



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Les facteurs pronostiques dans la Covid-19

Prognostic factors in Covid-19



M. Muller*, I. Bulubas, T. Vogel

Pôle de gériatrie, CHRU de Strasbourg, 83, rue Himmerich, 67091 Strasbourg cedex, France

Disponible sur Internet le 16 juin 2021

MOTS CLÉS

Covid-19 ;
Pronostic ;
Biomarqueurs
pronostiques ;
Résultats de
laboratoire ;
Protéine C-réactive ;
Âge

Résumé Depuis la fin de l'année 2019, la France, de même que l'ensemble des pays du monde, est confrontée à une situation épidémiologique inédite : la Covid-19. Les personnes les plus vulnérables, et notamment les personnes âgées sont particulièrement touchées par cette épidémie. Bien que de nombreux patients se rétablissent complètement, plusieurs facteurs conduisent à un mauvais pronostic. Diverses études ont proposé comme objectif d'identifier les facteurs pronostiques de mortalité et d'évolution vers une maladie grave pour les patients diagnostiqués avec la Covid-19. Certains de ces facteurs pronostiques peuvent être utilisés dans la prise de décision relative à la prise en charge des patients infectés par la Covid-19.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Covid-19;
Prognosis;
Prognostic
biomarkers;
Laboratory findings;
C-reactive protein;
Age

Summary Since the end of 2019, France, like all other the countries in the world, has been facing an unprecedented epidemiological situation: Covid-19. The most vulnerable people, and in particular the elderly, are particularly affected by this epidemic. Although many patients make a full recovery, several factors lead to a poor prognosis. Various studies have proposed as an objective to identify the prognostic factors for mortality and progression to serious illness for patients diagnosed with Covid-19. Some of these prognostic factors can be further used in decision-making for the management of patients with Covid-19.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marion-astrid.muller@chru-strasbourg.fr (M. Muller).

Depuis que l'épidémie de Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 est apparue en Chine, 152 323 047 cas ont été identifiés dans le monde, avec 3 195 085 décès (données mises à jour au 02/05/2021-Université Johns Hopkins) [1,2]. Dans plusieurs pays, les pics de l'épidémie ont généré une forte demande de lits d'hospitalisation et une pénurie de fournitures médicales, notamment d'équipements de protection individuelle.

Bien que l'infection par le SARS-CoV-2 entraîne la plupart du temps une maladie bénigne, au cours de la première vague de Covid-19 en France, en mars 2020, jusqu'à 3 % des patients ont dû être hospitalisés, 0,8 % ont dû être hospitalisés en unité de soins critiques et la mortalité globale a été évaluée autour de 0,5 % [3].

Afin d'atténuer une surcharge éventuelle du système de santé, il est nécessaire d'identifier des éléments objectifs, cliniques et paracliniques concernant le diagnostic mais aussi le pronostic de la maladie [4]. Ainsi, la capacité à prédire la gravité de la maladie et/ou son évolution péjorative pourrait aider à identifier les patients à risque de complications et ainsi optimiser la gestion des ressources et de l'offre capacitaire notamment en soins critiques. Une telle démarche permet aussi d'identifier les facteurs modifiables et non modifiables impliqués dans le pronostic de l'infection pour chaque patient.

Dans cette approche visant à identifier les facteurs pronostiques de morbi-mortalité de nombreuses études ont été réalisées, mais aucune d'entre elles n'a permis d'établir avec certitude la gravité de l'infection et le pronostic évolutif de la Covid-19 [5].

Facteurs pronostiques

Une méta-analyse [6] comprenant 207 études a identifié 49 variables pouvant être liées au pronostic chez les patients infectés. Les facteurs ont été divisés en plusieurs catégories : des facteurs sociodémographiques, les antécédents personnels du patient, les signes cliniques et symptômes, les données biologiques, les facteurs liés aux études radiologiques et l'échelle SOFA.

Dans cette méta-analyse, afin de mesurer l'association entre les facteurs pronostiques et l'issue de la maladie, les odds-ratio (OR) et leurs indices de confiance (IC) à 95 % ont été estimés à la fois pour prédire la mortalité et le risque de présenter une forme grave de la maladie. Le niveau de preuve a été évalué pour chaque variable, individualisé en trois niveaux : faible, moyen et élevé.

Les facteurs qui prédisaient la mortalité due au Covid-19 avec un niveau de preuve élevé étaient : âge (OR 1,8 ; IC à 95 % 1,54–2,10), tabac (OR 1,57 ; IC à 95 % 1,19–2,07), maladies cérébrovasculaires (OR 2,85 ; 95 IC % 2,02–4,01), broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) (OR 2,43 ; IC 95 % 1,88–3,14), maladie rénale chronique (OR 2,27 ; IC 95 % 1,69–3,05), arythmie cardiaque (OR 2,13 ; IC 95 % 1,72–2,65), hypertension artérielle (OR 2,02 ; IC 95 % 1,71–2,38), diabète (OR 1,84 ; IC 95 % 1,61–2,1), démence (OR 1,54 ; IC 95 % 1,31–1,81), indice de masse corporelle (IMC) > 25–30 kg/m² (OR 1,41 ; 95 IC % 1,15–1,74), cancer (OR 1,35 ; IC 95 % 1,17–1,55), dyspnée (OR 3,45 ; IC 95 % 2,72–4,38) et faible numération plaquettaire (OR 5,43 ; IC 95 % 2,55–11,56).

Concernant la progression vers une forme grave de la maladie, les facteurs liés à un niveau de preuve élevé étaient : âge (OR 1,63 ; IC à 95 % 1,47–1,80), sexe (OR 1,53 ; IC à 95 % 1,4–1,67), comorbidités (OR 3,16 ; IC 95 % 2,71–3,68), BPCO (OR 2,7 ; IC 95 % 2,14–3,4), diabète (OR 2,51 ; IC 95 % 2,2–2,87), IMC > 25–30 kg/m² (OR 3,47 ; IC 95 % 2,37–5,89), augmentation des troponines (OR 10 ; IC à 95 % 6,84–14,62), nombre élevé de leucocytes (OR 4,67 ; IC à 95 % 3,17–6,88) et protéine C-réactive élevée (OR 4,5 ; IC à 95 % 3,1–6,23).

Facteurs démographiques

Une vaste étude publiée le 9 février 2021 menée par l'ANSM, l'Assurance maladie et Epi-Phare portait sur un peu plus de 87 800 personnes hospitalisées pour la Covid-19, dont 15 660 en sont décédées à l'hôpital. Cette étude a objectivé une différence significative entre les deux sexes. Ainsi, les hommes ont 1,4 fois plus de risque d'être hospitalisés, et 2,1 fois plus de risque de décès [7].

Sur le plan démographique, les personnes les plus vulnérables, et notamment les personnes âgées sont particulièrement touchées par cette épidémie de Covid-19. Ceci a été corroboré par cette même étude qui a confirmé que les personnes âgées sont de loin les plus fragiles face à cette maladie. Ainsi, le risque d'être hospitalisé ou de décéder des suites d'une infection par ce virus augmentent de façon exponentielle avec l'âge. Par rapport aux 40–44 ans, le risque d'hospitalisation est doublé chez les 60–64 ans, triplé chez les 70–74 ans, multiplié par 6 chez les 80–84 ans et par 12 chez les patients de plus de 90 ans [7].

L'âge avancé a été identifié comme un prédicteur indépendant majeur de la mortalité dans le SARS et le MERS, deux autres virus appartenant à la même famille des coronavirus. Des études antérieures sur des macaques inoculés avec le SARS-CoV ont mis en évidence que les macaques plus âgés avaient des réponses innées de l'hôte plus fortes à l'infection virale que les adultes plus jeunes, avec une augmentation de l'expression différentielle des gènes associés à l'inflammation, tandis que l'expression de l'interféron bêta de type I était réduite. La fonction cellulaire et la production excessive de cytokines de type Th2 pourraient donc conduire à un déficit du contrôle de la réplication virale et à des réponses pro-inflammatoires plus prolongées, conduisant potentiellement à un mauvais pronostic [8].

Antécédents médicaux

Les antécédents médicaux du patient et ses comorbidités jouent un rôle pronostique majeur dans le risque de présenter une forme grave ou de décéder d'une infection à SARS-CoV-2.

Ainsi, dans une méta-analyse portant sur 32 articles, les comorbidités les plus fréquemment objectivées comme étant associées à un risque de développer une forme grave ou de décéder de l'infection étaient l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies hépatiques, les maladies pulmonaires, les tumeurs malignes, les maladies cérébrovasculaires, la BPCO et l'asthme. Parmi toutes les pathologies sous-jacentes observées, c'est l'hypertension artérielle qui a la prévalence la plus élevée, estimée à 46 % (37 %–55 %), et la pathologie dont la

prévalence est la plus faible est l'asthme, (3 % [2 %–6 %]) [9].

Symptômes et signes cliniques

Parmi les signes cliniques associés à un mauvais pronostic, on retrouve l'hypotension, la tachycardie, la dyspnée, l'anorexie et la tachypnée [4,6].

Concernant l'anosmie, il s'agit d'un des symptômes les plus caractéristiques de la Covid-19, mais la physiopathologie de la perte d'odorat reste peu claire. Il semblerait que cela soit l'un des symptômes les plus fréquents, mais la prévalence rapportée varie de 5,1 % à 98,3 % selon l'étude et la population étudiée [10,11].

Dans plusieurs études, la perte d'odorat a été présentée comme un facteur de bon pronostic indépendant d'une infection Covid-19 [12]. Elle a été significativement associée à une diminution des taux d'hospitalisation, d'admission en unité de soins intensifs, d'intubation et de syndrome de détresse respiratoire aiguë comparativement à l'absence de perte d'odorat. De plus, la perte d'odorat a été associée à une lymphopénie moindre et à des valeurs plus élevées d'albumine, suggérant une réaction immunitaire moins sévère au Covid-19 chez ces patients comparativement à ceux n'ayant pas présenté de trouble de l'odorat [12]. Certaines études rapportent cependant des résultats contradictoires. En effet, dans une étude rétrospective réalisée par Mao et al. [13], incluant 214 patients infectés par la Covid-19, les symptômes les plus courants étaient des troubles olfactifs et gustatifs, mais ces derniers ne semblaient avoir aucune incidence sur la gravité de la maladie.

Enfin, sur le plan de la ventilation, un rapport entre la pression artérielle partielle d'oxygène et la fraction d'oxygène inspiré ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 200 mmHg (normal $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ mmHg) ainsi que la présence d'une insuffisance respiratoire aiguë à l'admission ont été indépendamment associés à un risque accru de mortalité à l'hôpital. Dans une étude [14], incluant 57 420 patients infectés par la Covid présentant une détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique invasive décédés, le taux de mortalité a été plus élevé chez les patients plus âgés > 80 ans (84 %) comparativement aux patients plus jeunes ≤ 40 ans (48 %).

Données biologiques

CRP (C-reactive protein)

Aux stades avancés de la maladie, l'état clinique des patients peut se détériorer rapidement et brusquement. Cette exacerbation des symptômes cliniques s'accompagne d'une augmentation des protéines de la phase aiguë de l'inflammation, de troubles de la coagulation et d'une lyse cellulaire [8].

La CRP, protéine de phase aiguë non spécifique induite par l'Interleukine-6 (IL-6) au niveau hépatique est un biomarqueur sensible de l'inflammation, notamment de l'infection. L'étude de Liu et al. [15] a exploré la relation entre la CRP et la Covid-19 et a observé que les patients ayant une CRP élevée ($> 41,8$ mg/L) étaient plus susceptibles de développer une forme grave de l'infection par le SARS-CoV-2.

Des résultats contradictoires sont cependant rapportés. Il a notamment été montré qu'une augmentation du taux de CRP chez les personnes infectées par le SARS-CoV-2 pourrait ne pas être un bon indicateur de la sévérité de l'infection Covid-19 [16]. À l'inverse, dans une autre étude [5], il a été constaté que les individus décédés avaient des niveaux de CRP plus élevés que les sujets ayant survécu et que lorsque la gravité de la maladie augmente, le niveau de CRP augmente simultanément.

Médiateurs de l'inflammation

La mesure des niveaux d'IP-10 (*Interferon- γ induced protein-10*) a montré une capacité légèrement supérieure à la mesure des niveaux de CRP pour différencier les patients qui s'amélioreraient par rapport à ceux dont l'état clinique s'aggravait dans les suites de l'infection par le SARS-CoV-2 [17]. De plus, un potentiel pronostique encore plus élevé a été mis en évidence pour les mesures d'IL-6 et d'IL-10, soulignant l'importance de la triade IL-6 - IP-10 - IL-10 dans la signature du Covid-19.

Lorsque l'évolution de la Covid-19 est favorable, on constate de manière générale que la température corporelle du patient revient progressivement à la normale, tout comme d'autres symptômes cliniques s'amenuisent et les niveaux de cytokines telles que l'IL-2, IL-6, IL-7 et $\text{TNF}\alpha$ diminuent progressivement [18]. De plus, les valeurs de globules blancs, de lymphocytes, de CRP, de D-dimères, de VS et d'autres indicateurs dans le sang redeviennent normaux. A contrario, si ces résultats biologiques demeurent anormaux, les patients risquent d'avoir un mauvais pronostic. En effet, les « orages cytokiniques » se produisent chez certains patients, pouvant induire des formes graves de la Covid-19. Par conséquent, au stade avancé de la maladie, des taux élevés de cytokines semblent être associés à un mauvais pronostic [15].

Dans une étude [15] portant sur 140 patients, les taux d'IL-6, de CRP et de PCT ont augmenté respectivement chez 95 (67,9 %), 91 (65,0 %) et 8 (5,7 %) patients à l'admission. La proportion de patients avec une augmentation des taux d'IL-6, de CRP et de PCT était significativement plus élevée chez les patients présentant des formes plus graves de la maladie. De plus, les patients avec un taux d'IL-6 $> 32,1$ pg/mL étaient plus susceptibles d'avoir des complications graves.

Numération de la Formule Sanguine (NFS)

Concernant les modifications hématologiques rencontrées au cours de l'infection à SARS-CoV-2, celles-ci sont fréquentes et concernent principalement les leucocytes et les plaquettes. Dans une méta-analyse [19] portant sur 31 études, la lymphopénie et la thrombocytopenie sont associées à une forme sévère de la maladie.

La réponse immunitaire marquée par une lymphopénie profonde semble être une complication qui survient après une libération précoce et massive de cytokines au cours de la lésion pulmonaire causée par le SARS-CoV-2 [17]. Les effets du virus sur les lymphocytes peuvent être expliqués par des mécanismes directs et/ou indirects. L'action directe pourrait être liée à la cytotoxicité du virus, soutenue par une réplication virale active dans un pool de

lymphocytes infectés [20]. Cependant, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) identifiée comme un récepteur cellulaire fonctionnel pour le SARS-CoV-2 est une protéine qui n'est pas exprimée sur les lymphocytes B ou T en circulation [21]. Des études [19,20] ont alors suggéré un rôle potentiel des macrophages alvéolaires pouvant favoriser l'entrée virale via la présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Des dommages indirects aux lymphocytes pourraient également apparaître par une importante libération de cytokines induisant l'apoptose des cellules.

Le nombre de leucocytes semble être normal ou diminué à l'admission et semble augmenter avec la progression de la maladie, certains cas graves ayant une leucocytose. Lorsque cette dernière est présente, elle pourrait également être due à des co-infections, à des médicaments comme la prednisone (médicament connu pour induire une leucocytose, actuellement recommandé dans la prise en charge de formes graves de Covid-19), ou à une variabilité de la réponse immunitaire [22].

Les plaquettes quant à elles, jouent un rôle important dans la signalisation inflammatoire de la réponse infectieuse. En effet, en combinant leurs fonctions de recrutement thrombotique et immunitaire, les plaquettes peuvent aider à réorienter l'hémostase et les réponses immunitaires contre des agents infectieux potentiels pour prévenir l'invasion microbienne.

S'agissant de la numération plaquettaire des patients atteints de Covid-19, celle-ci est généralement normale ou basse (thrombopénie) à l'admission, mais peut présenter des changements dynamiques pendant l'hospitalisation.

Ainsi, un faible nombre de plaquettes a été identifié comme un facteur de mauvais pronostic dans plusieurs études qui incluaient des adultes et des personnes âgées [5,23]. De plus, Zhang et al. [24] ont rapporté des valeurs inférieures à 100 000 plaquettes dans les 24 heures précédant le décès chez 60 % des patients. Une méta-analyse [23] portant sur 7613 patients atteints de Covid-19 a montré que les patients atteints d'une forme grave de la maladie avaient une numération plaquettaire inférieure à ceux atteints d'une forme non sévère. De plus, les patients décédés avaient une numération plaquettaire beaucoup plus faible que les survivants. Enfin, hormis la modification du nombre de plaquettes, une augmentation du volume moyen des plaquettes (MPV) a également été documentée chez les patients atteints de Covid-19 [22].

Outre la numération des plaquettes et des lymphocytes, le rapport plaquettes-lymphocytes (PLR) a également été signalé comme un paramètre indiquant la gravité de l'infection. En effet, chez 30 patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2, Qu et al. [25] ont décrit le changement du PLR (Δ PLR), qui était la différence entre le PLR à l'admission et le PLR maximal pendant le traitement. Une valeur seuil pour une intervention active a été déterminée à Δ PLR > 126,7. Les auteurs ont montré que si le Δ PLR dépassait le seuil, la durée d'hospitalisation était plus longue.

Fonction rénale

Le SARS-CoV-2 infecte les humains par les voies respiratoires en se liant à la protéine Spike via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 présente à la surface des cellules rénales et

de la plupart des cellules alvéolaires (type 2) [21]. Une insuffisance rénale aiguë a pu être observée chez des patients présentant des formes cliniques bruyantes, de sorte que cet organe semble être une cible significative pour le virus [8]. Deux méta-analyses ont montré que le taux de créatinine plasmatique semble être significativement associé à une augmentation de la gravité de la maladie et peut être considéré comme facteur pronostique [6,19].

Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)

Une coagulation intravasculaire disséminée est survenue fréquemment chez les patients atteints de Covid-19 présentant une insuffisance respiratoire grave et a pu être observée plus fréquemment chez les patients décédés (71,4 %) que chez les survivants (0,6 %) [26]. Ces résultats montrent que la CIVD peut être considérée comme un paramètre pronostique du Covid-19.

D-dimères

Les D-dimères élevés ont également été mentionnés comme un facteur de mauvais pronostic [6,19]. Dans une étude rétrospective portant sur 191 dossiers enregistrés, il a été mis en évidence qu'un taux de D-dimères supérieur à 1000 μ g/L était associé à une issue fatale du Covid-19 [8].

Charge virale

Concernant la charge virale, reflétée dans les résultats de la RT-PCR au niveau des frottis nasopharyngés, elle peut également être utilisée pour prédire le pronostic avec une forte charge conduisant à un mauvais pronostic [27]. Il est également décrit qu'une prévalence plus élevée de la charge plasmatique virale détectable du SARS-CoV-2 est associée à une diminution du nombre absolu de lymphocytes, à une augmentation des marqueurs de l'inflammation, y compris la CRP et l'IL-6 mais également à la gravité de l'atteinte respiratoire. Enfin, la charge virale du SARS-CoV-2 élevée, en particulier la virémie plasmatique, est associée à un risque accru de mortalité [28].

Données d'imagerie

L'analyse des résultats de la tomographie par ordinateur peut être utile pour prédire le diagnostic clinique et le pronostic du patient. [29].

Au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, l'atteinte pulmonaire varie tout au long de l'évolution de la maladie, du diagnostic initial à la guérison du patient. La plupart des patients ont présenté la plus grande gravité de la maladie pulmonaire à la tomographie par ordinateur environ 10 jours après l'apparition initiale des symptômes. L'amélioration des atteintes sur la tomographie par ordinateur thoracique semble quant à elle commencer environ 14 jours après l'apparition des premiers symptômes [29].

Les patients atteints d'une forme bénigne présentent moins de lésions pulmonaires que les patients gravement malades [30].

Selon l'analyse des signes d'imagerie, la présence de nombreux foyers de condensation alvéolaire, la présence d'image en verre dépoli à prédominance sous-pleurale et

leur évolution vers un aspect de « *crazy paving* » (apparition secondaire de réticulations intra-lobulaires et de condensations linéaires) et la présence d'un épanchement péricardique ont pu être associés à un mauvais pronostic [30].

Les facteurs pronostiques associés à un risque accru de maladie grave et de mortalité sont présentés dans le [Tableau 1](#).

Échelle pronostique

La Covid-19 peut comprendre différentes phases évolutives, avec des altérations majeures chez certains patients survenant environ 7 jours après l'apparition des premiers symptômes. Ainsi, une stratification précoce des patients, permettant notamment identifier ceux qui sont les plus susceptibles d'évoluer favorablement est particulièrement intéressante, notamment pour mieux argumenter l'indication d'une hospitalisation, le type de structure de soin demandée (secteur conventionnel versus soins critique) et donc l'offre capacitaire de la structure hospitalière pour patients infectés par la Covid-19.

Bien que plusieurs auteurs aient conçu des échelles ou des modèles pour prédire la mortalité et/ou la progression vers une forme grave de la Covid-19, aucun n'a été validé à ce jour. Une revue systématique de la littérature [4] a identifié 51 études incluant 66 modèles, dont 3 pour identifier les sujets à risque dans la population générale, 47 modèles d'aide au diagnostic et 16 modèles d'aide au pronostic. À l'aide d'un outil spécifique, les auteurs ont évalué le risque de biais potentiels dans chacun des modèles inclus. Les modèles pronostiques apparaissent très hétérogènes, avec de nombreux biais potentiels en rapport avec la taille de l'échantillon. Par ailleurs pour certains modèles la validation demeure incertaine ; le pouvoir prédictif de ces modèles pronostiques demeure donc incertain.

Une échelle pronostique validée pour la Covid-19 apparaît néanmoins nécessaire. Devant l'absence de score pronostique de l'infection à SARS-CoV-2, certains professionnels de santé ont utilisé des échelles pronostiques validées pour d'autres pathologies, notamment respiratoires.

Ainsi, les échelles validées de pneumonie aiguë communautaire pourraient être utilisées pour guider la prise de décision des professionnels de santé face à un patient présentant la Covid-19. Ces dernières années, deux scores pronostiques de la pneumopathie aiguë communautaire ont été développés, validés, puis sont entrés dans la pratique courante : le score de Fine (ou PSI : *Pneumonia Severity Index*) [32] et le score CURB-65 [33] (confusion, urée, fréquence respiratoire, tension artérielle et âge supérieur ou inférieur à 65 ans). Ces deux échelles prédisent la mortalité, bien qu'elles soient également significativement corrélées à la durée de l'hospitalisation, à la décision d'admission, à la réadmission après 30 jours et à la référence à l'unité de soins intensifs et/ou au besoin de ventilation mécanique [32,33].

Néanmoins la prudence est de mise car la pneumonie causée par la Covid-19 présente de nombreuses différences, notamment sur le plan physiopathologique par rapport aux pneumopathies bactériennes. L'utilisation de tels modèles pronostiques insuffisamment documentés et non validés

Tableau 1 Facteurs pronostiques associés à un risque accru de mortalité ou de développer une forme grave de la Covid-19 [4,6,30,31].

Facteurs liés au patient	Âge avancé Sexe masculin Obésité Antécédents de tabagisme Groupe sanguin A
Présence de comorbidités	Hypertension Maladie cardiovasculaire Insuffisance cardiaque Maladie cérébrovasculaire Démence Diabète Maladie pulmonaire chronique Bronchopathie chronique obstructive (BPCO) Malignité active Immunosuppression Maladie rénale chronique
Symptômes/signes	Myalgie Production d'expectorations Des frissons La nausée Dyspnée Tachypnée Hypoxémie Arrêt respiratoire Hypotension Tachycardie
Résultats paracliniques	Lymphopénie Leucocytose Neutrophilie Thrombocytopénie Hypoalbuminémie Insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque Marqueurs inflammatoires élevés (protéine C-réactive, procalcitonine, vitesse de sédimentation érythrocytaire) Lactate déshydrogénase élevée Créatine kinase élevée Marqueurs cardiaques élevés D-dimère élevé Interleukine-6 élevée Infiltrat de consolidation ou épanchement pleural à l'imagerie thoracique Score <i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i> élevé (SOFA)

dans l'infection à SARS-CoV-2 pourrait avoir des conséquences négatives pour les patients [4].

Il est important de garder à l'esprit que l'utilité d'une échelle notamment pronostique peut varier en fonction du scénario clinique ; par exemple, la même échelle peut ne pas être aussi fiable au service des urgences, en unités de soin conventionnelles et en unité de soins critiques. Il serait même extrêmement utile d'avoir une échelle spécifique

pour les soins primaires en ambulatoire, car les conditions du patient sont différentes de celles à son arrivée aux urgences, l'infection par le SARS-CoV-2 évoluant rapidement [34]. Les échelles doivent être faciles à utiliser et être composées de variables faciles à obtenir, et doivent pouvoir être utilisées rapidement dans ce contexte de pression sanitaire, permettant ainsi une prise de décision clinique par des professionnels de santé dans différents contextes.

Pour ces raisons, la communauté scientifique doit avancer et développer des échelles spécifiques pour le Covid-19, précises et qui ont une bonne capacité pronostique de la maladie dans ses différentes dimensions.

Traitements

De nombreux traitements ont été étudiés afin de tenter d'améliorer le pronostic de la Covid-19, notamment des thérapeutiques visant à atténuer l'hyper-inflammation causée par la libération de cytokines. Les inhibiteurs de l'interleukine (IL) et les inhibiteurs de Janus kinase ne sont que quelques-uns des médicaments en cours d'essais cliniques. Au sein de notre population de patients âgés, les corticoïdes sont les traitements le plus utilisés.

Les corticostéroïdes ne sont généralement pas recommandés pour le traitement de la pneumonie virale. En effet, de par leurs effets immunosuppresseurs, ils peuvent induire des effets nocifs et n'ont pas apporté de bénéfice dans d'autres épidémies virales comme dans l'infection par le virus respiratoire syncytial (VRS), l'infection grippale, le SARS et le MERS [35].

L'essai britannique RECOVERY a été le premier essai clinique à objectiver le bénéfice des corticoïdes dans la Covid-19. Celui-ci a évalué le taux de mortalité au 28^e jour chez les patients hospitalisés atteints de Covid-19 après administration d'une faible dose de Dexaméthasone (6 mg par jour) pendant 10 jours en plus des soins habituels. Les patients ont bénéficié soit de Dexaméthasone en plus des soins habituels ($n=2104$) soit des soins habituels seuls ($n=4321$). Au total, 482 patients (22,9 %) sont décédés dans les 28 jours suivant la randomisation dans le groupe Dexaméthasone, 1110 patients (25,7 %) dans le groupe de patients ayant bénéficié de soins habituels seuls ($p < 0,001$). L'incidence de décès était plus faible chez les patients ayant reçu de la Dexaméthasone que dans le groupe contrôle au sein des sous-groupes de patients oxygénés par ventilation mécanique invasive (29,3 % vs 41,4 %) et au sein du sous-groupe de patients recevant de l'oxygène sans ventilation mécanique invasive (23,3 % vs 26,2 %). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes au sein du sous-groupe de patients ne recevant aucune assistance respiratoire lors de la randomisation (17,8 % vs 14 %) [36].

Les résultats de l'essai RECOVERY ont donc apporté des preuves permettant aux cliniciens de considérer dans quelles situations les corticostéroïdes à faible dose sont bénéfiques. Les recommandations d'utilisation de corticostéroïdes dans la Covid-19 dépendent donc de la situation clinique précise (oxygénodépendance, choc réfractaire, patients sous ventilation mécanique avec SDRA) [36].

Une méta-analyse [37] évaluant les corticostéroïdes dans la Covid-19 a porté sur les données de 7 essais (notamment RECOVERY, REMAP-CAP, CoDEX, CAP COVID). Celle-ci a inclus 1703 patients, 678 ont reçu des corticostéroïdes

et 1025 ont reçu des soins habituels ou un placebo. La diminution de la mortalité était similaire chez les patients ayant bénéficié de Dexaméthasone et chez ceux ayant reçu de l'hydrocortisone. Ceci suggère que le bénéfice est un effet de classe des glucocorticoïdes. Le taux de mortalité à 28 jours, critère de jugement principal, était significativement plus faible chez les utilisateurs de corticostéroïdes (32 % de mortalité absolue pour les corticostéroïdes, 40 % de mortalité chez les patients ayant reçu les soins habituels ou un placebo).

Quelques données du pôle de gériatrie du CHU de Strasbourg

Introduction

Les personnes les plus vulnérables, et notamment les personnes âgées sont particulièrement touchées par cette épidémie. Elles représentent la majeure partie, à la fois des patients hospitalisés et des patients décédés de la Covid-19. Nous avons donc voulu savoir quelles étaient les caractéristiques de ces patients âgés décédés de la Covid-19 pendant la première vague au sein du pôle de gériatrie du CHU de Strasbourg.

Pour cela, dans le cadre d'un travail de thèse, nous avons réalisé en 2020 une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, non interventionnelle, dans le service de Gériatrie Aiguë des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS).

L'objectif principal du travail était de décrire les principales caractéristiques des patients décédés de la Covid-19 en Gériatrie Aiguë pendant la première vague. L'objectif secondaire était de comparer ces patients à des patients décédés en Gériatrie Aiguë au cours des années précédant la pandémie à Covid-19 (cohorte historique).

Les critères d'inclusion étaient les suivants : diagnostic de Covid-19 et décès dans le service de Gériatrie Aiguë des Hôpitaux universitaires de Strasbourg entre le 1^{er} mars 2020 et le 30 juin 2020.

Cette cohorte a ensuite été comparée à une cohorte incluant tous les patients décédés dans le service de Gériatrie Aiguë aux HUS entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2018 ; population considérée comme population référence, représentant les patients qui décèdent dans le service de Gériatrie Aiguë au CHU.

Principaux résultats

Au total, nous avons inclus 57 patients décédés de la Covid-19 dans le service de Gériatrie Aiguë entre le 1^{er} mars 2020 et le 30 juin 2020.

Il s'agissait de patients plutôt âgés (85,37 ans en moyenne), avec 49,1 % de femmes, soit une proportion homme-femme semblant quasiment équivalente.

Cependant, lorsque nous avons comparé les patients décédés en Gériatrie Aiguë de la Covid-19 aux patients décédés en 2017 et 2018 (cohorte de référence), nous avons observé une tendance à la surreprésentation du sexe masculin dans la cohorte de patients décédés de la Covid-19 par rapport à l'autre groupe, sans que cela ne soit significatif statistiquement (OR = 1,7 [95 % CI, 0,92–3,15–9,13] ;

$p=0,07$). Ceci tendait à rejoindre l'identification du sexe masculin comme facteur de risque de décès de la Covid-19 de par leur surreprésentation dans la cohorte de patient décédé de la Covid-19 par rapport à la cohorte référence.

Nous avons mis en évidence que nous avons environ trois fois plus de patients diabétiques dans la cohorte de patients décédés de la Covid-19 (43,86 %) que dans la cohorte de patients décédés en 2017–2018 (19,78 %) (OR = 3,15 [95 % CI, 1,65–6,00] ; $p < 0,01$). Nos résultats sont en cohérence avec les données actuelles de la littérature. En effet, le diabète est l'un des principaux facteurs de risque identifié de présenter une forme grave et de décéder de la Covid-19 [38–40], ce qui va dans le sens d'une surreprésentation de patients diabétiques parmi le groupe de patients décédés d'une infection à SARS-CoV-2.

S'agissant de l'hypertension artérielle, cette donnée n'avait pas été renseignée en tant que tel dans la cohorte référence, mais un recueil des traitements à visée anti-hypertensive a été réalisé pouvant être utilisé comme marqueur indirect d'antécédent d'hypertension artérielle. Ainsi, nous avons constaté un nombre significativement plus élevé de patients bénéficiant d'un traitement anti-hypertenseur dans le groupe de patients décédés de la Covid-19 (83,94 %) que dans le groupe de patients décédés en 2017–2018 (62,23 %) (OR = 3,16 [95 % CI, 1,45–7,64] ; $p < 0,01$). Ceci laisse à penser que les patients décédés de la Covid-19 en Gériatrie Aiguë avaient davantage d'hypertension artérielle que la population décédant usuellement dans ce service, allant dans le sens de l'identification de l'hypertension artérielle comme facteur de risque de décès de la Covid-19.

Concernant les principales manifestations biologiques relevées au cours de l'infection à SARS-CoV-2, une élévation de la CRP était constatée chez l'ensemble des patients pour lesquels elle avait été dosée, avec une valeur maximale moyenne de $169,93 \pm 101,03$ mg/L. Même si les résultats des études dans la littérature sont discordants concernant la valeur pronostique de la CRP, certaines études [41–43] ont identifié des taux de CRP plus élevés chez les patients décédés de la Covid-19 comparativement aux patients y ayant survécu, ce qui autorise à penser que des taux de CRP élevés sont des facteurs prédictifs de mortalité de la Covid-19. Ces éléments sont en cohérence avec les résultats retrouvés dans notre cohorte de patients décédés qui présentaient tous une élévation de la CRP.

Nous avons également constaté que la lymphopénie est une manifestation biologique retrouvée chez un très grand nombre de patients atteints de la Covid-19. Celle-ci a été objectivée chez 71,2 % des patients inclus dans notre étude avec une valeur minimale enregistrée en moyenne à $0,57 \pm 0,22$ G/L. Selon certaines études [41,43,44] ayant tenté d'objectiver des facteurs de risques de décès de la maladie, la lymphopénie était plus profonde chez les patients décédés de la Covid-19, comparativement aux patients y ayant survécu, laissant à penser que la profondeur de la lymphopénie pourrait également constituer un facteur prédictif de mortalité de la Covid-19.

Enfin, une éosinopénie a été retrouvée chez une très grande majorité des patients de notre étude (91,8 %), avec une valeur minimale moyenne retrouvée à $0,003 \pm 0,008$ G/L. Le nombre de polynucléaires éosinophiles n'a été relevé que dans peu d'études [45] dans la

littérature, mais un nombre plus bas de polynucléaires éosinophiles était également associé de manière significative à des formes plus sévères de la maladie.

Conclusion

Depuis la fin de l'année 2019, la France est confrontée à la Covid-19, infection virale ayant lourdement impacté l'ensemble de notre système de santé. Il apparaît indispensable d'identifier des éléments cliniques et paracliniques considérés comme facteurs de risque afin d'identifier les patients infectés les plus à risque de présenter une forme grave de la maladie, et nécessitant donc davantage de soins.

Certains facteurs, comme l'âge avancé, le sexe masculin ou certains antécédents médicaux, ont clairement été identifiés comme facteurs de risque de présenter une forme grave de la maladie. D'autres facteurs restent cependant débattus, les études rapportant des résultats contradictoires.

Au sein de notre cohorte de patients décédés de la Covid-19 en Gériatrie Aiguë, nous avons retrouvé une surreprésentation significative de patients diabétiques et une tendance à la surreprésentation du sexe masculin comparativement à la population de référence. La proportion de patients hypertendus étudiés au travers des traitements antihypertenseurs était également supérieure à la population de référence. Ces données sont en accord avec la littérature qui présente ces facteurs comme des facteurs de risques identifiés de décès d'une infection à SARS-CoV-2.

Les anomalies biologiques mises en évidence chez les patients de notre cohorte semblent également cohérentes avec les données de la littérature. En effet, les patients décédés de la Covid-19 dans notre étude présentaient des valeurs élevées de la CRP, une lymphopénie et une éosinopénie profonde.

Ces constatations sont en adéquations avec les données de la littérature qui ont identifié ces marqueurs biologiques comme facteurs pronostiques de formes graves ou de décès de la maladie.

Cependant, le faible effectif de notre étude, les données manquantes et les biais potentiels, ne nous permettaient pas d'identifier d'autres éléments actuellement démontrés.

Il est indispensable de poursuivre les recherches afin d'identifier des facteurs de risque de présenter une forme grave ou de mortalité de la Covid-19 et reconnaître les patients les plus à risques et ainsi optimiser leur prise en charge.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Johns Hopkins. COVID-19 Data in Motion. <https://coronavirus.jhu.edu/> Consulté le 7 juin 2021.
- [2] Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020;20:533–4.

- [3] Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020;369:208–11.
- [4] Wynants L, Van Calster B, Bonten MMJ, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19 infection: systematic review and critical appraisal. *BMJ* 2020;369:m1328.
- [5] Kazemi E, Nejat R, Ashkan F, et al. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2021; 20(1):17.
- [6] Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: a systematic review. *PLOS ONE* 2020;15:e0241955.
- [7] Semenzato L, Botton J, Drouin J, et al. Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France : étude de cohorte de 66 millions de personnes. EPI-PHARE; 2021. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/02/epi-phare_risques_hospitalisations.deces.covid19_20210209.pdf. Consulté le 7 juin 2021.
- [8] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- [9] Javanmardi F, Keshavarzi A, Akbari A, et al. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2020;15(10):e0241265.
- [10] Talavera B, García-Azorin D, Martínez-Pías E, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci* 2020;419:117163.
- [11] Tong JY, Wong A, Zhu D, et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 Patients: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163:3–11.
- [12] Foster KJ, Jauregui E, Tajudeen B, et al. Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:481–3.
- [13] Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:1–9.
- [14] Lim ZJ, Subramaniam A, Ponnappa Reddy M, et al. Case fatality rates for patients with COVID-19 requiring invasive mechanical ventilation. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;203:54–66.
- [15] Liu F, Li L, Xu M, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020;127:104370.
- [16] Ferrari D, Motta A, Strollo M, et al. Routine blood tests as a potential diagnostic tool for COVID-19. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1095–9.
- [17] Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med* 2020;26:1623–35.
- [18] Zhu L, Xu X, Ma K, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 2020;20:1859–63.
- [19] Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR, et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res* 2020; 8:37.
- [20] Li H, Liu L, Zhang D, et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020;395:1517–20.
- [21] Rivellese F, Prediletto E. ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmun Rev* 2020;19:102536.
- [22] Khartabil TA, Russcher H, van der Ven A, et al. A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2020;57(6): 415–31.
- [23] Jiang S-Q, Huang Q-F, Xie W-M, et al. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J Haematol* 2020;190:e29–33.
- [24] Zhang B, Zhou X, Qiu Y, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19. *PLoS One* 2020;15(7):e0235458.
- [25] Qu R, Ling Y, Zhang Y-H-Z, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol* 2020;92:1533–41.
- [26] Gutiérrez-Gutiérrez B, Toro MD del, Borobia AM, et al. Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2021;21: 783–92.
- [27] Silva J, Lucas C, Sundaram M, et al. Saliva viral load is a dynamic unifying correlate of COVID-19 severity and mortality. *MedRxiv* 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.04.21249236>. Preprint. 2021 Jan 10.
- [28] Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun* 2020;11(1):5493.
- [29] Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;295:715–21.
- [30] Li X, Li T, Wang H. Treatment and prognosis of COVID-19: Current scenario and prospects (Review). *Exp Ther Med* 2021;21(1):3.
- [31] Booth A, Reed AB, Ponzo S, et al. Population risk factors for severe disease and mortality in COVID-19: A global systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021;16:e0247461.
- [32] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997;336:243–50.
- [33] Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003;58:377–82.
- [34] Jones RC, Ho JC, Kearney H, et al. Evaluating trends in COVID-19 research activity in early 2020: the creation and utilization of a novel open-access database. *Cureus*. 2020; 12(8): e9943. Published online 2020 Aug 22. doi: 10.7759/cureus.9943.
- [35] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395:473–5.
- [36] The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2021;384(8):693–704.
- [37] WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association between administration of systemic corticosteroids and mortality among critically ill patients with COVID-19: a meta-analysis. *JAMA* 2020;324:1330–41.
- [38] Singh AK, Gupta R, Ghosh A, et al. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr* 2020;14:303–10.
- [39] Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020;584(7821):430–6.
- [40] Yan Y, Yang Y, Wang F, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001343.
- [41] Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* 2020;80: 639–45.

- [42] Zhou J, Huang L, Chen J, et al. Clinical features predicting mortality risk in older patients with COVID-19. *Curr Med Res Opin* 2020;36(11):1753–9.
- [43] Fumagalli C, Rozzini R, Vannini M, et al. Clinical risk score to predict in-hospital mortality in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2020;10:e040729.
- [44] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395:1054–62.
- [45] Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71:762–8.