	** 0.002	*** <0.001	*** <0.001
Risque faible (%)	48.1	61,0	5	43.1			
Risque moyen (%)	28	27.7	32.5	26.2	**0.002	*** <0.001	*** <0.001
Risque élevé (%)	23.9	11.3	62.5	30.8			

Les variables continues sont présentées sous la forme médiane [interquartile] et comparées via l'U test Mann–Whitney. Les variables qualitatives sont présentées sous forme de pourcentage (%) et comparées via un test du Chi² ou de Fisher exacte. †Groupe SMU : patient ayant uniquement été pris en charge dans une unité médicale conventionnelle, groupe ICU : patient admis directement en réanimation, groupe STOI : patients transférés d'une unité conventionnelle vers la réanimation au moins 24h après leur hospitalisation.

Table 2. Caractéristiques des populations (données démographiques, dates importantes, signes vitaux à l'admission, comorbidités, évolution) ; comparaison entre les groupes pour la cohorte de création. Les paramètres avec un p < 0.05 sont significativement différents entre les groupes comparés. La défaillance respiratoire aiguë (DRA) a pour définition : fréquence respiratoire > 20 / min (ou engagement des muscles respiratoires accessoires), et hypoxie avec pression partielle en oxygène (PaO2) inférieure à 60 mm Hg en air ambiant ; Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a pour définition (définition de Berlin) : détresse respiratoire aiguë avec présence d'opacités pulmonaires bilatérales non complètement expliquées par une défaillance cardiaque ou une surcharge volémique et un rapport PaO2/FiO2 < 300 et une pression expiratoire positive > 5 cm H_2O. L'atteinte pulmonaire radiologique est définie en 4 niveaux de gravité : absence, mineur, intermédiaire, sévère comme précédemment décrit.

	Tous (n = 292)	**Groupe SMU † (n = 175)**	**Groupe ICU † (n = 49)**	**Groupe STol † (n = 68)**	**SMU vs STol (*p*-Value)**	**SMU vs ICU (*p*-Value)**	**STol vs ICU (*p*-Value)**
Nécessité d'O_2 à l'admission							
oui (%)	36.5	35.8	73.8	42.6	**** 0.008**	***** <0.001**	**** 0.001**
Volume. médiane [IQR]	4 [3–9]	3 [2–5]	12 [5–15]	3 [2–6]	0.443	***** <0.001**	***** <0.001**
TDM low dose COVID-19							
Oui (%)	94.2	98.3	75.5	97.1	0,622	***** <0.001**	***** <0.001**
Atteinte pulmonaire							
Absence (%)	6.9	10.4	0.0	1.6			
Mineur (%)	22.5	29.9	2.9	14.1	***** <0.001**	***** <0.001**	***** <0.001**
Intermédiare (%)	39.3	42.7	11.8	45.3			
Sévère (%)	31.4	17.1	85.3	39.1			
Evolution de la pathologie							
Embolie pulmonaire (%)	4.8	2.3	8.2	8.8	*** 0.031**	0.071	1
AVC ischémique (%)	1.7	0.6	6.1	1.5	0.482	*** 0.034**	0.307
TVP (%)	7.2	1.7	22.4	10.3	*** 0.06**	***** <0.001**	0.072
Totalité des incidents thrombotiques (%)	12.7	4	32.7	20.6	***** <0.001**	***** <0.001**	0.140
Azithomycine (%)	91.4	94.3	79.6	92.6	0.767	**** 0.003**	*** 0.037**
Hydroxychloroquine (%)	56.2	49.1	61.2	70.6	**** 0.003**	0.135	0.289
Détresse respiratoire aigue (%)	47.3	12.6	100	98.5	***** <0.001**	***** <0.001**	1
SDRA (%)	37.7	5.1	98	77.9	***** <0.001**	***** <0.001**	**** 0.002**
Mort (%)	16.8	14.3	20.4	20.6	0.230	0.297	0.981
Assitance respiratoire maximum							
Masque à haute concentration							
Oui (%)	9.6	0	16.3	30.9	***** <0.001**	***** <0.001**	
Volume O_2 (l /min). Médiane [IQR]	30 [15–50]	NA	40 [28–50]	30 [15–50]	***** <0.001**	***** <0.001**	0.518
Intubation Oro-trachéale							
Oui (%)	25	0	79.6	50	***** <0.001**	***** <0.001**	**** 0.001**

Table 3. Caractéristiques des populations (données démographiques, dates importantes, signes vitaux à l'admission, comorbidités, évolution) ; comparaison entre les groupes pour la cohorte de validation. Les paramètres avec un p < 0.05 sont significativement différents entre les groupes comparés. **p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001.*

	Tous (n = 140)	Groupe SMU† (n = 87)	Groupe ICU† (n = 10)	Groupe STol† (n = 43)	SMU vs STol (*p*-Value)	SMU vs ICU (*p*-Value)	STol vs ICU (*p*-Value)
Démographie							
Age. années. médiane [IQR]	71 [61–81]	75 [62–85]	67 [59–74]	67 [59–72]	** 0.001	0.112	0.641
Age ≥ 75 ans (%)	39.3	52.9	20.0	16.3	*** <0.001	*** <0.001	1
EHPAD (%)	7.9	11.5	10.0	0.0	* 0.03	* 0.043	0.189
homme *(%)*	61.4	55.2	80	69.8	0.110	0.154	0.706
Dates (jours)							
Temps entre les 1ers symptômes et l'hospitalisation. médiane [IQR]	5 [3–7]	5 [3–7]	7 [2–13]	5 [3–7]	0.931	0.177	0.231
Temps avant de passer en réanimation. médiane [IQR]				4 [2–6]			
Temps en service std. médiane [IQR]		8 [6–12]					
Temps en réanimation. médiane [IQR]			11 [6–17]	7 [3–20]			
Caractéristiques cliniques initiales							
IMC (kg/m²)							
<18.5 (%)	0,0	0.0	0.0	0.0			
18.5–24.99 (%)	52.9	63.2	50,0	32.6			
25–29.99 (%)	20,0	18.4	30,0	20.9			
≥30 (%)	27.1	18.4	20,0	46.5	** 0.001	** 0.005	0.286
Comorbidités							
Diabète (%)	42.1	35.6	50	53.5	0.059	0.174	1
Hypertension *(%)*	60	56.3	60	67.4	0.183	0.492	0.719
Maladies Cardio-Vasculaires (%)	26,4	27.6	20	25.6	0.808	1	1
Dyslipidémie *(%)*	13.6	8	20	23.3	* 0.016	* 0.038	1
BPCO *(%)*	8.6	8	0.0	11.6	0.530	0.616	0.570
Asthme (%)	5.0	2.3	10	9.3	0.092	0.134	1
Tabac (%)	22.9	18.4	30	30.2	0.127	0.268	1
Cancer actif (%)	13.6	12.6	0.0	18.6	0.365	0.370	0.327
Cancer en rémission (%)	7.1	6.9	0.0	9.3	0.729	0.874	0.473
Insuffisance rénale (%)	8.6	10.3	10	4.7	0.336	0.472	0.345
Symptômes à l'admission							
Dyspnée (%)	65.7	60.9	90.0	69.8	0.323	0.146	0.258
Fièvre (%)	55.7	56.3	60.0	53.5	0.760	0.963	1
Toux (%)	37.1	40.2	20.0	34.9	0.556	0.462	0.471

Agueusie—Anosmie (%)	10.7	8,0	0.0	18.6	0.087	0.140	0.327
Diarrhée (%)	15.0	13.8	10.0	18.6	0.474	0.801	1
Signes vitaux à l'admission							
Fréquence cardiaque. médiane [IQR]	88 [78–97]	84 [74–92]	99 [85–108]	91 [82–99]	** 0.008	* 0.033	0.301
Fréquence respiratoire. médiane [IQR]	22 [18–28]	20 [18–25]	26 [24–31]	25 [20–28]	** 0.002	** 0.005	0.213
P.A. systolique. médiane [IQR]	130 [116–142]	130 [110–141]	132 [119–150]	130 [118–143]	0.577	0.525	0.724
P.A. Distolique. médiane [IQR]	70 [61–79]	70 [60–79]	64 [50–84]	70 [63–80]	0.356	0.844	0.707
Température. médiane [IQR]	37.4 [36.8–38.3]	37 [36.6–38]	38 [37–39]	37.9 [36.9–38.5]	* 0.011	0.223	0.909
SpO_2 médiane [IQR]	95 [92–96]	95 [93–97]	88 [80–95]	94 [92–96]	0.081	** 0.002	*** 0.028**
NEWS-2. médiane [IQR]	4 [2–6]	3 [1–5]	7 [5–9]	6 [4–7]	** 0.002	** 0.002	0.121
Risque faible (%)	48.1	62.1	20	39.5			
Risque moyen (%)	28	26.4	10.0	20.9	** 0.001	*** <0.001	0.331
Risque élevé (%)	23.9	11.5	70.0	39.5			

Les variables continues sont présentées sous la forme médiane [interquartile] et comparées via l'U test Mann–Whitney. Les variables qualitatives sont présentées sous forme de pourcentage (%) et comparées via un test du Chi² ou de Fisher exacte. †Groupe SMU : patient ayant uniquement été pris en charge dans une unité médicale conventionnelle, groupe ICU : patient admis directement en réanimation, groupe SToI : patients transférés d'une unité conventionnelle vers la réanimation au moins 24h après leur hospitalisation.

Table 4. Caractéristiques des populations (données démographiques, dates importantes, signes vitaux à l'admission, comorbidités, évolution) ; comparaison entre les groupes pour la cohorte de création. Les paramètres avec un $p < 0.05$ sont significativement différents entre les groupes comparés. La défaillance respiratoire aiguë (DRA) a pour définition : fréquence respiratoire > 20 / min (ou engagement des muscles respiratoires accessoires), et hypoxie avec pression partielle en oxygène (PaO_2) inférieure à 60 mm Hg en air ambiant ; Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) a pour définition (définition de Berlin) : détresse respiratoire aiguë avec présence d'opacités pulmonaires bilatérales non complètement expliquées par une défaillance cardiaque ou une surcharge volémique et un rapport $PaO_2/FiO_2 < 300$ et une pression expiratoire positive > 5 cm H_2O. L'atteinte pulmonaire radiologique est définie en 4 niveaux de gravité : absence, mineur, intermédiaire, sévère comme précédemment décrits.

	Tous (n = 140)	**Groupe SMU† (n = 87)**	**Groupe ICU† (n = 10)**	**Groupe STol† (n = 43)**	**SMU vs STol (*p*-Value)**	**SMU vs ICU (*p*-Value)**	**STol vs ICU (*p*-Value)**
Nécessité d'O_2 à l'admission							
oui (%)	34.3	32.2	30	39.5	0.407	0.714	0.725
Volume. médiane [IQR]	3 [2–5]	3 [2–5]	NA	3 [2–4]	0.885	* 0.019	
TDM low dose COVID-19							
Oui (%)	96.4	95.4	88.9	100	0.301	0.140	0.173
Atteinte pulmonaire							
Absence (%)	5.7	8.4	0.0	2.4	0.1	0.070	0.496
Mineur (%)	25.7	30.1	12.5	23.8			
Intermédiare (%)	32.1	38.6	12.5	28.6			
Sévère (%)	31.4	22.9	75.0	45.2			
Evolution de la pathologie							
Embolie pulmonaire (%)	2.9	1.1	10.0	4.7	0.254	0.093	0.473
AVC ischémique (%)	0	0	0.0	0.0			
TVP (%)	0.7	0	0.0	2.3	*0.331*	0.379	1
Totalité des incidents thrombotiques (%)	2.9	1.1	10.0	7	*0.105*	0.232	1
Azithomycine (%)	42.9	96.6	70.0	79.1	** 0.002	** 0.001	0.677
Hydroxychloroquine (%)	89.3	44.8	10.0	46.5	0.856	0.096	0.069
Détresse respiratoire aigue (%)	50.7	23	90.0	97.7	*** <0.001	*** <0.001	1
SDRA (%)	40.7	9.2	90.0	93	*** <0.001	*** <0.001	*1*
Mort (%)	13	9.2	20.0	26.2	* 0.011	* 0.026	1
Assitance respiratoire maximum							
Masque à haute concentration							
Oui (%)	19.3	10.3		41.9	*** 0.004*	*** 0.006*	0.345
Volume O2 (l /min). Median [IQR]	40 [28–50]	15 [15–25]	NA	45 [35–50]	*** <0.001*		
Intubation Oro-trachéale							
Oui (%)	20.7	0	80.0	48.8	*** <0.001*	*** <0.001*	*0.091*

Table 5: Score NEWS (National Early Warning Score) 2 : système de calcul et interprétation.

Paramètres physiologiques	Score						
	+3	**+2**	**+1**	**0**	**+1**	**+2**	**+3**
Fréquence Respiratoire	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO_2 1 (%) *	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO_2 2 (%) *	≤83	84–85	86-87	88–92 ≥93 en air	93–94 en oxygène	95–96 en oxygène	≥97 en oxygène
Air ou oxygène ?		Oxygen		Air			
Pression artérielle systolique (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Fréquence cardiaque	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Niveau de conscience				Alert			Confus, réagit seulement à la Voix, seulement à la Parole, Inconscient.
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	
Interprétation NEWS2	somme = 0–4 : somme = 5–6 : somme ≥ 7 :	Faible risque clinique Risque clinique moyen Risque clinique élevé					

*SpO_2 1: SpO_2 si le patient n'a pas de maladie respiratoire hypercapnique. SpO_2 : SpO_2 si le patient a une maladie respiratoire hypercapnique.

Ces paramètres restent significatifs en analyse multivariée, incluant l'IMC, la fréquence respiratoire, la SpO2, le rapport neutrophiles sur lymphocytes, la CRP et la LDH dans la comparaison des groupes SMU vs (ICU + SToI) (OR 231.2; 95% IC : [8.1–,611.4]; p = 0.001]) (Table 6). Toutes les analyses multivariées utilisent les mêmes paramètres (âge, IMC, fréquence respiratoire, SpO2, rapport neutrophiles sur lymphocytes, CRP et LDH).

Un IMC supérieur ou égal à 30 a déjà été décrit [21] comme une comorbidité clé favorisant le risque de passage en réanimation. Dans cette étude, le pourcentage de patients avec un IMC supérieur ou égal à 30 est 22.9%, 22.1% et 49% respectivement dans les groupes SMU, SToI et ICU, arborant des différences significatives. L'analyse multivariée pour ce paramètre se montre elle aussi significative, avec un Odds Ratio 96.4 (95% IC : [4.8–1928.1] ; p = 0.003), montrant ainsi que les patients avec IMC supérieur ou égal à 30 ont un risque supérieur de nécessiter une prise en charge en réanimation (Table 6).

Finalement, seuls les paramètres identifiés comme des facteurs de risque indépendants au travers des analyses régressives multivariées ont été utilisés dans la construction du score : âge, IMC, fréquence respiratoire, et SpO2 (Table 1 et 2). Les mêmes analyses et résultats ont été réalisés pour la cohorte de validation et sont présentés dans les tables 3 et 4.

Table 6 Analyse multivariée des paramètres du score PREDICT au cours des 2 premiers jours d'hospitalisation. Les deux groupes de sévérité élevée : SToI (transfert en réanimation au cours de l'hospitalisation) et ICU (admission en réanimation directe) sont comparés au groupe de référence SMU (unité médicale conventionnelle). Les paramètres avec $p < 0.05$ sont significativement différents entre les deux groupes comparés.

					Odd Ratio	Intervalle de confiance (95%)	*p*
	Jour 0		**Jour 0**			**Jour 0**	
Paramètres d'admission	**Groupe SMU**		**Groupes SToI + ICU**			**SMU Vs (SToI + ICU)**	
Age < 75 ans	50.8%		76%		231.2	[8.1; 6,611.4]	** 0.001
IMC ≥ 30 kg/m²	22.9%		29.1%		96.4	[4.8; 1,928.1]	** 0.003
Fréquence respiratoire ≥ 23	40%		64.1%		348.7	[10. ; 11,567.9]	** 0.001
SpO2 ≤ 95% (air ambiant)	46.3%		64.1%		244.6	[9.2; 6,490.1]	** 0.001
Ratio Neutrophiles - Lymphocytes ≥ 4	51.8%		80.6%		36.9	[1.1; 1,258.9]	* 0.045
	Jour 1		**Jour 2**			**Jours 1 et 2**	
Paramètres de suivi	Groupe SMU	Groupe SToI	Groupe SMU	Groupe SToI		**SMU Vs SToI**	
Ratio Neutrophiles - Lymphocytes ≥ 6	32.4%	41.7%	29.7%	60%	61.9	[1.7; 2,192.3]	* 0.023
CRP ≥ 53 mg/L	61.3%	80%	65.8%	85.2%	2,987.5	[10.7; 836,567.9]	** 0.005
LDH ≥ 450 UI/L	15.5%	35.5%	6.3%	64%	60.6	[3.1; 1,174.4]	** 0.007

3.2. Signes vitaux à l'admission

Des différences notables sont apparues entre les groupes suite à l'analyse de paramètres vitaux facilement mesurables (Fréquence respiratoire, température, SpO_2) (Tables 1 et 3).

Les signes vitaux pour les groupes SMU, SToI et ICU représentent respectivement : pour la fréquence respiratoire (Médiane : 22, IQR : 18–26), (Médiane : 24, IQR : 20–30), et (Médiane : 30, IQR : 25–35) ; pour la température (Médiane : 37.1, IQR : 36.7–38), (Médiane : 37.9, IQR : 37–38.5), et (Médiane : 38.1, IQR : 37.1–38.8) ; pour la SpO_2 (Médiane : 96, IQR : 93–97), (Médiane : 95, IQR : 93–96), (Médiane : 94, IQR : 89–95).

Les analyses multivariées restent significatives (OR 348.6 (IC 95% : 10.5–11,567.9; p = 0.001) et OR 244.6 (IC 95% : 9.2–6,490.1; p = 0.005), respectivement pour la fréquence respiratoire et la SpO_2 (Table 6).

3.3. Paramètres biologiques des populations d'étude

En plus des signes vitaux décrits précédemment, des différences notables sont apparues lors du suivi de certains paramètres biologiques entre les différents groupes (CRP, ratios neutrophiles sur lymphocytes ratio, albumine, LDH, Fibrinogène) (Figure 2).

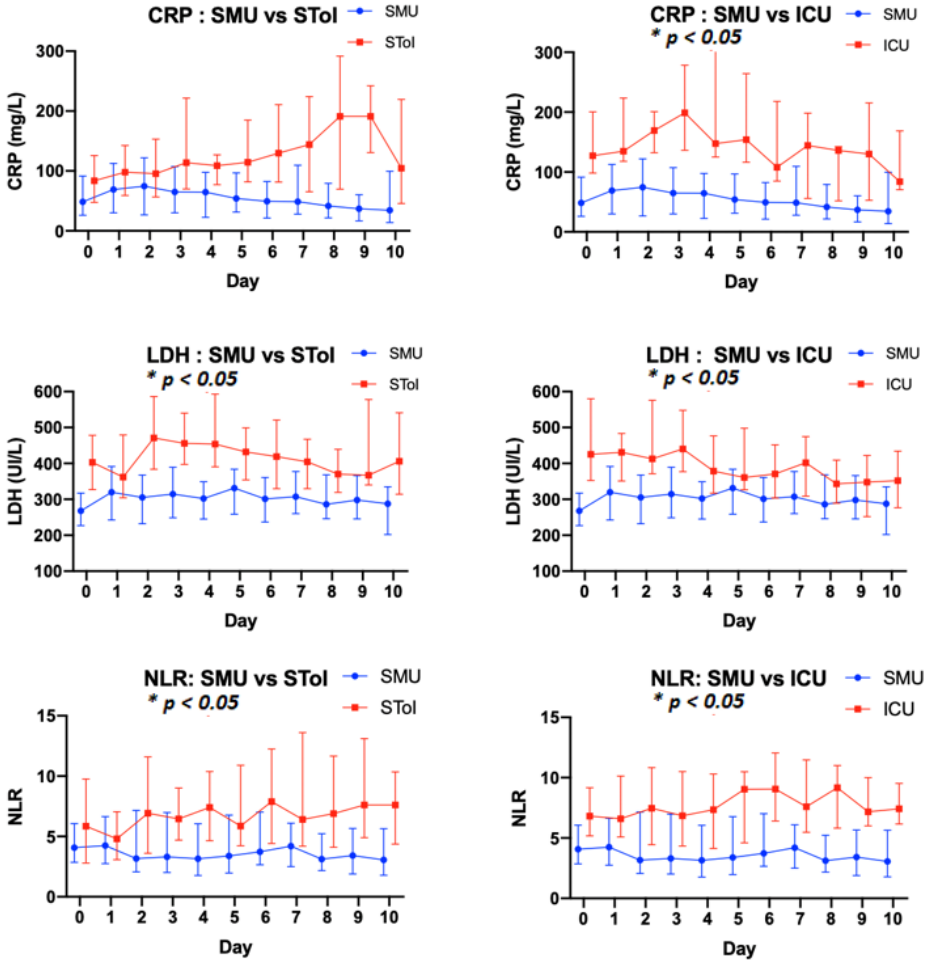

Figure 2. Suivi cinétique de paramètres biologiques pour la cohorte de création (médiane et interquartile). Colonne de gauche : Patients groupe SMU vs. Patients groupe STol. Colonne de droite : Patients groupe SMU vs. Patients groupe ICU. NLR : ratio neutrophiles sur lymphocytes. Des analyses statistiques ont été réalisées pour comparer les évolutions de ces paramètres au cours du temps entre les différents groupes (Jour 0 à Jour 10). * $p < 0.05$ indique une différence sur la cinétique globale entre les groupes.

Des modèles mixtes linéaires ont été réalisés sur les différents paramètres biologiques ciblés, montrant des différences significatives entre les groups SMU, STol et ICU durant les 48 premières heures d'hospitalisation (Table 6). Cette fenêtre de 48 heures a été choisie car elle représente le premier quartile du temps entre l'admission dans une unité médicale

conventionnelle et le passage en réanimation pour les patients du groupe SToI. D'autant plus que ce temps de suivi doit être judicieusement choisi pour à la fois estimer l'évolution du patient et laisser suffisamment de temps aux équipes médicales pour adapter leur prise en charge ainsi que les ressources mises en œuvre.

Les résultats des comparaisons entre les groupes SMU et SToI font ressortir les Odd Ratio (OR) suivants, respectivement pour la CRP, le ratio Neutrophiles sur Lymphocytes, et la LDH, 2987.5 (95% IC : 10.7–836,6, *p* : 0.005), 61.9 (95% IC : 1.7–2192.3, *p* : 0.023), et 60.6 (95% IC : 3.1–1,17, *p* : 0.007), montrant une augmentation plus importante dans les groupes à risque (SToI et ICU) durant les deux premiers jours d'hospitalisation.

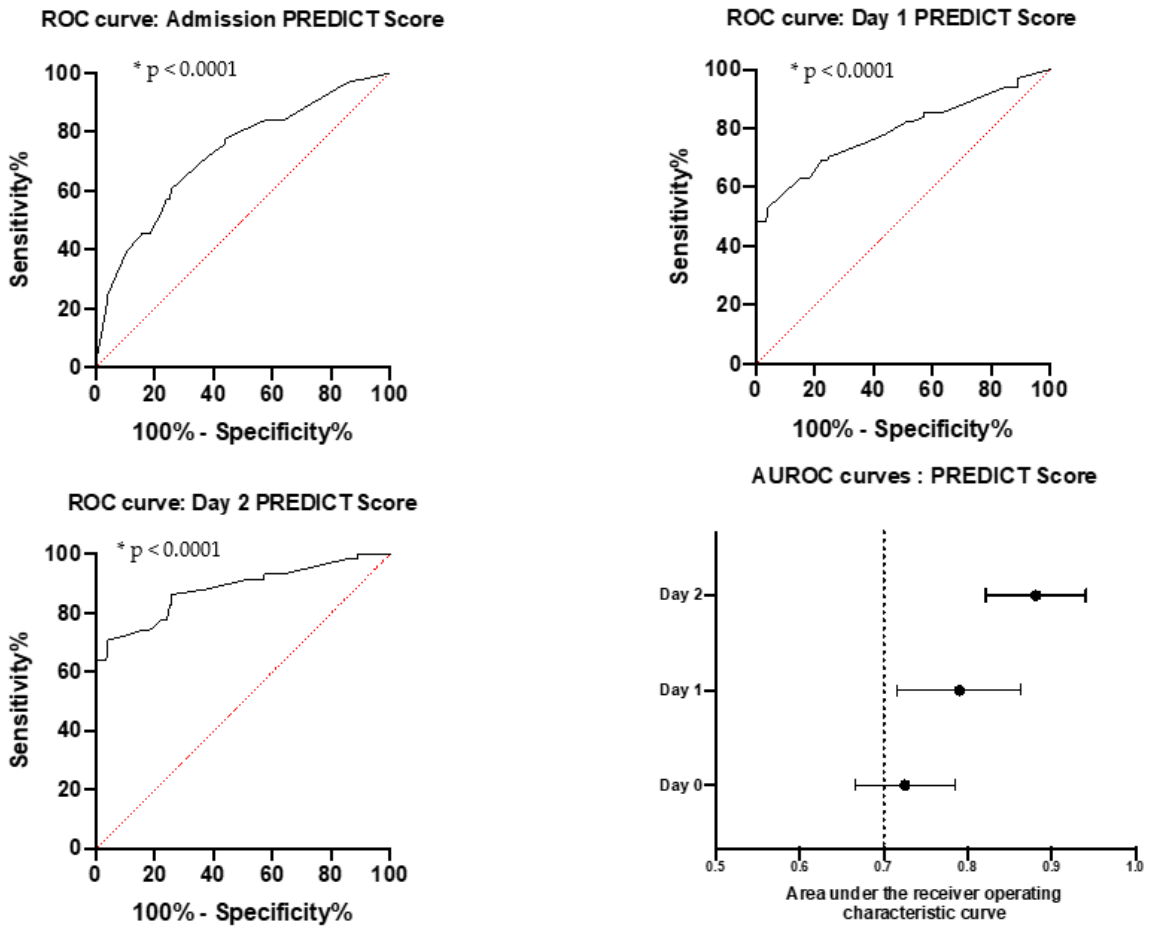

Figure 3. Courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) du score PREDICT pour les 3 temps de calcul possible ; Jour 0, Jour 1, et Jour 2 d'hospitalisation, ainsi que leur aire sous la courbe. * *p* < 0.05

3.4. Score clinico-biologique pour la prédiction d'un passage en réanimation

En s'appuyant sur les résultats précédents, les paramètres les plus pertinents ont été retenus pour développer un score prédictif pouvant servir pour les médecins d'outil d'aide à la prise de décision clinique. Il doit permettre d'anticiper l'aggravation d'un patient et son passage en réanimation et ainsi permettre une meilleure gestion des ressources.

Table 7 : Table de calcul du score PREDICT. Il suffit de calculer le score à J0 (admission) par une simple somme de points pour les paramètres positifs. Le calcul à J1 (24h après l'admission) est la somme du score à J0 et des points des paramètres biologiques positifs ainsi que de la variable d'ajustement de suivi 1 ou 2 selon le critère qu'elle réalise. Enfin le score à J2 est la somme du score à J1, des paramètres biologiques positifs ainsi que de la variable d'ajustement de suivi 1 ou 2 selon le critère qu'elle réalise.

Score PREDICT (Predicting risk factors for Early Determination of ICU Transfer*)*	**Jour en unité médicale conventionnelle**		
5 critères d'admission	**Jour 0**	**Jour 1**	**Jour 2**
1. Age < 75 ans	+ 11		
2. IMC ≥ 30kg/m²	+ 9		
3. Fréquence respiratoire ≥ 23 /min	+ 12		
4. SpO_2 ≤ 95% (air ambiant)	+ 11		
5. Ratio Neutrophiles sur lymphocytes ≥ 6	+ 7		
PREDICT score for high risk of ICU transfer	**Score ≥ 25/50**		
Score du jour précèdent et ajout des points suivants		*Score J0 score plus*	*Score J1 plus*
1. Ratio Neutrophiles sur lymphocytes ≥ 4		+8	+8
2. CRP ≥ 53 mg/L		+16	+16
3. LDH ≥ 450 UI/L		+8	+8
4. Ajustement de suivi 1 : **au moins 1 des 3 paramètres biologiques positif**		+12	+12
5. Ajustement de suivi 2 : **aucun des 3 paramètres biologiques positif**		−6	−6
PREDICT score for high risk of ICU transfer		**Score ≥ 34/94**	**Score ≥ 35/138**

Ajustement de suivi 1* : si le patient a au moins 1 des 3 paramètres biologiques (Ration neutrophiles sur lymphocytes, CRP, LDH) plus important que son seuil, ajouter 12 points.
Ajustement de suivi 2* : si le patient n'a aucun des 3 paramètres biologiques (Ratio neutrophiles sur lymphocytes, CRP, LDH) plus important que son seuil, soustraire 6 points.

Ce score peut être calculé 3 fois au maximum, à J0 lors de l'admission, puis à 24h et enfin à 48h. il est utilisable même s'il manque certaines données biologiques pour le suivi cinétique. Chaque variable qui le compose est utilisée de façon binaire, positive ou négative par rapport à son seuil. Par exemple, si un patient a un IMC supérieur à 30, l'utilisateur du score doit ajouter 9 points au calcul à J0 ; Si le patient a un IMC inférieur à 30 alors il ne faut rien ajouter.

Trois seuils optimaux (un pour chaque jour ou PREDICT est calculable : J0, J1, J2) ont été déterminés par la valeur maximum de l'index de Youden calculé sur la courbe ROC correspondante. Ces courbes sont représentées sur la figure 3 ; Elles ont toutes une aire sous la courbe supérieure à 0.7 et elles sont toutes significatives, avec une valeur de *p* inférieure à 0.0001. La répartition des différents groupes (SMU, SToI et ICU) de la cohorte de création est représentée sur la Figure 4.

Si un patient a un score PREDICT supérieur au Cut-off (J0 : 25, J1 : 34, J2 : 35), et ce, quel que soit le jour de calcul, il rentre dans la catégorie des risques élevés de transfert en réanimation.

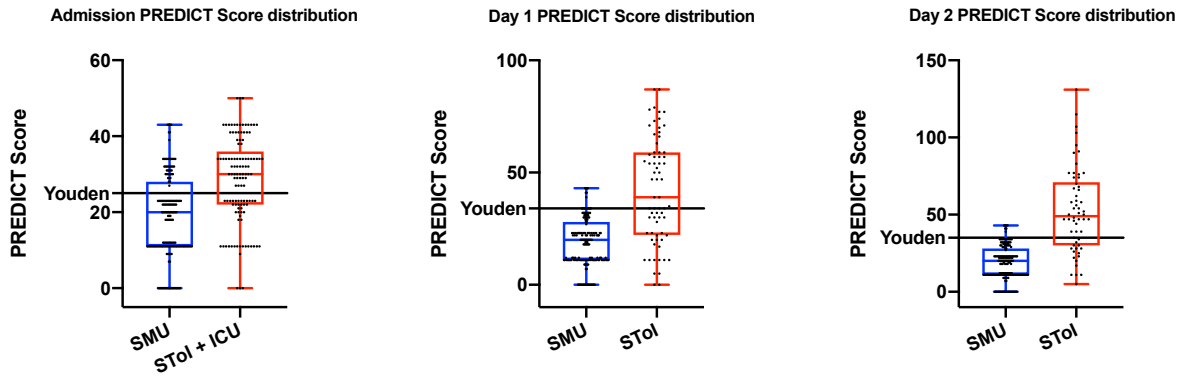

Figure 4. Répartition de la population des groupes (SMU, SToI et ICU) de la cohorte de construction en fonction de leur score PREDICT calculé durant les deux premiers jours d'hospitalisation.

4. Discussion

Le point capital de cette étude est la création du score PREDICT, outil pratique d'évaluation du risque des patients souffrant de COVID-19 et hospitalisés en unité médicale conventionnelle à nécessiter des soins de réanimation durant leur séjour à l'hôpital.

La population de cette étude est comparable sur les caractéristiques de base (démographie, antécédents, signes vitaux etc.) à celle retrouvée dans de précédentes études [22, 23]. Et de la même manière, les comorbidités telles que l'hypertension (définie selon les dernières

recommandations [24]), le diabète, et les dyslipidémies sont équivalentes à celles reportées par d'autres articles [25,26].

Par exemple, la prévalence de l'obésité retrouvée dans les groupes SMU, SToI et ICU est respectivement 22.9%, 22.1%, et 49%. Pour simplifier, l'IMC a été divisé en 4 catégories (maigre, normal, surpoids et obésité), sans séparer les différents niveaux d'obésité. Un IMC ≥ 30 représente un des plus forts facteurs de risque indépendants entre notre population de base (groupe SMU) et notre population la plus à risque (groupe ICU). Cette proportion significative de patients avec un IMC ≥ 30 admis en réanimation a déjà été décrite [21]. Mais des différences apparaissent concernant d'autres comorbidités par rapport à de précédents travaux [27]. Nous pensons que ces différences trouvent leur explication dans les populations de base étudiées. En effet dans notre étude, la population de base se compose de patients déjà hospitalisés car souffrant de COVID-19 (présentant un premier degré de sévérité) et donc très certainement atteints de taux plus importants de comorbidités que la population générale (composée de 85% d'asymptomatiques).

Un second point crucial a été mis en avant par cette étude. Les patients avec un âge inférieur à 75 ans, sont plus susceptibles d'être admis en réanimation avec un Odds Ratio (OR) significatif. Cet Odds Ratio est déjà calculable sur des données nationales françaises ([4] Table 2, permet de calculer un Odds Ratio à 5.6 (95% IC : [5.2–9.9] ; $p < 0.0001$). Bien que surprenant, deux causes peuvent venir justifier cette observation. Premièrement, le taux d'attaque du SARS CoV-2 génère un flux de patients surpassant les capacités d'accueil des systèmes de santé, imposant un système de tri se rapprochant de ceux employés en temps de guerre. En conséquence, le peu de places disponibles en réanimation étaient attribuées aux patients ayant le plus de chance de survivre. Deuxièmement, un phénomène d'hypoxie euphorique décrite chez certains patients, potentiellement lié à un tropisme du COVID-19 sur les

chémorécepteurs, aurait pour conséquence de diminuer la sensation d'hypoxie, imposant de prendre en charge de manière trop tardive des patients déjà affaiblis [28].

La principale force de notre étude est le suivi cinétique des paramètres biologiques. Il s'agit de paramètres communs, mesurables dans la plupart des structures hospitalières, ce qui correspond à notre souhait d'un score utilisable par le plus grand nombre. Les constats réalisés sur ces paramètres biologiques (variations, causalité avec la sévérité …) se retrouve dans d'autres études [29]. Le caractère significatif des différences de cinétique pour la CRP, le ratio neutrophiles sur lymphocytes et la LDH sur les 48 premières heures d'hospitalisation entre les différents groupes permet donc l'utilisation du score PREDICT sur ces premiers jours. En pratique clinique cela confère un temps cohérent aux médecins pour évaluer les patients et réagir si nécessaire.

Les patients des groupes SMU pour les deux cohortes qui vont simultanément être positives à J0 pour les 3 critères suivants : Age < 75 ans, $SpO_2 \leq 95\%$ et fréquence respiratoire ≥ 23 /min représentent 9.7% dans la cohorte de création et 9.1% dans la cohorte de validation.

Au sein de l'AP-HM les patients qui nécessitent seulement de l'oxygène à haut débit sont pris en charge en unité médicale conventionnelle. L'admission en réanimation n'intervient que si un patient vient à désaturer malgré une oxygénothérapie à haute concentration maximale ou d'autres défaillances d'organes (système cardiaque, neurologique, hépatique ou rénal).

Des études récentes ont mis en avant l'importance de biomarqueurs tels que les D-Dimères, anticardiolipine IgG, et interleukine-6 dans leur rôle prédictif d'un déclin clinique de patient souffrant du COVID-19 [30, 31]. Nos données concernant les D-Dimères et l'albuminémie sur nos cohortes montrent une tendance des valeurs de D-Dimères à l'augmentation et une diminution de celles de l'albumine dans les groupes STol et ICU par rapport au groupe SMU (Figure 5). Mais comme notre étude a été initiée au début de la première crise en France, nos

données sur ces paramètres sont insuffisantes pour démontrer que ces différences sont significatives, exposant ainsi une limite de notre étude. Nous ne pouvons donc pas affirmer ou infirmer l'association entre la diminution du taux d'albumine et l'admission en réanimation lors d'une infection à COVID-19, notamment à cause du facteur confondant de la dilution par hydratation, alors que ce lien de causalité a été démontré dans d'autres cadres infectieux [32,33].

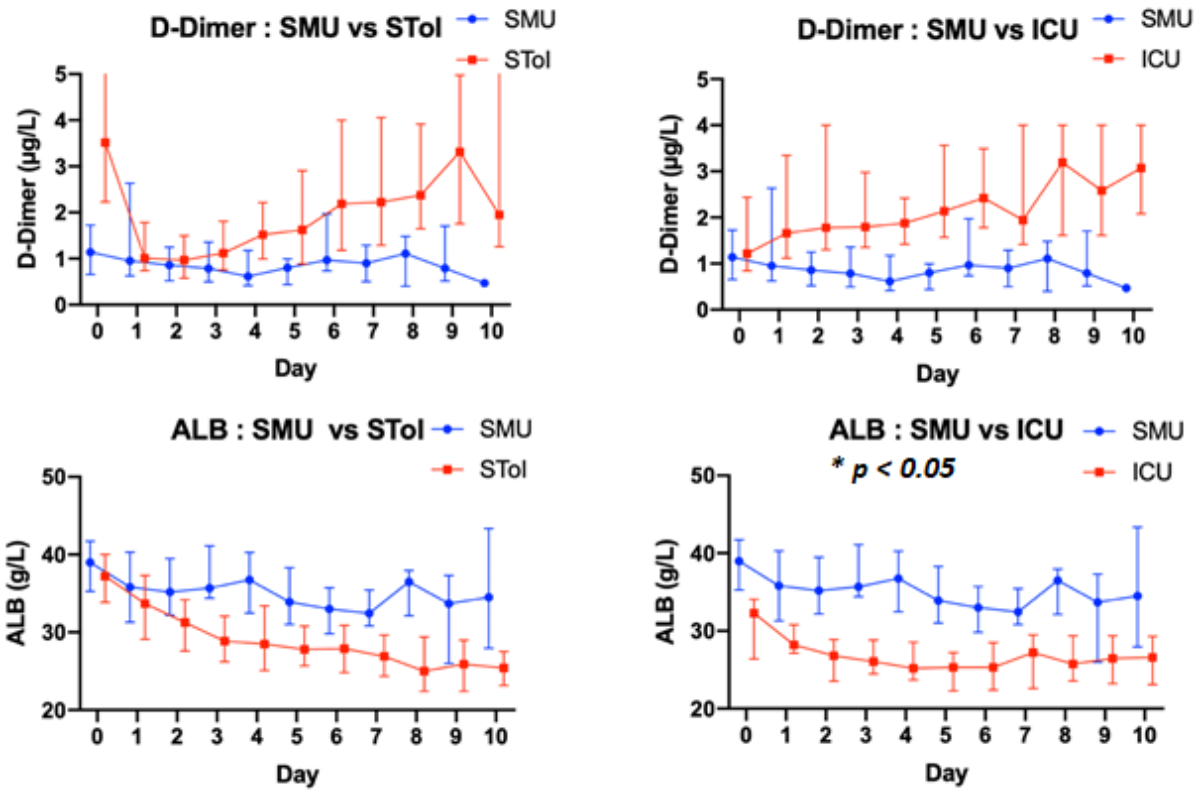

Figure 5. Suivi cinétique de paramètres biologiques. Colonne de gauche : Patients groupe SMU vs. Patients groupe STol Colonne de droite : Patients groupe SMU vs. Patients groupe ICU. ALB : albuminémie.

Pour évaluer le score PREDICT, nous l'avons comparé au score NEWS2 qui a été mis à l'essai dans une étude récente pour identifier les patients COVID-19 pouvant nécessiter une prise en charge en réanimation [12]. Nous avons comparé les caractéristiques de ces deux scores, pour le NEWS2, le seuil de 5 a été utilisé comme recommandé par l'étude précédemment citée. Le résumé de ces comparaisons est proposé dans les tables 8 à 11. Le score NEWS2 est composé

des variables suivantes : fréquence respiratoire, SpO_2, nécessité d'oxygénothérapie, température, pression artérielle, fréquence cardiaque et niveau de conscience. Dans la publication d'Anna Gidari [12], un seuil fixé à 5 points pour NEWS 2 est recommandé comme seuil d'évaluation du risque des patients COVID-19 à passer en réanimation. Le score PREDICT présente une bonne sensibilité et une très bonne valeur prédictive négative, qui augmente à chaque nouvelle itération de calcul sur la période d'utilisation du score (J0, J1, J2). Un point clé qui ressort dans chacune de nos deux cohortes est la faculté du score PREDICT à anticiper correctement la nécessité d'un transfert en réanimation et ainsi optimiser la gestion des ressources. Dans les groupes STOI des cohortes de création et de validation, respectivement 100% et 83.3% des cas de patients qui ont basculé en réanimation au bout de 24h d'hospitalisation en unité médicale conventionnelle (et qui ont donc eu deux temps de calcul du score PREDICT : J0 et J1), ont eu au moins une de ces deux itérations positive (les classant donc à haut risque de passage en réanimation). Et pour les patients de ces mêmes groupes qui ont basculé après 48h d'hospitalisation en unité conventionnelle (et qui ont donc eu 3 itérations de calcul : J0, J1, J2), ce taux monte à 100% pour les deux cohortes.

Table 8. Scores PREDICT et NEWS2 : comparaison des caractéristiques pour la cohorte de création. Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; PPV : Valeur prédictive positive ; NPV : Valeur prédictive négative.

Cohorte de création					
NEWS	J0	Se	71.4%	Sp	61.0%
Seuil	5	PPV	54.7%	NPV	76.4%
PREDICT	J0	Se	60.7%	Sp	74.3%
Youden	25	PPV	61.2%	NPV	73.9%
	J1	Se	58.8%	Sp	65.7%
Youden	34	PPV	40.0%	NPV	80.4%
	J2	Se	70.7%	Sp	54.9%
Youden	35	PPV	34.2%	NPV	85.0%

Table 9. Scores PREDICT et NEWS2 : comparaison des caractéristiques pour la cohorte de validation.

Cohorte de validation					
NEWS	J0	Se	79.1%	Sp	62.1%
Seuil	5	PPV	50.7%	NPV	85.7%
PREDICT	J0	Se	54.7%	Sp	80.5%
Youden	25	PPV	63.0%	NPV	74.5%
	J1	Se	51.2%	Sp	59.8%
Youden	34	PPV	38.6%	NPV	71.2%
	J2	Se	70.3%	Sp	48.3%
Youden	35	PPV	36.6	NPV	79.2%

Table 10. Pourcentage de patients ayant eu au moins une itération positive pour le score PREDICT avant leur passage en réanimation. (Calcul à J0 pour le groupe ICU, J0 et J1 pour les patients transférés après 24h dans le groupe SToI, J0, J1 et J2 pour les patients transférés après 48h dans le groupe SToI). La ligne SMU représente les patients du groupe SMU ayant eu au moins une itération positive (J0, J1, J2) (faux positifs).

Cohorte de création						
Groupes	**PREDICT (% de patients avec au moins une itération positive avant leur passage en réanimation)**					**NEWS (J0)**
Jour de transfert en réa.	J0	J1	J2	> J2	Total	Total
SToI		100.0%	100.0%	77.1%	83.8%	56.9%
ICU	77.6%				77.6%	95.0%
SMU					56.0%	35.4%

Table 11. Pourcentage de patients ayant eu au moins une itération positive pour le score PREDICT avant leur passage en réanimation. (Calcul à J0 pour le groupe ICU, J0 et J1 pour les patients transférés après 24h dans le groupe SToI, J0, J1 et J2 pour les patients transférés après 48h dans le groupe SToI). La ligne SMU représente les patients du groupe SMU ayant eu au moins une itération positive (J0, J1, J2) (faux positifs).

Cohorte de validation						
Groupes	**PREDICT (% de patients avec au moins une itération positive avant leur passage en réanimation)**					**NEWS (J0)**
Jour de transfert en réa.	J0	J1	J2	>J2	Total	Total
SToI		83.3%	100.0%	81.3%	86.0%	60.5%
ICU	50.0%				50.0%	80.0%
SMU					52.9%	37.9%

Plus encore, pour les patients des groupes SToI, indépendamment du jour de passage en réanimation, 83.8% et 86%, respectivement pour les cohortes de création et de validation ont eu au moins une itération du score PREDICT positive sur les 2 ou 3 temps de calcul possible (J0 et/ou J1 chez les patients transférés après 24h, J0 et/ou J1 et/ou J2 chez les patients transférés après au moins 48h d'hospitalisation en unité conventionnelle). Alors que pour le score NEWS2, 56.9% et 60.5% des patients, respectivement pour les cohortes de création et de validation sont bien classés. Cependant, le score PREDICT présente des limitations, il ne prédit correctement l'évolution des patients des groupes SMU que pour 44% et 47.1%, respectivement pour les cohortes de création et de validation.

De récentes études ont présenté des travaux robustes, s'appuyant sur des analyses multivariées et multicentriques dans la conception de scores pronostiques de passage en réanimation de patients COVID-19, mais arborant des approches différentes de la nôtre. Certaines ne prennent pas en compte les données biologiques qui peuvent précéder l'évolution clinique [34], d'autres nécessitent des outils numériques de calcul, avec des méthodes très puissantes mais moins faciles à utiliser [35]. Même si les approches sont différentes, le but reste le même : sauver des vies. Le score PREDICT, comme tout autre mécanisme de scoring, est un outil au service des médecins ; rien n'empêche de l'utiliser en parallèle ou en complément d'autres outils.

5. Conclusion

Le score PREDICT s'appuie sur des paramètres simples à mesurer, sur une table de calcul simple à utiliser, et réalisable à la main. Cette étude a mis en avant le potentiel de ce score pour l'anticipation du risque d'un passage en réanimation pour les patients atteints de COVID-19 et déjà hospitalisés en unité médicale conventionnelle. C'est un outil mis à la disposition

des équipes médicales qui va pouvoir venir compléter leur analyse clinique de la situation. Le score PREDICT trouve toute sa force dans le dépistage des patients qui vont nécessiter une prise en charge en réanimation, mais perd en efficacité quand il s'agit des patients devant être admis en réanimation dans leurs premières heures d'hospitalisation ; dans cette situation bien précise, le sens clinique des médecins prédomine indéniablement pour le choix de l'orientation que sera donnée à ces patients. Enfin le score PREDICT classe à tort 50% des patients nécessitant uniquement une hospitalisation en service conventionnel, dans la catégorie à risque de passage en réanimation. Mais en dépit de ces imperfections, notre score PREDICT a l'avantage de détecter la majeure partie des patients qui auront réellement besoin de soins de réanimation.

Abréviations :

ICU	Unité de réanimation
SMU	Service medical conventionnel
STol	Passage de service conventionnel à la réanimation
PREDICT	Predicting Risk factors for Early Determination of ICU Transfer
AP-HM	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille
Na	Natrémie
CRP	C-reactive protein
FRT	Ferritinémie
LDH	Lactate deshydrogénase
CREAT	Créatinine
BILI	Bilirubine totale
ASAT	Aspartate aminotransférase

ALAT	Alanine aminotransférase
LY	Lymphocytes
NEU	Neutrophiles
NLR	Ratio Neutrophiles sur Lymphocytes
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
RT-PCR	Real Time polymerase chain reaction
SpO2	Saturation en Oxygène
ROC	receiver operating characteristic
T°C	température
IQR	interquartile

Références

1. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**, *395*, 497–506.
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): Situation Report, 3. 2020. Available online : https://apps.who.int/iris/handle/10665/330762 (accessed on 7 June 2020).
3. Ji, Y.; Ma, Z.; Peppelenbosch, M.P.; Pan, Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availa-bility. *Lancet Glob. Health* **2020**, *8*, 480.
4. Santé Publique France. COVID-19 : Point épidémiologique du 30 Avril 2020. Available online : https://maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-avril-2020 (accessed on 22 May 2020).

5. Semaine du 30 Mars 2020—CRES Paca. Available online : http://www.cres-paca.org/a/885/semaine-du-30-mars-2020/ (accessed on 25 May 2020).
6. Plebani, M.; Laposata, M.; Lippi, G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin. Chim. Acta* **2019**, *489*, 49–52, doi:10.1016/j.cca.2018.11.021.
7. Lippi, G.; Plebani, M. The novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: Think the unthinkable and be prepared to face the chal-lenge. *Diagnosis* **2020**, *7*, 79–81. Clin Chem Lab Med 2020; 58(8): 1171
8. Lippi G, Plebani M. A modern and pragmatic definition of Laboratory Medicine. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2020;1(ahead-of-print). doi:10.1515/cclm-2020-0114
9. Gao, Y.; Li, T.; Han, M.; Li, X.; Wu, D.; Xu, Y.; Zhu, Y.; Liu, Y.; Wang, X.; Wang, L. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 791–796, doi:10.1002/jmv.25770.
10. Liang, W.; Liang, H.; Ou, L.; Chen, B.; Chen, A.; Li, C.; Li, Y.; Guan, W.; Sang, L.; Lu, J.; et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* **2020**, *180*, 1081–1089, doi:10.1001/jamainternmed.2020.2033.
11. Allenbach, Y.; Saadoun, D.; Maalouf, G.; Vieira, M.; Hellio, A.; Boddaert, J.; Gros, H.; Salem, J.E.; Rigon, M.R.; Menyssa, C.; et al. Development of a multivariate prediction model of intensive care unit transfer or death: A French prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS ONE* **2020**, *15*, doi:10.1371/journal.pone.0240711.
12. Gidari, A.; Socio, G.V.D.; Sabbatini, S.; Francisci, D. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infect. Dis.* **2020**, *52*, 698–704.

13. World Health Organization. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases. Available online: https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117 (accessed on 27 May 2020).
14. Niederman, M.S.; Mandell, L.A.; Anzueto, A.; Bass, J.B.; Broughton, W.A.; Campbell, G.D.; Dean, N.; File, T.; Fine, M.J.; Gross, P.A.; et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneu-monia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163*, 1730–1754.
15. Metlay, J.P.; Waterer, G.W.; Long, A.C.; Anzueto, A.; Brozek, J.; Crothers, K.; Cooley, L.A.; Dean, N.C.; Fine, M.J.; Flanders, S.A.; et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the american thoracic society and infectious diseases society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, 45–67, doi:10.1164/rccm.201908-1581st.
16. Lui, G. Viral dynamics of SARS-CoV-2 across a spectrum of disease severity in COVID-19. *J. Infect.* **2020**, *1*, 1–11.
17. RCP London. National Early Warning Score (NEWS) 2. Available online: https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2 (accessed on 27 May 2020).
18. Martinez, L.; Cheng, W.; Wang, X.; Ling, F.; Mu, L.; Li, C.; Huo, X.; Ebell, M.H.; Huang, H.; Zhu, L.; et al. A risk classification model to predict mortality among laboratory-confirmed avian influenza a H7N9 patients: A population-based observational cohort study. *J. Infect. Dis.* **2019**, *220*, 1780–1789, doi:10.1093/infdis/jiz328.
19. Redfern, O.C.; Smith, G.B.; Prytherch, D.R.; Meredith, P.; Inada-Kim, M.; Schmidt, P.E. A comparison of the quick sequential (sep-sis-related) organ failure assessment score and

the national early warning score in non-ICU patients with/without infec-tion. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 1923–1933.

20. Force, A.D.T.; Ranieri, V.M.; Rubenfeld, G.D.; Thompson, B.; Ferguson, N.; Caldwell, E. Acute respiratory distress syndrome. *Jama* **2012**, *307*, 2526–2533.
21. Simonnet, A.; Chetboun, M.; Poissy, J.; Raverdy, V.; Noulette, J.; Duhamel, A.; Labreuche, J.; Mathieu, D.; Pattou, F.; Jourdain, M.; et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* **2020**, *28*, 1195–1199.
22. Grasselli, G.; Zangrillo, A.; Zanella, A.; Antonelli, M.; Cabrini, L.; Castelli, A.; Cereda, D.; Coluccello, A.; Foti, G.; Fumagalli, R.; 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*, 1574–1581.
23. Guan, W.J.; Liang, W.H.; Zhao, Y.; Liang, H.-R.; Chen, Z.-S.; Li, Y.-M.; Liu, X.-Q.; Chen, R.-C.; Tang, C.-L.; Wang, T.; et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*, 2000547, doi:10.1183/13993003.00547-2020.
24. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; De Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hy-pertension (ESH). *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 3021–3104.
25. Richardson, S.; Hirsch, J.S.; Narasimhan, M.; Crawford, J.M.; McGinn, T.; Davidson, K.W.; Barnaby, D.P.; Becker, L.B.; Chelico, J.D.; Cohen, S.L.; et al. Presenting characteristics,

comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* **2020**, *323*, 2052–2059, doi:10.1001/jama.2020.6775.

26. Yang, J.; Zheng, Y.; Gou, X.; Pu, K.; Chen, Z.; Guo, Q.; Ji, R.; Wang, H.; Wang, Y.; Zhou, Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **2020**, *94*, 91–95.
27. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062, doi:10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
28. Paton, J.F.R.; Felippe, I.; Paterson, D.J.; Donnelly, J. What should we add to the intensivists mask to relieve "hypoxic happiness" in COVID-19 patients? The Physiological Society. Available online: https://www.physoc.org/blog/hypoxic-happiness-covid19/ (accessed on 14 September 2020).
29. Velavan, T.P.; Meyer, C.G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int. J. Infect. Dis.* **2020**, *95*, 304–307, doi:10.1016/j.ijid.2020.04.061.
30. Mueller, A.A.; Tamura, T.; Crowley, C.P.; DeGrado, J.R.; Haider, H.; Jezmir, J.L.; Keras, G.; Penn, E.H.; Massaro, A.F.; Kim, E.Y. Inflammatory biomarker trends predict respiratory decline in COVID-19 patients. *Cell Rep. Med.* **2020**, *1*, 100144, doi:10.1016/j.xcrm.2020.100144.
31. Bertin, D.; Brodovitch, A.; Beziane, A.; Hug, S.; Bouamri, A.; Mege, J.L.; Heim, X.; Bardin, N. Anticardiolipin IgG autoantibody level is an independent risk factor for COVID-19 severity. *Arthritis Rheumatol.* **2020**, *72*, 1953–1955, doi:10.1002/art.41409.
32. Hoeboer, S.H.; Straaten, H.M.O.-V.; Groeneveld, A.B.J. Albumin rather than C-reactive protein may be valuable in predicting and monitoring the severity and course of acute

respiratory distress syndrome in critically ill patients with or at risk for the syndrome after new onset fever. *BMC Pulm. Med.* **2015**, *15*, 1–13, doi:10.1186/s12890-015-0015-1.

33. Huang, J.; Cheng, A.; Kumar, R.; Fang, Y.; Chen, G.; Zhu, Y.; Lin, S. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 2152–2158, doi:10.1002/jmv.26003.
34. Ritter, M.; Ott, D.V.M.; Paul, F.; Haynes, J.-D.; Ritter, K. COVID-19: A simple statistical model for predicting intensive care unit load in exponential phases of the disease. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 1–12, doi:10.1038/s41598-021-83853-2.
35. Heo, J.; Han, D.; Kim, H.J.; Kim, D.; Lee, Y.K.; Lim, D.; Hong, S.O.; Park, M.J.; Ha, B.; Seog, W. Prediction of patients requiring intensive care for COVID-19: Development and validation of an integer-based score using data from Centers for Disease Control and Prevention of South Korea. *J. Intensive Care* 2021, *29*, 16.

III. Article en Anglais

biomedicines

MDPI

Article

Predict Score: A New Biological and Clinical Tool to Help Predict Risk of Intensive Care Transfer for COVID-19 Patients

Mickael Gette [1], Sara Fernandes [2], Marion Marlinge [1,3], Marine Duranjou [1], Wijayanto Adi [1], Maelle Dambo [1], Pierre Simeone [4], Pierre Michelet [3,5], Nicolas Bruder [4], Regis Guieu [1,3,*] and Julien Fromonot [1,3]

1 Laboratory of Biochemistry, Timone University Hospital, APHM, 13005 Marseille, France; mickael.gette@ap-hm.fr or mickaelgette@gmail.com (M.G.); marion.marlinge@ap-hm.fr (M.M.); marine.duranjou@ap-hm.fr (M.D.); maylis.adi-wijayanto@ap-hm.fr (W.A.); maelle.dambo@ap-hm.fr (M.D.); julien.fromonot@univ-amu.fr (J.F.)
2 Center for Research and Studies on Health Services and Quality of Life, Aix-Marseille University, 13005 Marseille, France; sarah.fernandes@etu.univ-amu.fr
3 INSERM, INRAE, C2VN, Aix-Marseille University, 13005 Marseille, France; pierre.michelet@univ-amu.fr
4 Department of Anesthesiology and Intensive Care, Timone University Hospital, Aix Marseille University APHM, 13005 Marseille, France; pierre.simeone@ap-hm.fr (P.S.); nicolas.bruder@ap-hm.fr (N.B.)
5 Department of Emergency Medicine and Intensive Care, Timone University Hospital, APHM, 13005 Marseille, France
* Correspondence: guieu.regis@orange.fr

check for updates

Citation: Gette, M.; Fernandes, S.; Marlinge, M.; Duranjou, M.; Adi, W.; Dambo, M.; Simeone, P.; Michelet, P.; Bruder, N.; Guieu, R.; et al. Predict Score: A New Biological and Clinical Tool to Help Predict Risk of Intensive Care Transfer for COVID-19 Patients. *Biomedicines* **2021**, *9*, 566. https://doi.org/10.3390/biomedicines9050566

Academic Editor: Francesco Ceci

Received: 28 March 2021
Accepted: 29 April 2021
Published: 18 May 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Abstract: Background: The COVID-19 crisis has strained world health care systems. This study aimed to develop an innovative prediction score using clinical and biological parameters (PREDICT score) to anticipate the need of intensive care of COVID-19 patients already hospitalized in standard medical units. Methods: PREDICT score was based on a training cohort and a validation cohort retrospectively recruited in 2020 in the Marseille University Hospital. Multivariate analyses were performed, including clinical, and biological parameters, comparing a baseline group composed of COVID-19 patients exclusively treated in standard medical units to COVID-19 patients that needed intensive care during their hospitalization. Results: Independent variables included in the PREDICT score were: age, Body Mass Index, Respiratory Rate, oxygen saturation, C-reactive protein, neutrophil–lymphocyte ratio and lactate dehydrogenase. The PREDICT score was able to correctly identify more than 83% of patients that needed intensive care after at least 1 day of standard medical hospitalization. Conclusions: The PREDICT score is a powerful tool for anticipating the intensive care need for COVID-19 patients already hospitalized in a standard medical unit. It shows limitations for patients who immediately need intensive care, but it draws attention to patients who have an important risk of needing intensive care after at least one day of hospitalization.

Keywords: COVID-19; score; biology; intensive care

1. Introduction

In December 2019, medical teams of Wuhan, Hubei, China discovered a novel coronavirus responsible for acute respiratory distress syndrome (ARDS). They were able to identify this new pathogen using next-generation sequencing and transforming the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) in a "user-friendly" diagnostic tool for laboratories with little familiarity with this technology [1].

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 propagated around the world until it was declared a Worldwide Public Health Emergency on the 30th of January 2020 by the World Health Organization (WHO), being considered a threat to health care systems [2]. The WHO emergency committee recommended massive detection strategies, isolation of contaminated patients, early treatment and new technological contact-tracing systems to limit the spread of COVID-19. However, several months after the beginning of this

pandemic, two facts remain constant: the lack of resources, and that isolation has been the only effective strategy in limiting the spread of the disease.

Hospitals had to adapt to this new situation daily, restricting their access to non-urgent diseases, increasing the number of beds in their intensive care unit (ICU), and isolating COVID patients despite the lack of adequate protective equipment (qualitatively and quantitatively) for health workers and non-COVID patients [3].

In France, 89,818 patients were hospitalized, of which 4387 required intensive care and 23,686 died from COVID between 1 March 2020 and 28 April 2021 [4]. In the Provence Alpes Cote d'Azur Region, during the same period, 1220 patients were hospitalized, of which 295 needed intensive care treatment, and 82 died from COVID [5].

Modern medical biology has the potential to acquire an important role in this type of crisis, as it is indispensable for diagnosis and useful for the development of a treatment plan and guiding medical decisions and hospitalization scheduling [6–8]. Previous studies have identified biomarkers that significantly document a high risk of progression to severe forms of COVID-19 [9], such as interleukin-6 and D-Dimer levels. Others have proposed the use of a composite risk score [10–12], using clinical data similarly to the National Early Warning Score 2 (NEWS 2), medical history and different biomarkers, but requiring a web calculator.

The aim of this study was to create a composite risk score using biological and clinical parameters, that evaluated the risk of COVID-19-positive patients hospitalized in a Standard Medical Unit (SMU) needing intensive care during the days following hospitalization. Thus, helping medical teams anticipate the level of medical care a patient will need, and therefore allowing them to use their resources wisely, particularly ICU beds and artificial respirators. During this study, the main preoccupation was to build a user-friendly score, using biological parameters which are widely available throughout the world, easily measured clinical parameters and the patient's intrinsic constants, without neglecting discrimination capacity.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Patient Selection

We designed a retrospective monocentric study, including all health care centers of the Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) (Public Assistance of Marseille Hospitals), France. Biological resources, medical imaging and clinical records were all produced in different AP-HM sites.

From 29 February 2020 to 30 April 2020, all adult patients diagnosed with COVID-19 according to WHO guidelines [13] were initially included in a first cohort (see Figure 1). Patient selection did not consider patients' characteristics, age, sex, medical history, treatments, or initial clinical evaluation and vital signs. This first cohort was used to construct the PREDICT score (predicting risk factors for early determination of ICU transfer). A second cohort of patients was enrolled, from 1 August to 25 October 2020, using the same criteria as previously, to validate the score.

The subjects were separated into three different groups, based on disease severity and their requirement for intensive care:

1. Patients admitted to the Standard Medical Unit were included in the SMU group;
2. Patients admitted directly into the Intensive Care Unit directly were included in the ICU group;
3. Patients that initially were admitted to the Standard Medical Unit for at least 24 h, but subsequently needed to be transferred to the Intensive Care Unit were included in a third group, named Standard to Intensive Care (STol) group.

Two reasons motivated this choice: firstly the need for intensive care is associated with complications which are unmanageable by a standard medical unit (SMU), secondly the limited number of places in Intensive Care Unit (ICU) confers a critical value to their management. During their practice, physicians employed general severity tools for respiratory diseases and used their clinical judgement to decide when patients needed intensive

care unit [14,15], as stated in international guidelines and recent recommendations, but no specific scores.

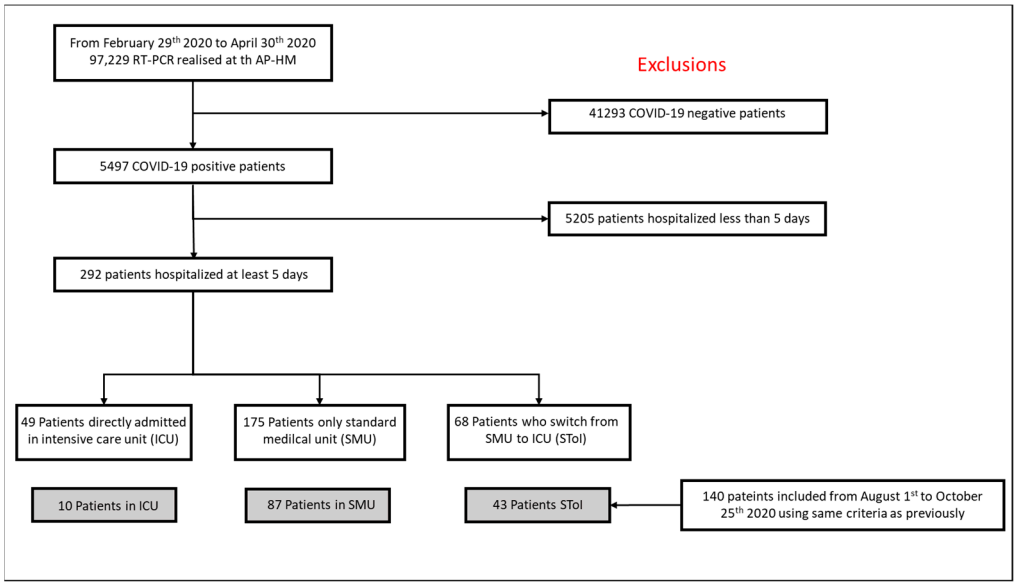

Figure 1. Flow chart.

In the training cohort, 175 patients were admitted to standard medical unit (SMU group), 49 patients were admitted to the intensive care unit directly (ICU group) and 68 patients were initially admitted in a standard medical unit but later required intensive care (SToI group). In the validation cohort, 87 were included in the SMU group, 10 patients in the ICU group, and 43 patients in the SToI group.

To train the PREDICT score, after having analyzed a lot of parameters (intrinsic, comorbidity, vital sign, biologic) and a lot of combinations of these, a multivariate analysis highlighted a significative combination of age, Body Mass Index, oxygen saturation (SpO_2) at admission, respiratory rate at admission, neutrophil–lymphocyte ratio, C-reactive protein and lactate dehydrogenase.

2.2. Exclusion Criteria

Patients with fewer than 5 days of hospitalization were excluded, to be coherent with virologic load following, given that previous studies reported that the median time of RT-PCR ending detection was 10 days [16] and, in the two cohorts, median time between first symptoms and hospitalization was 5 days.

Furthermore, patients who stayed less than 5 days in hospital were suffering from a low-severity form of COVID-19 and are beyond the scope of this study.

2.3. Clinical, Imaging and Laboratory Data Collection

Axigate software was used to collect clinical data from medical records, like vital sign monitoring (body temperature [T °C], cardiac and respiratory frequency, oxygen saturation [SpO_2], systolic and diastolic blood pressure), symptomatology at admission (fever, dyspnea, cough, anosmia, ageusia, digestive troubles), oxygen requirement, height, weight, body-mass index, and past medical history. Oxygen saturation ($SpO_{2)}$ was evaluated before oxygen therapy in all cases.

Furthermore, important dates were recorded, such as the day of symptom commencement, first day of hospitalization, changeover date to ICU if required, and release date from ICU. Further, medical progress notes were collected, and important features such as endotracheal intubation and acute respiratory distress symptoms were recorded. Regarding imaging, radiologic reports of unenhanced low-dose chest-computed tomography

were used; the AP-HM imaging unit uses a standardized report with qualitative appreciation lung damage sorted into four levels: Absence, Minor, Intermediary, Severe. Finally, laboratory data were collected with the Nextlab Software used by both AP-HM laboratories.

2.4. Laboratory Findings

Based on previous studies and considering our aim to use only common parameters, we decided to collect data on natremia (Na), C-reactive protein (CRP), ferritinemia (FRT), lactate dehydrogenase (LDH), creatinine (CREAT), total bilirubin (BILI), aspartate aminotransferase (ASAT), and alanine aminotransferase (ALAT). Biochemical parameters were measured with a COBAS C701 provided by Roche Hitachi, and all reagents used came from Roche (Meylan, France).

Additionally, lymphocyte count (LY) and neutrophils cells count (NEU) were recorded to use the neutrophil–lymphocyte ratio (NLR), as a significant biomarker; platelet count was also included. These analyses were performed by a XN–3000 provided by Sysmex. D-Dimer and fibrinogen measures were also recorded, performed on a Star Max provided by Stago; reagents were provided by Stago as well (Stago Canada, Ltée).

A raw laboratory parameter database was created to record this information, allowing for kinetic-follow up of each parameter for each patient.

2.5. Definitions

To evaluate the clinical severity at admission, the NEWS 2 was used, which includes heart and respiration rate, oxygen saturation and supplementation, systolic blood pressure, consciousness, temperature and age [17]. It is an easy way to classify patient severity, helping medical teams treat their patients correctly. Further, age has been reported as an independent risk factor for disease severity [18,19], with a threshold at 65 years. Radiological severity was defined as Minor when patients had 3 compromised sites, with 3 lobules affected on each site (maximum 9 lobules); Intermediary, when patients had a minimum of 10 lobules affected, but less than 50% of total segmental volume; Severe, when more than 50% of total segmental volume was affected. Acute respiratory failure (ARF) was defined as respiratory rate > 20 (or accessory muscle use for ventilation), and hypoxemia (oxygen partial pressure (PaO2) lower than 60 mm Hg on breathing room air), acute respiratory distress syndrome (ARDS, Berlin definition); acute respiratory failure not explained by cardiac failure or fluid overload with bilateral lung opacities on chest imaging and PaO2/FiO2 < 300 with positive end-expiratory pressure > 5 cm H2O (Fraction of inspired oxygen: FiO2). [20].

2.6. Statistical Analysis

Two cohorts were analyzed: the training cohort (N = 292) and the validation cohort (n = 140). The baseline patient characteristics were expressed as frequencies and percentages for categorical variables and as mean ± standard deviation or as median and interquartile ranges for continuous variables. First, three comparisons were performed between groups: SMU vs. ICU, SMU vs. StoI, and ICU vs. StoI. The Shapiro–Wilk test was applied to assess the normality of the data. Continuous variables were compared using Mann–Whitney U-test; categorical variables were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. The comparisons were performed between groups within each cohort.

Second, to compare the kinetics of the biological parameters over time between the three groups, we performed separate linear mixed model (LMM) analysis for 14 biological parameters collected at different times. We also performed univariate logistic regressions to identify which clinical parameters were significantly associated with the likelihood of being transferred to an intensive care unit. For easier application to the prediction score model, significant continuous parameters were then converted to categorical variables according to the optimal cutoff value derived from the Youden index (C-reactive protein (CRP), lactate dehydrogenase (LDH), neutrophil–lymphocyte ratio (NLR), peripheral oxygen saturation

(SpO_2) and respiratory rate). Body mass index $\geq$ 30 kg/m^2 and age < 75 years were identified as risk factors for ICU transfer. The covariates included were: time, temperature, SpO_2, Respiratory rate, age, Body Mass Index, sex and comorbidities (diabetes, hypertension, cardio-vascular diseases, dyslipidemia, chronic obstructive pulmonary disease, asthma, tobacco, active and remission cancer, kidney disease).

Third, a score to predict the need for transfer to an intensive care unit was constructed using the training cohort by performing a multivariate logistic regression analysis. The dependent variable was transfer to ICU (yes–no); eigh independent variables (age, body mass index, respiratory rate, oxygen saturation, neutrophil–lymphocyte ratio at admission and in follow-up, CRP in follow-up, LDH in follow-up, and time) were entered in the model. The multivariate regression coefficients were used to assign integer points for the prediction score; each coefficient was multiplied by two and rounded to the nearest integer. Individual risk estimates were based on the sum of weighted scores for each variable; the in-hospital time was time-weighted to identify patients at low risk of being transferred to an intensive care unit. Results were presented as odd ratios and their 95% confidence intervals (CIs). The PREDICT score was subsequently tested on the validation cohort.

Fourth, the PREDICT score was calculated at three different times: admission, day 1, and day 2. For each score, area under the receiver operating characteristic (ROC) curves and the Youden index were calculated. Youden index is defined for all point of ROC curves (sensitivity + specificity − 1) and the maximum value of this index was selected to be the optimal cut-off point and name Youden's threshold. Sensitivity, specificity, positive predictive values, and negative predictive values were provided as percentages and their respective 95% CIs.

Fifth, the biological parameters were compared between the groups: at each time (Student's *t*-test or Mann–Whitney test) and globally, on the different evaluation times (generalized linear models). A p value < 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS version 20.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

3. Results

3.1. Patient Characteristics

Univariate analysis between SMU vs. ICU groups and SMU vs. STol groups, identified that patients with ages inferior to 75 years were more likely to be admitted to ICU (Odd Ratio 2.3 (IC 95%: 1.03–5.1; p = 0.0481) and Odd Ratio 2.3 (IC 95%: 1.2–4.3; p = 0.005), respectively). Tables 1–4. Table 5 (and Table S1) represents the method calculation of the NEWS2 score.

Table 1. Population's characteristics (demographics data, important timelines, initial vital sign, income data, comorbidities, outcome data); comparison between groups for training cohort. Parameters with a *p*-value < 0.05 have significative differences between groups compared. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

	All (*n* = 292)	SMU Group † (*n* = 175)	ICU Group † (*n* = 49)	SToI Group † (*n* = 68)	SMU vs. SToI (*p*-Value)	SMU vs. ICU (*p*-Value)	SToI vs. ICU (*p*-Value)
Demographics characteristics							
Age. years. median [IQR]	68 [57–81]	74 [59–85]	62 [55–70]	67 [57–76]	** 0.004	*** <0.001	0.090
Age ≥ 75 years (%)	39.0	49.1	16.3	29.4	** 0.005	*** <0.001	0.102
Medically assisted nursing home	12	19.4	0.0	1.5	*** <0.001	** 0.001	1
Gender Male (%)	63.7	57.7	71.4	73.5	* 0.023	0.082	0.801
Timeline (day)							
Time between first symptoms and hospitalization. median [IQR]	5 [3–8]	5 [3–8]	7 [5–10]	5 [3–7]	0.931	** 0.004	** 0.004
Time between SMU and ICU. median [IQR]				4 [2–5]			
Time in SMU. median [IQR]		10 [7–14]					
Time in ICU. median [IQR]			22 [9–34]	8 [5–22]			
Initial clinical characteristics							
Body Mass Index (kg/m^2)							
<18.5 (%)	1.4	1.7	0.0	1.5			
18.5–24.99 (%)	49.7	56.6	26.5	48.5			
25–29.99 (%)	21.9	18.9	24.5	27.9			
≥30 (%)	27.1	22.9	49.0	22.1	0.44	*** <0.001	** 0.009
Comorbidities							
Diabete (%)	34.5	32.2	43.8	33.8	0.807	0.136	0.278
Hypertension (%)	54.8	52.3	58.3	58.8	0.360	0.458	0.958
Cardio-Vascular diseases (%)	25.9	26.4	31.3	20.6	0.344	0.508	0.192
Dyslipidemia (%)	18.3	13.2	25	26.5	* 0.014	* 0.047	0.859
Chronic obstrucitve pulmonary disease (%)	6.2	5.2	6.3	8.8	0.372	0.725	0.734
Asthma (%)	7.2	8	10.4	2.9	0.248	0.569	0.124
Tobacco (%)	20	14.4	27.1	29.4	** 0.007	* 0.038	0.784
Active cancer (%)	7.6	9.2	6.3	4.4	0.214	0.771	0.690
Remission cancer (%)	4.5	5.2	4.2	2.9	0.733	1	1
Kidney disease (%)	6.9	6.9	6.3	7.4	1	1	1

Table 1. *Cont.*

	All (*n* = 292)	SMU Group † (*n* = 175)	ICU Group † (*n* = 49)	SToI Group † (*n* = 68)	SMU vs. SToI (*p*-Value)	SMU vs. ICU (*p*-Value)	SToI vs. ICU (*p*-Value)
Symptoms on admission							
Dyspnea (%)	52.9	37.4	95.9	61.8	** 0.001	*** <0.001	*** <0.001
Fever (%)	74.6	70.7	75.5	83.8	* 0.035	0.508	0.264
Cough (%)	55,0	51.7	51.0	66.2	* 0.042	0.931	0.099
Ageusia—Anosmia (%)	16.2	14.9	10.2	23.5	0.113	0.397	0.064
Diarrhea (%)	19.2	16.7	16.3	27.9	* 0.048	0.955	0.141
Initial Vital signs							
Heart rate. median [IQR]	90 [79–101]	89 [78–100]	94 [81–102]	90 [79–102]	0.344	0.126	0.511
Respiratory rate. median [IQR]	24 [19–28]	22 [18–26]	30 [25–35]	24 [20–30]	* 0.021	*** <0.001	*** <0.001
Systolic blood pressure. median [IQR]	132 [120–150]	133 [120–150]	126 [119–143]	130 [114–145]	0.23	0.132	0.678
Distolic blood pressure. median [IQR]	74 [63–83]	74 [64–82]	70 [61–83]	75 [63–87]	0.677	0.291	0.261
Temperature. median [IQR]	37.4 [36.8–38.3]	37.1 [36.7–38]	38.1 [37.1–38.8]	37.9 [37–38.5]	* 0.04	*** <0.001	0.265
Oxygen saturation (Sp O2) median [IQR]	95 [93–97]	96 [93–97]	94 [89–95]	95 [93–96]	* 0.036	*** <0.001	*** <0.001
NEWS-2. median [IQR]	5 [2–7]	4 [2–5]	7 [6–8]	5 [3–7]	** 0.002	*** <0.001	*** <0.001
Low risk (%)	48.1	61,0	5	43.1			
Medium risk (%)	28	27.7	32.5	26.2	** 0.002	*** <0.001	*** <0.001
High risk (%)	23.9	11.3	62.5	30.8			

Continuous variables were expressed as medians with interquartile ranges (IQRs) compared using Mann–Whitney U tests. Categorical variables were expressed as percentages (%) and compared using Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. † SMU group: patients only admitted to Standard Medical Unit, ICU group: patients directly admitted to Intensive Care Unit, SToI group: patients transferred from standard medical unit to intensive care unit. * $p < 0.01$: ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

Table 2. Population's characteristics (demographic data, important timelines, initial vital sign, income data, comorbidities, outcome data); comparison between groups for training cohort. Parameters with a *p*-value < 0.05 have significative differences between groups compared. ††† Acute respiratory failure (ARF) was defined as Respiratory rate > 20 (or accessory muscle use for ventilation), and hypoxemia (PaO_2 less than 60 mm Hg on breathing room air). †††† Acute respiratory distress syndrome (ARDS): Acute respiratory failure not explained by cardiac failure or fluid overload with bilateral lung opacities on chest imaging and PaO_2/FiO_2 < 300 with positive end-expiratory pressure > 5 cm H_2O. †† Radiological lung damage severity was defined as Minor when patients had 3 compromised sites, with 3 lobules affected on each site (maximum 9 lobules), Intermediary, when patients had a minimum of 10 lobules affected, but less than 50% of total segmental volume, and Severe, when more than 50% of total segmental volume was affected. † SMU group: patients only admitted to Standard Medical Unit, ICU group: patients directly admitted to Intensive Care Unit, SToI group: patients transfered from Standard medical unit to Intensive care unit. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

	All (*n* = 292)	SMU Group † (*n* = 175)	ICU Group † (*n* = 49)	SToI Group † (*n* = 68)	SMU vs. SToI (*p*-Value)	SMU vs. ICU (*p*-Value)	SToI vs. ICU (*p*-Value)
Initial O2 needed							
Yes (%)	36.5	35.8	73.8	42.6	** 0.008	*** <0.001	** 0.001
Volume. median [IQR]	4 [3–9]	3 [2–5]	12 [5–15]	3 [2–6]	0.443	*** <0.001	*** <0.001
Computed tomography (CT) low dose COVID-19							
Yes (%)	94.2	98.3	75.5	97.1	0,622	*** <0.001	*** <0.001
†† Lung damages							
Absence (%)	6.9	10.4	0.0	1.6	*** <0.001	*** <0.001	*** <0.001
Minor (%)	22.5	29.9	2.9	14.1			
Intermediary (%)	39.3	42.7	11.8	45.3			
Severe (%)	31.4	17.1	85.3	39.1			
Outcomes							
Pulmonary embolism (%)	4.8	2.3	8.2	8.8	* 0.031	0.071	1
Cerbebral strocke (%)	1.7	0.6	6.1	1.5	0.482	* 0.034	0.307
Deep vein thrombosis (%)	7.2	1.7	22.4	10.3	* 0.06	*** <0.001	0.072
Total vascular insident (%)	12.7	4	32.7	20.6	*** <0.001	*** <0.001	0.140
Azithomycin (%)	91.4	94.3	79.6	92.6	0.767	** 0.003	* 0.037
Hydroxychloroquine (%)	56.2	49.1	61.2	70.6	** 0.003	0.135	0.289
††† Acute repiratory failure (%)	47.3	12.6	100	98.5	*** <0.001	*** <0.001	1
†††† Acute respiratory distress syndrome [ARDS] (%)	37.7	5.1	98	77.9	*** <0.001	*** <0.001	** 0.002
Death (%)	16.8	14.3	20.4	20.6	0.230	0.297	0.981
Maximum O2 help							

Table 2. *Cont.*

	All (*n* = 292)	SMU Group † (*n* = 175)	ICU Group † (*n* = 49)	SToI Group † (*n* = 68)	SMU vs. SToI (*p*-Value)	SMU vs. ICU (*p*-Value)	SToI vs. ICU (*p*-Value)
High-concentration mask							
Yes (%)	9.6	0	16.3	30.9	*** <0.001	*** <0.001	
O2 Volume (L/min). Median [IQR]	30 [15–50]	NA	40 [28–50]	30 [15–50]	*** <0.001	*** <0.001	0.518
Oro-tracheal intubation							
Yes (%)	25	0	79.6	50	*** <0.001	*** <0.001	** 0.001

Table 3. Population's characteristics (demographics data, important timelines, initial vital sign, income data, comorbidities, outcome data); comparison between groups for validation cohort. Parameters with a *p*-value < 0.05 have significative differences between groups compared. * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

	All (*n* = 140)	SMU Group † (*n* = 87)	ICU Group † (*n* = 10)	SToI Group † (*n* = 43)	SMU vs. SToI (*p*-Value)	SMU vs. ICU (*p*-Value)	SToI vs. ICU (*p*-Value)
Demographics characteristics							
Age. years. median [IQR]	71 [61–81]	75 [62–85]	67 [59–74]	67 [59–72]	** 0.001	0.112	0.641
Age ≥ 75 years (%)	39.3	52.9	20.0	16.3	*** <0.001	*** <0.001	1
Medically assisted nursing home	7.9	11.5	10.0	0.0	* 0.03	* 0.043	0.189
Gender Male (%)	61.4	55.2	80	69.8	0.110	0.154	0.706
Timeline (day)							
Time between first symptoms and hospitalisation. median [IQR]	5 [3–7]	5 [3–7]	7 [2–13]	5 [3–7]	0.931	0.177	0.231
Time between SMU and ICU. median [IQR]				4 [2–6]			
Time in SMU. median [IQR]		8 [6–12]					
Time in ICU. median [IQR]			11 [6–17]	7 [3–20]			
Initial clinical characteristics							
Body Mass Index (kg/m^2)							
<18.5 (%)	0,0	0.0	0.0	0.0			
18.5–24.99 (%)	52.9	63.2	50.0	32.6			
25–29.99 (%)	20.0	18.4	30.0	20.9			
≥30 (%)	27.1	18.4	20.0	46.5	** 0.001	** 0.005	0.286

Table 3. *Cont.*

	All (*n* = 140)	SMU Group † (*n* = 87)	ICU Group † (*n* = 10)	SToI Group † (*n* = 43)	SMU vs. SToI (*p*-Value)	SMU vs. ICU (*p*-Value)	SToI vs. ICU (*p*-Value)
Comorbidities							
Diabete (%)	42.1	35.6	50	53.5	0.059	0.174	1
Hypertension (%)	60	56.3	60	67.4	0.183	0.492	0.719
Cardio-Vascular diseases (%)	26.4	27.6	20	25.6	0.808	1	1
Dyslipidemia (%)	13.6	8	20	23.3	* 0.016	* 0.038	1
Chronic obstrucitve pulmonary disease (%)	8.6	8	0.0	11.6	0.530	0.616	0.570
Asthma (%)	5.0	2.3	10	9.3	0.092	0.134	1
Tobacco (%)	22.9	18.4	30	30.2	0.127	0.268	1
Active cancer (%)	13.6	12.6	0.0	18.6	0.365	0.370	0.327
Remission cancer (%)	7.1	6.9	0.0	9.3	0.729	0.874	0.473
Kidney disease (%)	8.6	10.3	10	4.7	0.336	0.472	0.345
Symptoms on admission							
Dyspnea (%)	65.7	60.9	90.0	69.8	0.323	0.146	0.258
Fever (%)	55.7	56.3	60.0	53.5	0.760	0.963	1
Cough (%)	37.1	40.2	20.0	34.9	0.556	0.462	0.471
Ageusia—Anosmia (%)	10.7	8.0	0.0	18.6	0.087	0.140	0.327
Diarrhea (%)	15.0	13.8	10.0	18.6	0.474	0.801	1
Initial Vital signs							
Heart rate. median [IQR]	88 [78–97]	84 [74–92]	99 [85–108]	91 [82–99]	** 0.008	* 0.033	0.301
Respiratory rate. median [IQR]	22 [18–28]	20 [18–25]	26 [24–31]	25 [20–28]	** 0.002	** 0.005	0.213
Systolic blood pressure. median [IQR]	130 [116–142]	130 [110–141]	132 [119–150]	130 [118–143]	0.577	0.525	0.724
Distolic blood pressure. median [IQR]	70 [61–79]	70 [60–79]	64 [50–84]	70 [63–80]	0.356	0.844	0.707
Temperature. median [IQR]	37.4 [36.8–38.3]	37 [36.6–38]	38 [37–39]	37.9 [36.9–38.5]	* 0.011	0.223	0.909
Oxygen saturation (Sp O2) median [IQR]	95 [92–96]	95 [93–97]	88 [80–95]	94 [92–96]	0.081	** 0.002	* 0.028
NEWS-2. median [IQR]	4 [2–6]	3 [1–5]	7 [5–9]	6 [4–7]	** 0.002	** 0.002	0.121
Low risk (%)	48.1	62.1	20	39.5			
Medium risk (%)	28	26.4	10.0	20.9	** 0.001	*** <0.001	0.331
Hight risk (%)	23.9	11.5	70.0	39.5			

Continuous variables were expressed as medians with interquartile ranges (IQRs) compared using Mann–Whitney U tests. Categorical variables were expressed as percentages (%) and compared using Chi-square test or Fisher's exact test, as appropriate. † SMU group: patients only admitted to Standard Medical Unit, ICU group: patients directly admitted to Intensive Care Unit, SToI group: patients transfered from Standard medical unit to Intensive care unit.

Table 4. Population's characteristics (demographics data, important timelines, initial vital sign, income data, comorbidities, outcome data); comparison between groups for validation cohort. Parameters with a *p*-value < 0.05 have significative differences between groups compared. †††Acute respiratory failure (ARF) was defined as Respiratory rate > 20 (or accessory muscle use for ventilation), and hypoxemia (PaO_2 less than 60 mm Hg on breathing room air). ††††Acute respiratory distress syndrome (ARDS): Acute respiratory failure not explained by cardiac failure or fluid overload with bilateral lung opacities on chest imaging and PaO_2/FiO_2 < 300 with positive end-expiratory pressure > 5 cm H_2O [20]. †† Radiological lung damage severity was defined as Minor when patients had 3 compromised sites, with 3 lobules affected on each site (maximum 9 lobules), Intermediary, when patients had a minimum of 10 lobules affected, but less than 50% of total segmental volume, and Severe, when more than 50% of total segmental volume was affected. † SMU group: patients only admitted to Standard Medical Unit, ICU group: patients directly admitted to Intensive Care Unit, SToI group: patients transfered from Standard medical unit to Intensive care unit * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

	All (*n* = 140)	SMU Group † (*n* = 87)	ICU Group † (*n* = 10)	SToI Group † (*n* = 43)	SMU vs. SToI (*p*-Value)	SMU vs. ICU (*p*-Value)	SToI vs. ICU (*p*-Value)
Initial O2 needed							
Yes (%)	34.3	32.2	30	39.5	0.407	0.714	0.725
Volume. median [IQR]	3 [2–5]	3 [2–5]	NA	3 [2–4]	0.885	* 0.019	
Computed tomography (CT) low dose COVID-19							
Yes *(%)*	96.4	95.4	88.9	100	0.301	0.140	0.173
Lung damages ††							
Absence (%)	5.7	8.4	0.0	2.4			
Minor (%)	25.7	30.1	12.5	23.8	0.1	0.070	0.496
Intermediary (%)	32.1	38.6	12.5	28.6			
Severe (%)	31.4	22.9	75.0	45.2			
Outcomes							
Pulmonary embolism (%)	2.9	1.1	10.0	4.7	0.254	0.093	0.473
Cerbebral strocke (%)	0	0	0.0	0.0			
Deep vein thrombosis (%)	0.7	0	0.0	2.3	0.331	0.379	1
Total vascular insident (%)	2.9	1.1	10.0	7	0.105	0.232	1
Azithomycin (%)	42.9	96.6	70.0	79.1	** 0.002	** 0.001	0.677
Hydroxychloroquine (%)	89.3	44.8	10.0	46.5	0.856	0.096	0.069
Acute repiratory failure ††† (%)	50.7	23	90.0	97.7	*** <0.001	*** <0.001	1
Acute respiratory distress syndrome [ARDS] †††† (%)	40.7	9.2	90.0	93	*** <0.001	*** <0.001	*1*
Death (%)	13	9.2	20.0	26.2	* 0.011	* 0.026	1
Maximum O2 help							

Table 4. *Cont.*

	All (*n* = 140)	SMU Group † (*n* = 87)	ICU Group † (*n* = 10)	SToI Group † (*n* = 43)	SMU vs. SToI (*p*-Value)	SMU vs. ICU (*p*-Value)	SToI vs. ICU (*p*-Value)
High-concentration mask							
Yes (%)	19.3	10.3		41.9	** 0.004	** *0.006*	0.345
O2 Volume (l /min). median [IQR]	40 [28–50]	15 [15–25]	NA	45 [35–50]	*** <0.001		
Oro-tracheal intubation							
Yes (%)	20.7	0	80.0	48.8	*** *<0.001*	*** *<0.001*	*0.091*

Table 5. NEWS (National Early Warning Score) 2 scoring system calculation and interpretation.

Physiological Parameter	Score						
	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3
Respiration rate (per min ute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO_2 scale 1 (%) *	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO_2 scale 2 (%) *	≤83	84–85	86-87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Heart rate (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			New-onset confusion (or disorientation/agitation)
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	
NEWS2 interpretation	Aggregate score = 0–4: Low clinical risk Aggregate score = 5–6: Medium clinical risk Aggregate score = 7 or above: High clinical risk						

* Oxygen saturation (SpO_2) Scale 1: SpO_2 on room air or supplemental O_2 if patient has no hypercapnic respiratory failure. SpO_2 Scale 2: If patient has hypercapnic respiratory failure.

This parameter is still significative in a multivariate analysis, including body mass index, respiratory rate, SpO_2, neutrophil–lymphocyte ratio, C-reactive protein and lactate dehydrogenase comparing SMU vs. (ICU + SToI) groups (OR 231.2; 95% CI: [8.1–,611.4]; $p = 0.001$]) (Table 6). All multivariate analysis always used same parameters (age, body mass index, respiratory rate, SpO_2, neutrophil–lymphocyte ratio, C-reactive protein and lactate dehydrogenase).

Table 6. Statistical multivariate analysis of PREDICT score parameters during the first two days of hospitalization in standard medical unit (SMU). The two highest severity groups: SToI (need transfer to intensive care unit (ICU)) are compared to the referential group (Standard Medical Unit (SMU)). Parameters with a *p*-value < 0.05 have significative differences between groups compared.

					Odd Ratio	Confidence Interval (95%)	*p*-Value
	Day 0		**Day 0**			**Day 0**	
Admission parameters	**SMU Group**		**SToI + ICU Groups**			**SMU vs. (SToI + ICU)**	
Age < 75 years	50.8%		76%		231.2	[8.1; 6,611.4]	** 0.001
Body Mass Index ≥ 30 kg/m^2	22.9%		29.1%		96.4	[4.8; 1,928.1]	** 0.003
Respiratory rate ≥ 23 breaths/min	40%		64.1%		348.7	[10. ; 11,567.9]	** 0.001
Oxygen saturation ≤ 95% (room air)	46.3%		64.1%		244.6	[9.2; 6,490.1]	** 0.001
Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio ≥ 4	51.8%		80.6%		36.9	[1.1; 1,258.9]	* 0.045
	Day 1		**Day 2**			**Day 1 and 2**	
Following parameters	**SMU Group**	**SToI Group**	**SMU Group**	**SToI Group**		**SMU vs. SToI**	
Neutrophil–lymphocyte Ratio ≥ 6	32.4%	41.7%	29.7%	60%	61.9	[1.7; 2,192.3]	* 0.023
C- Reactive protein ≥ 53 mg/L	61.3%	80%	65.8%	85.2%	2987.5	[10.7; 836,567.9]	** 0.005
Lactate Dehydrogenase ≥ 450 UI/L	15.5%	35.5%	6.3%	64%	60.6	[3.1; 1,174.4]	** 0.007

Moreover, body mass index superior or equal to 30 has already been observed [21] as key comorbid factor in the intensive care units. In this study, the percentage of subjects with body mass index superior or equal to 30 was 22.9%, 22.1% and 49% in the SMU, SToI and ICU groups, respectively, representing a significative difference. Multivariate analysis for this criterion also showed statistical significance, with an odds ratio 96.4 (95% CI: [4.8–1928.1]; $p = 0.003$), patients with a body mass index superior to 30 had greater risk of needing intensive care unit treatment (Table 6).

However, only parameters identified as independent risk factors through multivariate regression analysis were used to build the score: age, body mass index, respiratory rate, and SpO_2 (Tables 1 and 2). The same analysis and results are presented in Tables 3 and 4 for the validation cohort.

3.2. Patient Vital Signs

Notable differences appeared after analyzing differences between groups on easily measurable vital signs (respiratory rate, temperature, SpO_2) (Tables 1 and 3).

Vital parameters for SMU, SToI and ICU groups were: respiratory rate (Median: 22, IQR: 18–26), (Median: 24, IQR: 20–30), and (Median: 30, IQR: 25–35), respectively; body temperature (Median: 37.1, IQR: 36.7–38), (Median: 37.9, IQR: 37–38.5), and (Median: 38.1, IQR: 37.1–38.8), respectively; SpO_2 (Median: 96, IQR: 93–97), (Median: 95, IQR: 93–96), (Median: 94, IQR: 89–95), respectively.

Multivariate analysis for those criteria showed a statistical significance (OR 348.6 (IC 95%: 10.5–11,567.9; $p = 0.001$) and OR 244.6 (IC 95%: 9.2–6,490.1; $p = 0.005$), respectively, for respiratory rate and SpO_2) (Table 6).

3.3. Patient Biological Parameters

Regarding patient vital signs, notable differences were observed in general kinetic biological parameters between groups (C-reactive protein, neutrophil–lymphocyte ratio, Albuminemia, lactate dehydrogenase, Fibrinogen) (Figure 2).

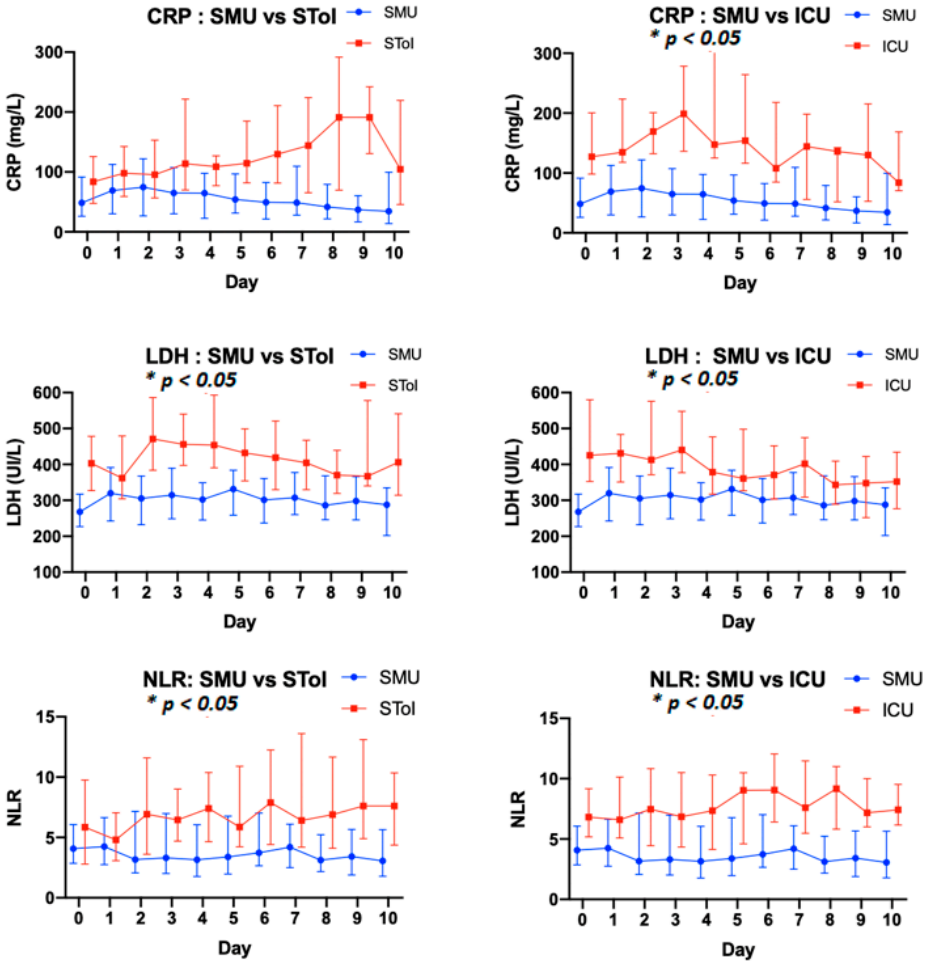

Figure 2. Kinetic following of biological parameters in training cohort (media and interquartile). Left column: Standard Medical Unit Patients vs. Standard to Intensive Care Patients groups. Right column: Standard Medical Unit Patients vs. Intensive Care Units Patients. NLR: neutrophil–lymphocyte ratio, CRP: C-reactive protein, LDH: lactate dehydrogenase. Data were expressed as mean and range. Statistical analysis was performed to compare the kinetics of biological parameters over time (Day 0 to Day 10) between groups of patients (see Statistical analysis). * $p < 0.05$ mean that there was a significant difference in the behavior of parameters.

Linear mixed models were performed for biological parameters, showing significant differences between the SMU, SToI and ICU groups during the two first days of hospitalization (Table 6), for PREDICT score training. The two-day timeframe was chosen because it represents the first quartile of time in which the standard medical unit to intensive care unit switch occurred in the SToI group. Furthermore, this follow-up period had to be long enough to provide enough time for physicians to react to and manage their patients and resources.

Results comparing SMU group versus SToI groups report Odds Ratios (OR) for C-Reactive Protein, Neutrophil–Lymphocyte ratio, and Lactate dehydrogenase of 2987.5 (95% CI: 10.7–836,6, *p*: 0.005), 61.9 (95% CI:1.7–2192.3, *p*: 0.023), and 60.6 (95% CI:3.1–1,17, *p*: 0.007), respectively, showing an increase in those parameters during the two first days of hospitalization.

3.4. Clinical-Biological Score for Predicting Intensive Care Risk

Considering all previous results, the most pertinent parameters were chosen to develop a score that is able to help physicians anticipate their patients' deterioration and prepare for their transfer to intensive care unit, thus improving resource management.

This score can be calculated at admission (day 0), and then at day one and day two of hospitalization. It can deal with missing data for kinetic biological follow-up. It has an all-or-none approach for each criterion. For example, if a patient has a body mass index superior to 30, the score user must add nine points; if the patient has a body mass index lower than 30, no points are added.

Three optimal thresholds were determined by maximum Youden index calculated on all points of the receiver operating characteristic curve. ROC curves are represented in Figure 3; they both have area under curve superior to 0.7 and they are all statistically significant, with a *p*-value inferior to 0.0001. Population division based on the PREDICT score is shown in Figure 4.

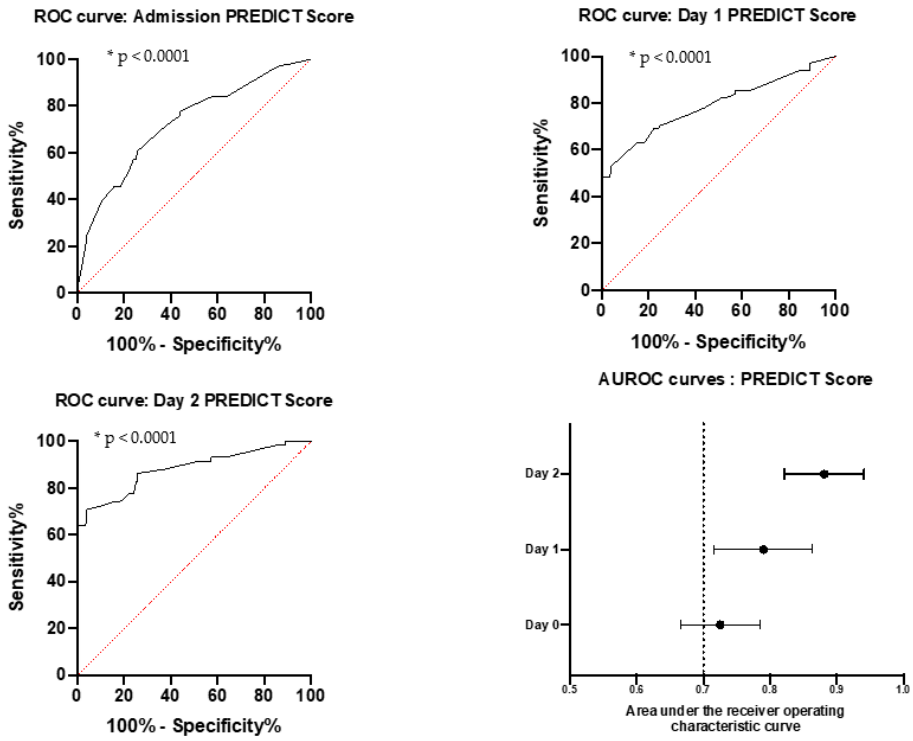

Figure 3. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves for PREDICT score on admission in Intensive Care Unit; Day 0, day 1, and day 2 of hospitalization, and area under ROC curve repartition. * $p < 0.05$.

If a patient has a PREDICT score superior to the cut-off (Day 0: 25, Day 1: 34, Day 2: 35), no matter the day of calculation, he has an important risk of needing intensive care during hospitalization (Table 7).

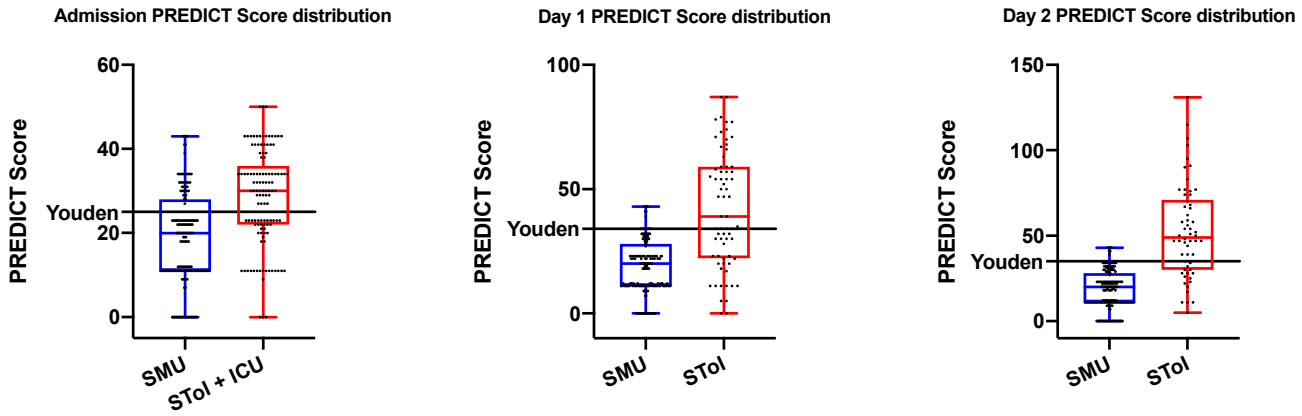

Figure 4. PREDICT score population construction repartition during the first two days of hospitalization, with maximum Youden index value (Cut-off). SMU: standard medical unit. SToi: need intensive care unit (ICU).

Table 7. PREDICT score calculation table for the transfer to intensive care unit (ICU). Calculate Day 0 score by a simple sum. Day 1 score is the sum of Day 0 score plus day 1 biological potential point plus following adjustment 1 or 2. Finally, Day 2 score is the sum of day 1 score plus day 2 biological potential point plus following adjustment 1 or 2.

PREDICT Score (Predicting risk factors for Early Determination of ICU Transfer)	**Day in Standard Medical Unit**		
5 Criteria on admission	**Day 0**	**Day 1**	**Day 2**
1. Age < 75 years	+11		
2. Body Mass Index $\geq$ 30kg/m^2	+9		
3. Respiratory Rate $\geq$ 23 breaths/min	+12		
4. Oxygen saturation (SpO_2) $\leq$ 95% (room air)	+11		
5. Neutrophil–lymphocyte Ratio $\geq$ 6	+7		
PREDICT score for high risk of ICU transfer	**Score $\geq$ 25/50**		
Take score of THE previous Day and add the 5 next criteria		*Day 0 score plus*	*Day 1 score plus*
1. Neutrophil–lymphocyte Ratio (NLR) $\geq$ 4		+8	+8
2. C-Reactive protein (CRP) $\geq$ 53 mg/L		+16	+16
3. Lactate dehydrogenase (LDH) $\geq$ 450 UI/L		+8	+8
4. * following adjustment 1: **At least one of those 3 parameters is over its cut-off**		+12	+12
5. ** following adjustment 2: **None of those 3 parameters is over its cut-off**		−6	−6
PREDICT score for high risk of ICU transfer		**Score $\geq$ 34/94**	**Score $\geq$ 35/138**

* Following adjustment 1: if a patient has almost one biological parameters (neutrophil–lymphocyte ratio, C-reactive protein, lactate dehydrogenase) over the threshold, add 12 points. ** Following adjustment 2: if a patient has no biological parameters (neutrophil–lymphocyte ratio, C-reactive protein, lactate dehydrogenase) over the threshold, subtract 6 points.

4. Discussion

The major point that emerges from the present study is that the PREDICT score is useful to screen the COVID-19 hospitalized patients to locate those who need to be transferred to an intensive care unit. The population of this study is comparable to previous studies for baseline parameters [22,23] (gender, age, etc.). Furthermore, comorbidities like hypertension (defined using recent guidelines [24]), diabetes, and dyslipidemia showed similar prevalence rates, as reported by previous publications [25,26].

For example, the prevalence of obesity found in the SMU, SToI and ICU groups was 22.9%, 22.1%, and 49%, respectively. To simplify, we divided body mass index into only four categories (underweight, normal weight, overweight and obesity), without separating by obesity levels. Body mass index $\geq$ 30 was found to be a strong positive independent risk factor between our baseline population (SMU group) and ICU risk population. This very important proportion of patients with a body mass index $\geq$ 30 in need of ICU care has already been reported [21]. However, few significant differences between groups

were found regarding other comorbidities, in contrast to what has been reported by other studies [27]. We believe that this is because the population included in our study already has a degree of disease severity, as it is composed of patients with a form of COVID-19 severe enough to warrant hospitalization. Thus, the comparison in our study is not with the general population, as has been in other studies, but with a population of hospitalized patients, whose baseline characteristics probably involve a higher degree of comorbidity.

Furthermore, a second crucial threshold was highlighted in this study. Age < 75 years, ages inferior to 75 years, were more likely to be admitted to intensive care unit by a statistically significant Odds Ratio (OR) after comparing the SMU group to the SToI and ICU groups. Such an Odds Ratio was previously found in the French national database [4] (Table 2, which allowed us to calculate this Odds Ratio to 5.6 (95% CI: [5.2–9.9]; $p < 0.0001$). This observation is surprising; however, two explanations could be proposed. First of all, the attack rate of SARS CoV-2 created a patient flow that surpassed our health care system's capacity, imposing the need for a war-like medical triage system, in which the limited number of beds in intensive care units were assigned to patients that had the most chance of survival. Further, frail patients were admitted in a serious state, perhaps because of the hypoxic happiness phenomenon [28]

The main strength of our study is the kinetic follow-up of biological parameters. The study included common biological parameters, as we aimed to build a very user-friendly score. Further, it showed trends in accordance with previous analysis reported in the literature [29]. The comparison of kinetic follow-up during the two first days of hospitalization, with significative differences in C-reactive protein, lactate dehydrogenase and neutrophil–lymphocyte ratio, allowed us to apply our score during those first days. In clinical practice, this would allow physicians a comfortable time in which to evaluate the patient's clinical course and react if necessary.

In Predict score at Day 0, the proportion of patients in the SMU groups who simultaneously reached the next three criteria: Age < 75 years and $SpO_2 \leq 95\%$ and respiratory rate ≥ 23 breaths/min was 9.7% in the training cohort and 9.1% in the validation cohort.

In our hospital, patients needing only high-flow oxygen treatment are managed in standard medical monitoring units. Admission to the ICU is indicated if desaturation occurs despite maximal high-flow oxygen therapy or another organ failure appears (cardiac, neurologic, hepatic or renal).

Recent studies highlight the importance of biomarkers like D-Dimer, anticardiolipin IgG autoantibody, C-reactive protein, and interleukin-6 in the prediction of COVID-19 patients' clinical decline [30,31]. Data regarding D-Dimer and albuminemia levels in our population show a trend towards higher D-dimer levels and lower albumin levels in both the STol and ICU groups (Figure 5). However, because our study was initiated at a time of crisis in France, there is a lack of data, which only allowed us to observe trends and prevented us from demonstrating statistical significance; this is a limitation to our study. Further, we were unable to demonstrate an association between the level of hypoalbuminemia during COVID-19 infection and risk of intensive care because of the confounding impact of dilution, despite previous studies showing its importance [32,33].

Moreover, a study proposing NEWS 2 as a tool for identifying patients at risk of requiring intensive care has been previously published [12], and we have compared its characteristics to those of our PREDICT score using a threshold of 5 for NEWS 2, as has been proposed (Tables 8–11). NEWS 2 score is composed with the following variables: respiratory rate, oxygen saturation, need for supplemental oxygen, body temperature, blood pressure, heart rate and level of consciousness. In Anna Gidari publication [12], a threshold of 5 points in NEWS 2 is recommended for monitoring patients. The PREDICT score achieved a good sensitivity and a very good negative predictive value, which increased with each day it was performed, during the time allowed by the score (admission, day one and finally day two of hospitalization). A key point that emerges in both the training cohort and the validation cohort is the ability of the PREDICT score to correctly predict the need for transfer to intensive care of a patient already hospitalized for the management of COVID-19.

In the SToI group of the training and validation cohorts, in patients in whom the PREDICT score was calculated only twice (those who went into intensive care after exactly 24 h of hospitalization had their PREDICT score calculated twice: at admission and day 1); at least one calculation was positive in 100% and 83.3%, respectively. Further, patients who needed transfer to intensive care unit after 48 h of hospitalization had a positive PREDICT score at least one time on admission, at day one or day two of hospitalization, with a 100% identification rate in both the training cohort and validation cohort.

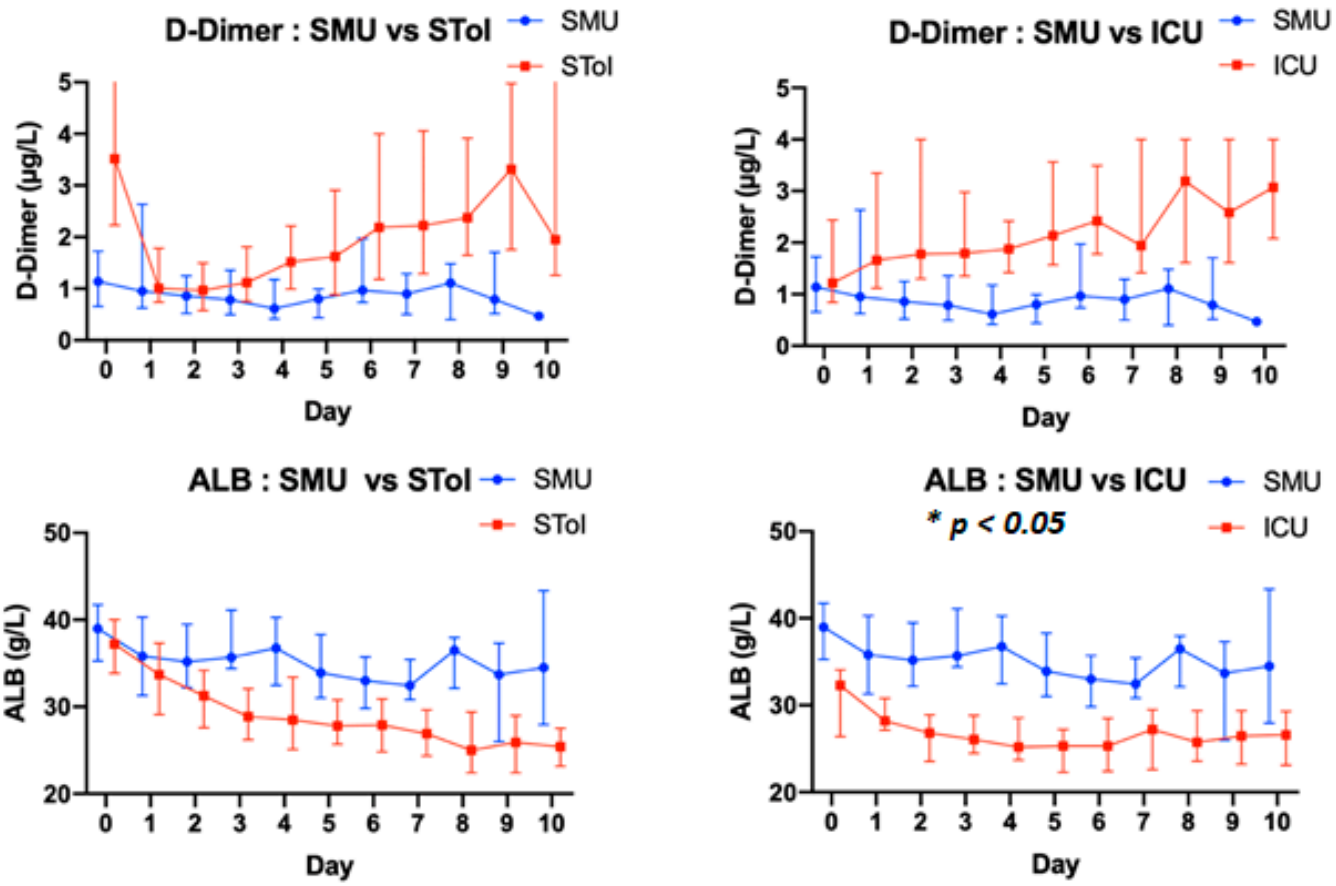

Figure 5. Kinetic follow-up of biological parameters. Left column: Standard Medical Units Patients vs. Standard to Intensive Care Patients. Right column: Standard Medical Units Patients vs. Intensive Care Units Patients. ALB: albuminemia.

Table 8. PREDICT and NEWS2 score characteristic comparison for training cohort. Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: Positive Predictive Value; NPV: Negative Predictive Value.

Training Cohort					
NEWS	D0	Se	71.4%	Sp	61.0%
Threshold	5	PPV	54.7%	NPV	76.4%
PREDICT	D0	Se	60.7%	Sp	74.3%
Youden	25	PPV	61.2%	NPV	73.9%
	D1	Se	58.8%	Sp	65.7%
Youden	34	PPV	40.0%	NPV	80.4%
	D2	Se	70.7%	Sp	54.9%
Youden	35	PPV	34.2%	NPV	85.0%

Table 9. PREDICT and NEWS2 score characteristic comparison for validation cohort. Se: sensitivity; Sp: specificity; PPV: Positive Predictive Value; NPV: Negative Predictive Value.

Validation Cohort					
NEWS	D0	Se	79.1%	Sp	62.1%
Threshold	5	PPV	50.7%	NPV	85.7%
PREDICT	D0	Se	54.7%	Sp	80.5%
Youden	25	PPV	63.0%	NPV	74.5%
	D1	Se	51.2%	Sp	59.8%
Youden	34	PPV	38.6%	NPV	71.2%
	D2	Se	70.3%	Sp	48.3%
Youden	35	PPV	36.6	NPV	79.2%

Table 10. Percentages of patients that have at least one positive occurrence for PREDICT score before their switch day (calculated at day 0 for ICU group, day 0 and day 1 for patients who switch after 1 day of hospitalization in SToI group, day 0 and day 1 and day 2 for patients who switch after at least 2 days of hospitalization in SToI group). Line SMU represent the percentage of patient with a positive score at least one time (day 0 and day 1 and day 2) in SMU group.

Training Cohort						
Groups	**PREDICT (% of Patients with at Least 1 Occurrence Positive before Switch)**					**NEWS (Admission)**
Day of switch to ICU	Day 0	Day 1	Day 2	>Day 2	Total	Total
SToI		100.0%	100.0%	77.1%	83.8%	56.9%
ICU	77.6%				77.6%	95.0%
SMU					56.0%	35.4%

Table 11. Percentages of patients that have at least one positive occurrence for PREDICT score before their switch day (calculated at day 0 for ICU group, day 0 and day 1 for patients who switch after 1 day of hospitalization in SToI group, day 0 and day 1 and day 2 for patients who switch after at least 2 days of hospitalization in SToI group). Line SMU represent the percentage of patient with a positive score at least one time (day 0 and day 1 and day 2) in SMU group.

Validation Cohort						
Groups	**PREDICT (% of Patients with at Least 1 Occurrence Positive before Switch)**					**NEWS (Admission)**
Day of switch to ICU	Day 0	Day 1	Day 2	>Day 2	Total	Total
SToI		83.3%	100.0%	81.3%	86.0%	60.5%
ICU	50.0%				50.0%	80.0%
SMU					52.9%	37.9%

Moreover, in patients from the SToI groups of the training and validation cohorts, regardless of the day they transferred from SMU into ICU, PREDICT score was positive at least once out of the two or three possible attempts (admission and/or day 1 in patients who switch after 24 h, and admission and/or day 1 and/or day 2 for those who switch after at least 2 days of hospitalization in SMU) in 83.8% and 86%, respectively. Contrastingly, NEWS2 correctly sorted only 56.9% of patients in the training cohort and 60.5% of patients in the validation population. However, the PREDICT score has limitations, as it correctly sorts only 44% and 47.1% of SMU patients in the training and validation cohorts, respectively.

Recent publications show strong works, multivariate analysis, multicentric analysis, but with different approaches to the PREDICT score, without considering biological parameters, which can precede clinical signs [34] or needing a computer to be calculated, which

is clearly powerful but less easy to use [35]. Even if the approaches are different, the goal is the same: saving lives. The PREDICT score, as any other scoring system, is a tool; it could be used in parallel with other tools because it provides another point of view.

5. Conclusions

The PREDICT score uses simple parameters, is easy to use, and manually calculable. This study shows the potential of this score to anticipate the risk of intensive care necessity for COVID-19 patients hospitalized in standard medical units. However, it is a tool that must be employed by medical professionals in combination with their clinical analysis of the patient's situation. The PREDICT score is powerful in identifying patients who require transfer from SMU to ICU, but less able to identify patients who need to be admitted to ICU in few hours; in such cases, the clinical sense of physicians is clearly dominant, and other tools, such as lactate values, could be employed. Moreover, the PREDICT Score classifies over 50% of patients hospitalized in SMU who will never need ICU care as in a risk category. Despite its imperfections, the PREDICT score correctly identifies patients who are at risk of needing intensive care.

Supplementary Materials: The following are available online at https://www.mdpi.com/article/10.3390/biomedicines9050566/s1, Table S1. NEWS (National Early Warning Score) 2 scoring system calculation and interpretation.

Author Contributions: Conceptualization: M.G., J.F., R.G. Data curation: S.F., M.G. Formal analysis: S.F. Investigation: M.G., P.S., M.D. (Marine Duranjou), M.D. (Maelle Dambo), W.A. Methodology: M.G., J.F., R.G., S.F. Software: S.F. Supervision: J.F., R.G. Validation: M.G., J.F., R.G., P.M., N.B., M.M. Writing—original draft: M.G., J.F., R.G., P.M., N.B., S.F., M.M. Writing—review and editing: M.G., J.F., R.G., P.M., N.B., S.F., M.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was supported by Aix-Marseille University and Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. The authors received no specific funding for this work.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the ethics committee of Aix-Marseille University and Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille.

Data Availability Statement: Data can be provided on C2VN (Aix Marseille University data base).

Acknowledgments: We thank all the members of our laboratories and departments for their continuous support.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Abbreviations

ICU	Intensive Care Unit
SMU	Standard Medical Unit
STol	Standard to Intensive Care
PREDICT score	Predicting Risk factors for Early Determination of ICU Transfer
AP-HM	Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (Public Assistance Hospital of Marseille)
Na	natremia
CRP	C-reactive protein
FRT	ferritinemia
LDH	lactate dehydrogenase
CREAT	creatinine
BILI	total bilirubin
ASAT	aspartate aminotransferase
ALAT	alanine aminotransferase
LY	lymphocyte count
NEU	neutrophils cells count

NLR	neutrophil–lymphocyte ratio
WHO	World Health Organization
RT-PCR	real time polymerase chain reaction
SpO_2	arterial oxygen saturation
ROC	receiver operating characteristic
RR	respiratory rate
T °C	temperature
IQR	interquartile range

References

1. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**, *395*, 497–506. [CrossRef]
2. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV): Situation Report 3. 2020. Available online: https://apps.who.int/iris/handle/10665/330762 (accessed on 7 June 2020).
3. Ji, Y.; Ma, Z.; Peppelenbosch, M.P.; Pan, Q. Potential association between COVID-19 mortality and health-care resource availa-bility. *Lancet Glob. Health* **2020**, *8*, 480. [CrossRef]
4. Santé Publique France. COVID-19: Point Epidémiologique du 30 Avril 2020. Available online: https://maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-avril-2020 (accessed on 22 May 2020).
5. Semaine du 30 Mars 2020—CRES Paca. Available online: http://www.cres-paca.org/a/885/semaine-du-30-mars-2020/ (accessed on 25 May 2020).
6. Plebani, M.; Laposata, M.; Lippi, G. A manifesto for the future of laboratory medicine professionals. *Clin. Chim. Acta* **2019**, *489*, 49–52. [CrossRef] [PubMed]
7. Lippi, G.; Plebani, M. The novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: Think the unthinkable and be prepared to face the chal-lenge. *Diagnosis* **2020**, *7*, 79–81. [CrossRef] [PubMed]
8. Lippi, G.; Plebani, M. A modern and pragmatic definition of Laboratory Medicine. *Clin. Chem. Lab. Med. CCLM* **2020**. [CrossRef]
9. Gao, Y.; Li, T.; Han, M.; Li, X.; Wu, D.; Xu, Y.; Zhu, Y.; Liu, Y.; Wang, X.; Wang, L. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 791–796. [CrossRef]
10. Liang, W.; Liang, H.; Ou, L.; Chen, B.; Chen, A.; Li, C.; Li, Y.; Guan, W.; Sang, L.; Lu, J.; et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Intern. Med.* **2020**, *180*, 1081–1089. [CrossRef]
11. Allenbach, Y.; Saadoun, D.; Maalouf, G.; Vieira, M.; Hellio, A.; Boddaert, J.; Gros, H.; Salem, J.E.; Rigon, M.R.; Menyssa, C.; et al. Development of a multivariate prediction model of intensive care unit transfer or death: A French prospective cohort study of hospitalized COVID-19 patients. *PLoS ONE* **2020**, *15*. [CrossRef]
12. Gidari, A.; Socio, G.V.D.; Sabbatini, S.; Francisci, D. Predictive value of National Early Warning Score 2 (NEWS2) for intensive care unit admission in patients with SARS-CoV-2 infection. *Infect. Dis.* **2020**, *52*, 698–704. [CrossRef]
13. World Health Organization. Laboratory Testing for 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) in Suspected Human Cases. Available online: https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117 (accessed on 27 May 2020).
14. Niederman, M.S.; Mandell, L.A.; Anzueto, A.; Bass, J.B.; Broughton, W.A.; Campbell, G.D.; Dean, N.; File, T.; Fine, M.J.; Gross, P.A.; et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneu-monia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163*, 1730–1754. [CrossRef]
15. Metlay, J.P.; Waterer, G.W.; Long, A.C.; Anzueto, A.; Brozek, J.; Crothers, K.; Cooley, L.A.; Dean, N.C.; Fine, M.J.; Flanders, S.A.; et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the american thoracic society and infectious diseases society of America. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2019**, *200*, 45–67. [CrossRef]
16. Lui, G. Viral dynamics of SARS-CoV-2 across a spectrum of disease severity in COVID-19. *J. Infect.* **2020**, *1*, 1–11. [CrossRef] [PubMed]
17. RCP London. National Early Warning Score (NEWS) 2. Available online: https://www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-early-warning-score-news-2 (accessed on 27 May 2020).
18. Martinez, L.; Cheng, W.; Wang, X.; Ling, F.; Mu, L.; Li, C.; Huo, X.; Ebell, M.H.; Huang, H.; Zhu, L.; et al. A risk classification model to predict mortality among laboratory-confirmed avian influenza a H7N9 patients: A population-based observational cohort study. *J. Infect. Dis.* **2019**, *220*, 1780–1789. [CrossRef] [PubMed]
19. Redfern, O.C.; Smith, G.B.; Prytherch, D.R.; Meredith, P.; Inada-Kim, M.; Schmidt, P.E. A comparison of the quick sequential (sep-sis-related) organ failure assessment score and the national early warning score in non-ICU patients with/without infec-tion. *Crit. Care Med.* **2018**, *46*, 1923–1933. [CrossRef] [PubMed]
20. Force, A.D.T.; Ranieri, V.M.; Rubenfeld, G.D.; Thompson, B.; Ferguson, N.; Caldwell, E. Acute respiratory distress syndrome. *JAMA* **2012**, *307*, 2526–2533.

21. Simonnet, A.; Chetboun, M.; Poissy, J.; Raverdy, V.; Noulette, J.; Duhamel, A.; Labreuche, J.; Mathieu, D.; Pattou, F.; Jourdain, M.; et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* **2020**, *28*, 1195–1199. [CrossRef]
22. Grasselli, G.; Zangrillo, A.; Zanella, A.; Antonelli, M.; Cabrini, L.; Castelli, A.; Cereda, D.; Coluccello, A.; Foti, G.; Fumagalli, R.; 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*, 1574–1581. [CrossRef] [PubMed]
23. Guan, W.J.; Liang, W.H.; Zhao, Y.; Liang, H.-R.; Chen, Z.-S.; Li, Y.-M.; Liu, X.-Q.; Chen, R.-C.; Tang, C.-L.; Wang, T.; et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* **2020**, *55*, 2000547. [CrossRef]
24. Williams, B.; Mancia, G.; Spiering, W.; Agabiti Rosei, E.; Azizi, M.; Burnier, M.; Clement, D.L.; Coca, A.; De Simone, G.; Dominiczak, A.; et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hy-pertension (ESH). *Eur. Heart J.* **2018**, *39*, 3021–3104. [CrossRef]
25. Richardson, S.; Hirsch, J.S.; Narasimhan, M.; Crawford, J.M.; McGinn, T.; Davidson, K.W.; Barnaby, D.P.; Becker, L.B.; Chelico, J.D.; Cohen, S.L.; et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* **2020**, *323*, 2052–2059. [CrossRef]
26. Yang, J.; Zheng, Y.; Gou, X.; Pu, K.; Chen, Z.; Guo, Q.; Ji, R.; Wang, H.; Wang, Y.; Zhou, Y. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* **2020**, *94*, 91–95. [CrossRef] [PubMed]
27. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062. [CrossRef]
28. Paton, J.F.R.; Felippe, I.; Paterson, D.J.; Donnelly, J. What Should We Add to the Intensivists Mask to Relieve "Hypoxic Happiness" in COVID-19 Patients? *The Physiological Society.* Available online: https://www.physoc.org/blog/hypoxic-happiness-covid19/ (accessed on 14 September 2020).
29. Velavan, T.P.; Meyer, C.G. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int. J. Infect. Dis.* **2020**, *95*, 304–307. [CrossRef] [PubMed]
30. Mueller, A.A.; Tamura, T.; Crowley, C.P.; DeGrado, J.R.; Haider, H.; Jezmir, J.L.; Keras, G.; Penn, E.H.; Massaro, A.F.; Kim, E.Y. Inflammatory biomarker trends predict respiratory decline in COVID-19 patients. *Cell Rep. Med.* **2020**, *1*, 100144. [CrossRef] [PubMed]
31. Bertin, D.; Brodovitch, A.; Beziane, A.; Hug, S.; Bouamri, A.; Mege, J.L.; Heim, X.; Bardin, N. Anticardiolipin IgG autoantibody level is an independent risk factor for COVID-19 severity. *Arthritis Rheumatol.* **2020**, *72*, 1953–1955. [CrossRef] [PubMed]
32. Hoeboer, S.H.; Straaten, H.M.O.-V.; Groeneveld, A.B.J. Albumin rather than C-reactive protein may be valuable in predicting and monitoring the severity and course of acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with or at risk for the syndrome after new onset fever. *BMC Pulm. Med.* **2015**, *15*, 1–13. [CrossRef] [PubMed]
33. Huang, J.; Cheng, A.; Kumar, R.; Fang, Y.; Chen, G.; Zhu, Y.; Lin, S. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J. Med. Virol.* **2020**, *92*, 2152–2158. [CrossRef]
34. Ritter, M.; Ott, D.V.M.; Paul, F.; Haynes, J.-D.; Ritter, K. COVID-19: A simple statistical model for predicting intensive care unit load in exponential phases of the disease. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 1–12. [CrossRef]
35. Heo, J.; Han, D.; Kim, H.J.; Kim, D.; Lee, Y.K.; Lim, D.; Hong, S.O.; Park, M.J.; Ha, B.; Seog, W. Prediction of patients requiring intensive care for COVID-19: Development and validation of an integer-based score using data from Centers for Disease Control and Pre-vention of South Korea. *J. Intensive Care* **2021**, *29*, 16. [CrossRef]

IV. Serment d'Hippocrate

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre