

ANNEE 2022

N°

**LES FACTEURS CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES ASSOCIÉS À LA
SÉVÉRITÉ DE L'INFECTION À SARS-COV-2**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

10 Janvier 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par **MAZZOLDI Margherita**

Né(e) le 20 Avril 1989

A Gardone Val Trompia (Italie)

AVERTISSEMENT

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

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiats, reproductions illicites encourent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2022

N°

**LES FACTEURS CLINIQUES ET DÉMOGRAPHIQUES ASSOCIÉS À LA
SÉVÉRITÉ DE L'INFECTION À SARS-COV-2**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

10 Janvier 2022

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Par **MAZZOLDI Margherita**

Né(e) le 20 Avril 1989

A Gardone Val Trompia (Italie)

Année Universitaire 2021-2022
au 1^{er} Septembre 2021

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis nucléaire	ALBERINI	Biophysiques et médecine
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine prévention	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine hospitalière	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis hospitalière	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique

M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépto-gastroentérologie
M.	Romaric	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépto-gastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie - transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
			(Disponibilité du 16/11/2020 au 15/11/2021)
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie

M. Alain
Mme Stéphanie
Mme Anne-Sophie
M. Pierre
M. Thomas
M. Alain
Mme Claire
M. Antonio
M. Paul-Mickaël

LALANDE
LEMAIRE-EWING
MARIET
MARTZ
MOUILLOT
PUTOT
TINEL
VITOBELLO
WALKER

Biophysique et médecine nucléaire
Biochimie et biologie moléculaire
Biostatistiques, informatique médicale
Chirurgie orthopédique et traumatologie
Physiologie
Gériatrie
Néphrologie
Génétique
Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M. Jean-François
M. Bernard
M. Laurent
M. François
M. Philippe
M. Jean-Marie
M. Pascal
M. Jean-Pierre
M. Serge
M. Claude
M. Maurice
M. Patrick
M. Henri-Jacques
M. Pierre

BESANCENOT
BONIN
BRONDEL
BRUNOTTE
CAMUS
CASILLAS-GIL
CHAVANET
DIDIER
DOUVIER
GIRARD
GIROUD
HILLON
SMOLIK
TROUILLOUD

(01/09/2020 au 31/08/2023)
(01/09/2020 au 31/08/2023)
(01/09/2021 au 31/08/2024)
(01/09/2020 au 31/08/2023)
(01/09/2019 au 31/08/2022)
(01/09/2020 au 31/08/2023)
(01/09/2021 au 31/08/2024)
(01/11/2018 au 31/10/2021)
(15/12/2020 au 14/12/2023)
(01/01/2019 au 31/12/2021)
(01/09/2019 au 31/12/2021)
(01/09/2019 au 31/08/2022)
(01/09/2019 au 31/08/2022)
(01/09/2020 au 31/08/2023)

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M. Jacques

BEURAIN

Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme Katia
Mme Claire

MAZALOVIC
ZABAWA

Médecine Générale
Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M. Didier
M. Clément
M. Arnaud
M. François

CANNET
CHARRA
GOUGET
MORLON

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M. Jérôme
Mme Anne
M. Benoît
M. Alexandre
M. Rémi
M. Olivier

BEAUGRAND
COMBERNOUX -WALDNER
DAUTRICHE
DELESVAUX
DURAND
MAIZIERES

Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale
Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Professeur RAY Patrick, Médecine d'urgence, PUPH, CHU Dijon

Membres :

Docteur TISSIER Cindy, Médecine d'urgence, CHU Dijon

Docteur ROSATI Fabrizio, Chirurgie cardiaque, Spedali Civili di Brescia, Italie

Directeur de thèse :

Docteur IACINI Edward, Médecine d'urgence, CHU Dijon

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 mœurs.

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

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Je remercie le Pr Patrick Ray pour son précieux compagnonnage et sa bienveillance envers les internes, pour la confiance et le soutien que vous m'avez toujours montré tout au long de mon parcours. Dans votre service je me suis toujours sentie comme à la maison.

Je remercie Edward, qui m'a guidé et conseillé tout le long de ce travail. Tes conseils ont été précieux.

Je veux remercier le Dr Toma, non seulement pour tes conseils, ta confiance et toutes nos gardes ensemble, mais surtout pour avoir été un point de référence pendant le semestre le plus compliqué de mon internat (nous on sait pourquoi). Merci pour tout Caro, et oui « quand je serai grande » je veux toujours être une médecin comme toi !

Un grazie immenso va ai miei genitori senza l'aiuto dei quali non sarei la persona che sono oggi. Grazie per avermi accompagnata e sostenuta ogni giorno durante questo percorso, condividendo con me soddisfazioni e sconfitte senza mai smettere di credere in me, grazie di non esservi mai stancati di dimostrarmi il vostro appoggio incondizionato anche quando io sono un disastro. Vi voglio bene.

Un grazie speciale va a Fabri. Sì, a te, che da ormai 6 anni mi sopporti e supporti ogni giorno, a te che mi hai insegnato a non arrendermi mai ed a combattere per i miei sogni, per quanto a volte sembrano troppo grandi anche solo per essere pensati. A te, che mi hai fatto riscoprire una vita a colori (sì, quelli di un arcobaleno). Grazie per esserci, sempre, nonostante tutto.

Merci à Juliana, sans toi cette aventure n'aurait pas été la même.

Merci à Val, Estelle et Alan, vous êtes le rire dans mes jours gris à Dijon.

Merci à tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, sont dans ma vie et, par leur présence, sont une aide précieuse.

TABLES DES MATIÈRES

SERMENT D'HIPPOCRATE	7
DEDICACES ET REMERCIEMENTS	8
TABLES DES MATIÈRES	9
TABLES DES TABLEAUX	11
TABLE DES FIGURES	12
ABRÉVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
GENERALITES	16
1.1 DEFINITIONS DE QUELQUES CONCEPTS	16
1.2 EPIDEMIOLOGIE DE LA COVID-19	16
1.2.1 AGENT PATHOGENE.....	16
1.2.2 MODE DE TRANSMISSION.....	18
1.2.3 COVID-19 ET FACTEURS DE RISQUES.....	18
1.3 SIGNES	22
1.3.1 SIGNES CLINIQUES.....	22
1.3.2 SIGNES PARACLIQUES.....	24
1.3.3 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL TU PEUX ENLEVER CETTE PARTIE QUI N'EST PAS UTILE DANS CETTE ETUDE 26	
1.4 SEVERITE CLINIQUE	26
1.5 STRATEGIES THERAPEUTIQUES POUR LA PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE	27
MATERIEL ET METHODE	29
1.6 NATURE D'ETUDE.....	29
1.7 POPULATION D'ETUDE.....	29
1.8 CRITERE D'INCLUSION.....	29
1.9 CRITERE D'EXCLUSION.....	29
1.10 CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL.....	29
1.11 METHODE D'ECHANTILLONNAGE.....	29
1.12 TAILLE DE L'ECHANTILLON.....	29
1.13 VARIABLES ETUDIEES.....	30
1.14 STATISTIQUES.....	31
1.15 FLOW-CHART.....	32

RESULTATS	33
1.16 ANALYSE DESCRIPTIVE.....	33
1.17 CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES	33
1.17.1 AGE.....	33
1.17.2 SEXE.....	34
1.17.3 LOGEMENT MEDICO-SOCIAL.....	36
1.18 CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES PATIENTS	36
1.18.1 ANTECEDENTS MEDICAUX	36
1.18.2 SIGNES CLINIQUES	39
1.18.3 SCORE QSOFA.....	40
1.19 CARACTERISTIQUES PARACLINIQUES DES PATIENTS.....	41
1.19.1 DONNEES SCANOGRAPHIQUES	41
1.20 TRAITEMENT ANTICOAGULANT.....	42
1.21 COMPLICATIONS	43
1.22 EN ANALYSE MULTIVARIEE	44
<u>DISCUSSION.....</u>	46
<u>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</u>	50

TABLES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge. (N=331)	33
Tableau 2 : Répartition des patients selon l'âge et en fonction de l'état de la gravité (N=331)	34
Tableau 3 : Répartition des patients en fonction de sexe. (N=331)	35
Tableau 4 : Répartition des patients par sexe dans les deux groupes. (N=331)	35
Tableau 5 : Répartition des patients selon le logement médico-social et en fonction dans les deux groupes. (N=331)	36
Tableau 6 : Répartition des patients selon leurs antécédents dans les deux groupes. (N=331)	37
Tableau 7 : Répartition des patients selon les signes cliniques dans les deux groupes. (N=331)	39
Tableau 8 : Répartition des patients selon le qSOFA dans les deux groupes. (N=331)	40
Tableau 9 : Répartition des patients selon les données scanographiques dans les deux groupes. (N=331)	41
Tableau 10 : Répartition des patients selon les traitements anticoagulants et en fonction de l'état de la gravité. (N=331)	42
Tableau 11 : Répartition des patients selon les complications dans les deux groupes. (N=331)	43
Tableau 12 : Répartition des variables incluses dans le modèle de régression	44

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Lésions parenchymateuses à la tomодensitométrie thoracique	25
---	-----------

ABRÉVIATIONS

ACE-2 : Angiotensin-converting enzyme 2

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine aminotransférase

ANSM : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ARN : Acide ribonucléique

ASAT : Aspartate aminotransférase

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CRP : C-Réactive protéine

ECG : Electrocardiogramme

EP : Embolie pulmonaire

FR : Fréquence Respiratoire

HTA : Hypertension artérielle

IOT : Intubation oro-trachéale

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRA : Insuffisance rénale aigue

LDH : Lactate déshydrogénase

MERS-CoV : Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen Orient

ORa: Odds-Ratio ajustés

qSOFA: quick Sequential Organ Failure Assessment

SARS-CoV-2 : Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue

SRAS : Acute Respiratory Syndrome

SpO2 : Saturation pulsée en oxygène

TDR : Test de diagnostic rapide

TVP : Thrombose veineuse profonde

USI : Unité de soins intensifs

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VNI : Ventilation non invasive

Introduction

Les pandémies, comme autres catastrophes naturelles ont accompagné l'humanité tout au long de son histoire. Il y a eu plusieurs sortes de pandémies dont la peste noire, la peste Athènes, la peste Antonine, le choléra, la fièvre jaune, la grippe espagnole, la fièvre Ebola, la grippe asiatique, le SRAS sans oublier le VIH et maintenant la Covid-19 (1). En effet, « *en janvier 2020, partant de la chine touchée depuis décembre 2019, la maladie du Coronavirus (COVID-19) s'est propagée dans le monde entier* » (2) . Le SRAS-CoV-2, le pathogène en cause dans la Covid-19 est à l'origine de la plus grande maladie pandémique à laquelle l'humanité est confrontée depuis la pandémie de la grippe espagnole au début du XX^e siècle (3). Il s'agit d'une situation socio-sanitaire inédite que l'humanité est en train de traverser avec ses conséquences dans les tous secteurs d'activité humaine. Depuis le 31 décembre 2019 au mois d'avril 2021, le nombre de cas dépistés (conformément aux définitions de cas appliqués) s'élève à plus de 100 millions dont près de 3 millions décès enregistrés dans le monde entier (4). En Europe, on dénombre plus de 46 millions de personnes touchées par la maladie dont la France compte plus de 5 millions de cas dépistés tandis que l'Amérique reste le continent le plus touché avec plus de 58 millions de cas dépistés au mois d'avril 2021(4). Cette situation extrême a mis à rude épreuve le système sanitaire de ces pays avec une augmentation accrue des cas admis dans les services d'urgence et de réanimation. Par exemple, le nombre de malades atteints de covid-19 admis aux soins intensifs sont respectivement aux Etats Unis, en Espagne, en Allemagne et en France de 17 336, 4350, 3546, 3298 à la date du 12 avril 2021 (5). Une étude réalisée sur l'épidémiologie de la première vague épidémique en Angleterre, au Pays de Galles et en Irlande du Nord sur la covid-19 en soins intensifs a montré que la mortalité intra-hospitalière était de 42 % plus élevée que les autres pneumonies virales (24,7%) en soins intensifs (6). Une revue systématique, appuyée d'une méta-analyse en 2020 à partir des études réalisées en Chine, aux états unis, en Italie, au Singapour, en France, aux Pays-Bas et aux Royaume-Unis, a trouvé que le taux d'admission des patients en réanimation variait entre 3% et 100% avec une moyenne autour de 32%. La mortalité des patients atteints de Covid-19 dans les services de soins intensifs était de l'ordre de 39% mais elle peut atteindre 86% dans les situations les plus extrêmes (7).

Quels sont les facteurs démographiques pouvant justifier une telle sévérité de la maladie de Covid-19 ? Existe-t-il des situations pathologiques particulières pouvant expliquer la sévérité de la maladie liée au SRAS-CoV-2 chez certains patients hospitalisés ? Ce sont ces interrogations qui justifient l'intérêt de ce travail de recherche ayant pour but de rechercher les facteurs cliniques et démographiques accostés à la sévérité de la Covid-19.

Généralités

1.1 Définitions de quelques concepts

Virus : c'est un microorganisme acaryote. Il est incapable de se multiplier de manière indépendante, nécessitant une cellule hôte ou cellule obligatoire. Il est appelé parasite car il utilise les constituants de cette dernière pour se multiplier. On distingue les virus à ARN ou ADN. (8)

SARS-CoV-2 : c'est un virus à ARN. Il a une forme de couronne. Ce virus appartient à la lignée des coronavirus. (8)

Covid-19 : c'est une pathologie infectieuse due au virus SARS-CoV-2 et est à l'origine d'une pandémie. (8)

Facteur de risque : selon l'OMS, c'est un attribut, une caractéristique ou une exposition d'un sujet qui a augmenté l'éventualité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. (8)

1.2 Epidémiologie de la COVID-19

1.2.1 Agent pathogène

1.2.1.1 Structure

La nucléocapside du SARS-CoV-2 est en forme hélice, composée « de la protéine de capsid (N) » combinée à l'acide ribonucléique du virus et sauvegardée par un couvercle en phospholipide contenant « les glycoprotéines de surface (S, HE, M et E) ». La protéine S relie le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE-2) à la cellule hôte permettant ainsi sa pénétration. Cette protéine est constituée de 2 sous-unités : « S1 qui contient le domaine de liaison au récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire ». (9)

1.2.1.2 Génome

Le SARS-CoV-2 est un virus encapsulé à acide ribonucléique brin simple et à polarisation positive de 29,9 kb (10). Les 2/3 du génome encodent pour un grand gène (réplicase).

Elle va être traduite en 2 polyprotéines, ensuite dissociées en 16 protéines non structurales importantes à la duplication du virus (11). Le 1/3 qui reste encode pour les protéines structurales du virus dont « 4 glycoprotéines membranaires la protéine Spike (S), l'Hémagglutinine-Estérase (HE) et les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E)–ainsi que la protéine de capsid (N) ».

1.2.1.3 Réplication virale

Le virus entre à l'intérieur de la cellule par un récepteur de surface pour lequel il a une affinité, ensuite dérouté le mécanisme de biosynthèse pour dupliquer tous ses constituants dont son génome. C'est après la liaison entre la protéine S et la protéine ACE-2 que le coronavirus pénètre dans la cellule. (10) La protéine ACE-2 est une métalloprotéinase retrouvée dans plusieurs tissus. Il est prouvé que la protéine ACE-2 est retrouvée beaucoup plus sur les cellules des voies respiratoires (alvéolaires de type 2 et sur les cellules ciliées et caliciformes). Elle constitue éventuellement une bonne porte d'entrée pour le virus chez l'homme. L'ACE-2 est également exprimée considérablement sur l'épithélium de l'intestin, ce qui pourrait être à l'origine des manifestations digestives retrouvées chez les malades infectés par le SARS-CoV-2. Au niveau des cardiomyocytes et de l'endothélium vasculaires, on note également la présence de l'ACE-2, ce qui peut expliquer les complications cardiovasculaires chez les malades Covid-19. « Pour le SARS-CoV-1, une infection des cellules immunitaires, notamment des monocytes/macrophages et des cellules T, a été observée mais il n'est pas clair à ce jour si et dans quelle mesure le SARS-CoV-2 peut également infecter ces types de cellules ». (11)

Une fois, à l'intérieur de la cellule cible, le virus libère son acide ribonucléique génomique qui se réplique en double brins : « un brin de polarité positive qui sera encapsidé dans les virions et un brin de polarité négative qui sera utilisé pour fabriquer toutes les autres protéines virales ». Le virus se rassemble dans l'ergastoplasme et acheminé vers le plasmalemme via une vésicule de golgi où il bourgeonne. Les virions relâchés vont ensuite infecter de nouvelles cellules.

1.2.2 Mode de transmission

1.2.2.1 Gouttelettes

La transmission du coronavirus se fait en grande partie par le biais de gouttelettes respiratoires remplies de particules virales capables d'infecter par contact direct ou indirect. Les gouttelettes peuvent être éjectées à plusieurs mètres de distance mais ne perdurent pas dans l'air. Le virus peut survivre plus de 3 heures de temps après dispersion expérimentale dans l'air sous forme d'aérosol mais aucune étude n'a prouvé que le coronavirus peut être transmis par aérosols. Cependant, le virus peut vivre pendant des jours sur des surfaces inertes (12).

1.2.2.2 Autres voies de transmission

L'acide ribonucléique du SARS-CoV-2 a été également retrouvé dans les excréments humains et le sang des malades atteints de la Covid-19 (13). Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des excréments humains (14), le SARS-CoV-2 ne se transmet pas par voie oro-fécale malgré sa capacité à infecter les cellules de l'intestin chez l'homme (15).

De même, la transmission verticale de la Covid-19 de la mère à l'enfant au cours de la grossesse n'a pas encore été prouvée malgré les rares cas suspects rapportés. (16) Enfin, la mise en évidence de l'acide ribonucléique de la Covid-19 dans les urines reste à ce jour très peu décrite (17).

1.2.3 COVID-19 et Facteurs de risques

Le virus SARS-CoV-2 infecte des personnes de tous âges. Mais les sujets ayant au moins la soixantaine présentant diverses comorbidités sont beaucoup plus exposés à l'infection par le virus SARS-CoV-2.

1.2.3.1 COVID- 19 et diabète

Les personnes atteintes de diabète, par exemple, sont plus sujettes aux infections parce que leurs cellules phagocytaires sont affaiblies, et les niveaux élevés de récepteurs ACE-2 trouvés chez ces patients peuvent augmenter leur risque d'infection par le SARS-CoV-2. Les sujets atteints de diabète ont également un taux élevé de furine qui est une protéine de membrane jouant un rôle dans l'activation d' l'ACE-2, laquelle est nécessaire à l'entrée du Coronavirus à l'intérieur de la cellule hôte. Les données émergentes suggèrent que 11 à 58% des malades atteints de la Covid-19 ont le diabète et que le taux de mortalité est de 8%. Enfin, le risque d'admission en soins intensifs chez les personnes diabétiques atteintes de la Covid-19 est supérieur de 14,2% à celui des personnes non diabétiques. (18)

1.2.3.2 COVID-19 et obésité

L'obésité avec un Indice de Masse Corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² est associée à une diminution de la saturation en oxygène du sang, ce qui altère la ventilation pulmonaire. En outre, l'un des aspects de l'obésité est la possibilité d'un état inflammatoire caractérisé par une sécrétion anormale de cytokines et d'adipokines, entraînant une altération de la libération d'interféron lors de l'activation de la réponse immunitaire. Dans les premiers rapports sur la Covid-19 compilés par la Chine, l'Italie et les États-Unis, l'obésité n'était pas identifiée comme un facteur de risque pour le développement de la maladie (19). Cependant, une étude réalisée au CHU de Lille met en évidence que la nécessité d'une ventilation mécanique chez une cohorte de 124 patients ayant une infection à SARS-CoV-2 était en lien avec un IMC > 35 indépendamment des autres comorbidités. (20)

1.2.3.3 COVID-19 et Bronchopneumopathie chronique obstructive /Asthme

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) entraîne une altération de l'immunité, une production continue de mucus et des dommages structurels conduisant à une saturation réduite en oxygène. Une expression accrue des récepteurs ACE-2 est observée dans la BPCO, ce qui justifierait la relation entre la BPCO et les infections à Covid-19. La BPCO a été observée chez 50 à 52,3 % des patients admis en soins intensifs, entraînant une mortalité élevée en raison de la production accrue de mucus et de l'obstruction des voies respiratoires (21).

Les personnes asthmatiques sont plus sujettes à développer des infections virales, elles ont une réponse immunitaire innée antivirale retardée et une sécrétion réduite d'interférons, ce qui les rend plus susceptibles de développer des complications graves. L'asthme pourrait être un facteur de risque important, mais jusqu'à présent, il n'y a pas d'association directe entre l'asthme, les allergies alimentaires, la dermatite atopique, la rhinite allergique et la Covid-19. En revanche, les fumeurs asthmatiques, en particulier les patients de plus de 75 ans, ont un risque accru de développer la forme grave de la maladie (22).

1.2.3.4 COVID-19 et hypertension artérielle

Une hypertension artérielle non contrôlée est associée à l'infection par la Covid-19 et à un taux de mortalité élevé. Les ACE-inhibiteurs et les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine sont souvent utilisés chez les patients souffrant d'hypertension. Lorsque ces médicaments sont utilisés en grande quantité, ils régulent de manière excessive l'expression des récepteurs de l'ACE-2, ce qui entraîne une sensibilité accrue à l'infection par le SARS-CoV-2. L'expression accrue des récepteurs ACE-2 dans les poumons rend les individus plus vulnérables aux infections et augmente le risque de développer des lésions pulmonaires graves et une insuffisance respiratoire. Plusieurs études expérimentales suggérant que l'ACE-2 est un agent anti-inflammatoire qui peut protéger contre les lésions pulmonaires, les lésions rénales et le syndrome de détresse respiratoire, qui sont des complications graves de l'infection à Covid-19. On ne sait toujours pas si l'utilisation d'ACE-inhibiteurs et de bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine-2 est nuisible ou bénéfique dans la Covid-19, mais elle reste recommandée car elle est nécessaire pour maintenir une pression artérielle normale (23).

1.2.3.5 COVID-19 et pathologies cardiovasculaires

Pour ce qui concerne les pathologies cardiovasculaires, leur lien avec la Covid-19 a été largement identifiée, en particulier chez les malades souffrant des formes sévères. Une étude menée à Wuhan sur 191 malades Covid-19 a révélé que 6,8 % de ceux qui souffraient d'une maladie cardiovasculaire n'ont pas survécu, tandis qu'une autre étude sur 214 patients a révélé que 17 % des malades qui n'ont pas survécu à la Covid-19 souffraient d'une maladie cardiovasculaire. La corrélation entre les deux maladies n'est

pas tout à fait claire, mais il est vrai que les patients atteints de pathologies cardiovasculaires ont un système immunitaire déficient. La présence de récepteurs ACE-2 sur les cellules myocardiques suggère l'implication potentielle du système cardiovasculaire dans l'infection par le SARS-CoV-2 (24). Les malades atteints de pathologies cardiovasculaires ont un grand risque de faire un syndrome coronarien aigu. En outre, l'augmentation du taux d'inflammation et la libération de cytokines favorisent l'athérosclérose et l'instabilité hémodynamique, conduisant à l'ischémie (25).

1.2.3.6 COVID-19 et atteinte hépatique

Des lésions hépatiques et des altérations de la biochimie du foie ont également été signalées dans les infections à Covid-19, ce qui implique une relation entre la sécrétion anormale d'enzymes hépatiques et les infections à coronavirus. Parmi les cas de Covid-19 (26), pas moins de 43,4 % présentaient une sécrétion anormale d'aspartate aminotransférase (ASAT), d'alanine aminotransférase (ALAT) et de lactate déshydrogénase (LDH), mais aucune insuffisance hépatique n'a été observée. Une autre étude portant sur 205 patients a montré qu'environ 29 % des patients atteints de Covid-19 présentaient des lésions hépatiques et développaient des complications graves au cours des derniers stades de l'infection. Habituellement, les taux d'enzymes hépatiques reviennent à la normale sans morbidité hépatique significative, mais le stress psychologique, la réponse inflammatoire systémique, la toxicité des médicaments et une maladie hépatique antérieure peuvent être à l'origine des graves lésions hépatiques qui surviennent chez certains patients atteints de la Covid-19 (26).

1.2.3.7 COVID-19 et cancer

Les malades ayant une tumeur maligne, quelle qu'elle soit, ont un grand risque d'être infectés par le SARS-CoV-2 en raison d'une faible réponse immunitaire (27). Il a été constaté que 58,3 % des patients atteints de la Covid-19 avaient un cancer du poumon et que 41,7 % d'entre eux recevaient une immunothérapie, une chimiothérapie ou une radiothérapie. Cependant, aucun de ces patients n'a eu besoin de soins intensifs pendant leur séjour à l'hôpital. Parmi les cas de Covid-19, la mortalité des patients atteints de cancer était de 2 % (28).

1.2.3.8 COVID-19 et Virus de l'Immunodéficience Humaine

On a initialement supposé que les personnes infectées par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) avaient un risque élevé de développer la maladie Covid-19 car leur système immunitaire était déjà largement compromis. En réalité, aucune corrélation n'a été observée entre la présence de l'infection à VIH et l'infection par le SARS-CoV-2. Une hypothèse était que les médicaments antirétroviraux avaient également une activité puissante contre le SARS-CoV-2 (29).

1.2.3.9 COVID-19 et atteinte rénale

Le virus SARS-CoV-2 affecte les reins en provoquant des lésions cellulaires directes observées dans 3 à 9 % des cas. En outre, plusieurs études trouvent les mêmes résultats (30–32). L'étude de Cheng et al montre que 26,7% des patients développent une hématurie, 34% une albuminurie et 63% une protéinurie. Les patients souffrant de maladies rénales sont plus susceptibles de souffrir d'une infection à Covid-19 en raison de l'expression accrue de l'ACE-2 (33).

1.3 Signes

1.3.1 Signes cliniques

L'incubation est variable de 0 à 2 semaines. Selon l'OMS, 80% des patients sont asymptomatiques ou développent des symptômes mineurs (34). La proportion de sujets asymptomatiques est variable selon les auteurs allant de 5 à 75% (35,36). En cas de maladie symptomatique, l'atteinte est multi systémique.

1.3.1.1 Manifestations générales

L'hyperthermie est présente chez 77 % à 98 % des malades, ne représentant pas forcément le premier symptôme mais peut précéder la toux. Le malade peut présenter également une asthénie et une anorexie. (37)

1.3.1.2 Manifestations respiratoires

Elles sont dominées par la toux et la dyspnée. La toux peut être sèche ou productive avec des expectorations hémoptoïques dans les cas sévères. Au début, il peut s'agir d'une simple gêne laryngée. L'intensité de la dyspnée est variable et peut aboutir au Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) qui fait la gravité de l'affection. (38)

1.3.1.3 Manifestations cardiovasculaires

Elles sont représentées par les atteintes vasculaires surtout les évènements thromboemboliques en particulier l'embolie pulmonaire qui constitue la principale complication observée et qui fait toute la gravité de la maladie. Les thromboses veineuses sont parfois objectivées. (39)

Au niveau cardiaque, l'infection est responsable d'atteinte myocardique notamment les syndromes coronariens aigus, les arythmies et les myocardites aiguës. (39)

1.3.1.4 Manifestations ORL

Elles sont constituées par une hyposmie (perte partielle de l'odorat) ou une anosmie (perte totale de l'odorat), qui constituent des symptômes pathognomoniques de la maladie de la Covid-19. Les troubles du goût (dysgueusie ou agueusie) peuvent être observés aussi. Ces symptômes surviennent le plus souvent de façon brutale et sont plus fréquentes chez les femmes. La rhinorrhée, la dysphagie et l'odynophagie sont moins fréquentes. (40)

1.3.1.5 Manifestations neurologiques

Il s'agit des céphalées, vertiges et myalgies.(41,42) En termes de pathologie, des cas d'accidents vasculaires cérébraux, d'encéphalopathies hémorragiques nécrosantes et des crises d'épilepsie ont été retrouvés. Deux cas de méningo-encéphalite avec mise en évidence du SARS- Cov-2 dans le liquide cérébro-spinal ont été rapportés. (43)

1.3.1.6 Manifestations rénales

L'insuffisance rénale aiguë qui constitue un facteur de mortalité indépendante a été rapportée chez 5 à 20 % des sujets atteints de Covid-19 (44). Les autres manifestations sont l'hématurie ou la protéinurie. (33,45)

1.3.1.7 Autres manifestations

Il s'agit de manifestations :

- **Digestives** : elles sont marquées par l'anorexie, la diarrhée, les nausées et vomissements et ou des douleurs abdominales. Ces signes sont fréquemment retrouvés chez les sujets âgés. (46) **Cutanées** : elles peuvent être vasculaires (macules violacées, livedo, engelure, angiome) et ou inflammatoires (érythème, vésicule, urticaire).(47,48) Un syndrome de Kawasaki a été récemment signalé aussi (49).
- **Oculaires** : ce sont les conjonctivites et kérato-conjonctivites souvent associées aux formes graves de la Covid-19. (50) De rares cas de rétinite ont également été retrouvés à la topographie à cohérence optique. (51)

1.3.2 Signes paracliniques

1.3.2.1 Signes scanographiques typiques

➤ **L'opacité en verre dépoli** est une « zone de parenchyme pulmonaire dont la densité est augmentée, sans pour autant effacer les vaisseaux pulmonaires » (40), les scissures, les bronches et toute structure pathologique adjacente (41). Elle peut avoir un aspect en plage ou nodulaire, une topographie globale sous pleurale, centrale ou mixte. La prédominance de la lésion peut être basale ou postérieure. (42)

On peut observer au sein de cette opacité un(e) :

- Dilatation vasculaire : qui est un élargissement de petits vaisseaux autour et à l'intérieur de l'opacité en verre dépoli (43,44).
- Signe du halo inversé : encore appelé signe de l'atoll, c'est une opacité focale en verre dépoli entourée d'un cercle plus ou moins complet de condensation.
- Signe du halo : hyperdensité en verre dépoli entourant un nodule ou une masse (45).

➤ **Condensation** : « c'est l'augmentation systématisée de la densité pulmonaire effaçant les vaisseaux pulmonaires » (46). Elle peut avoir aussi un aspect en plage ou nodulaire, une topographie globale qui peut être sous pleurale (41), centrale ou mixte. La prédominance de la lésion peut être basale ou postérieure.

➤ **Crazy paving** (Pavage fou n français) : ce sont des lignes non septales intralobulaires et des septa interlobulaires épaissis superposés à du verre dépoli ressemblant à des pavés irréguliers. Ces lésions sont dites en carte géographique. (47)

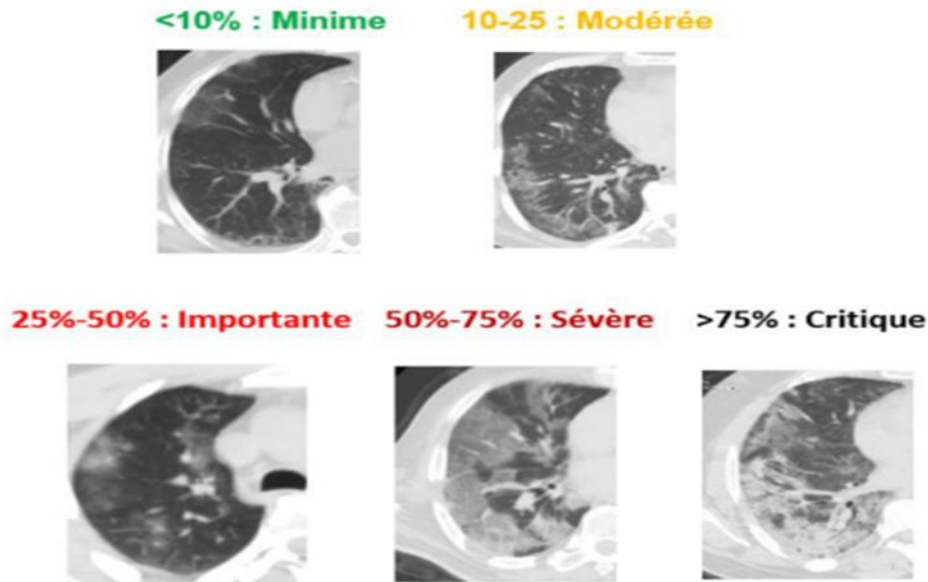


Figure 1 : Lésions parenchymateuses à la tomographie thoracique

1.3.2.2 Diagnostic biologique

1.3.2.2.1 Tests antigéniques (TDR)

Les TDR détectent les protéines spécifiques du SARS-CoV-2 et sont réalisables sur des prélèvements du nasopharynx et des voies respiratoires basses. Ils permettent de faire un diagnostic rapide dès la phase aiguë. Avec une sensibilité allant de 0 à 90% et une spécificité supérieure à 97%, ces tests antigéniques ne sont à ce jour pas conseillés en pratique clinique dans le cadre de la Covid-19, comme l'a souligné l'OMS dans sa position du 8 avril 2020. (48)

1.3.2.2.2 Tests sérologiques

Ils ont pour but de permettre la mise en évidence des anticorps (Ac) spécifiques (immunoglobulines : Ig) fabriqués par l'organisme et orientés contre le SARS-CoV-2. Ces tests sont réalisables sur des échantillons de sang et pourraient être utilisés pour mettre en évidence les malades qui ont développé une immunité contre le SARS-CoV-2, qu'ils

aient été asymptomatiques ou pas. Ils nécessitent des matériels et techniques spécifiques. (49)

1.3.2.2.3 RT-PCR

Il s'agit d'une technique de biologie moléculaire qui permet la détection qualitative de l'ARN viral. (50) C'est actuellement la technique de référence pour le diagnostic de l'infection par la Covid-19 en raison de sa bonne spécificité (100%). (51)

1.3.3 Diagnostic différentiel Tu peux enlever cette partie qui n'est pas utile dans cette étude

Les diagnostics différentiels les plus fréquents sont :

- Les pneumonies aiguës infectieuses
- Les bronchites et bronchiolites
- Les pneumonies aiguës non infectieuses : la pneumonie organisée, la pneumopathie d'hypersensibilité, la pneumonie aiguë à éosinophiles, la pneumopathie médicamenteuse et les hémorragies alvéolaires.
- La décompensation ou l'exacerbation de pneumopathie chroniques : la BPCO, l'asthme, les bronchectasies, la mucoviscidose, la sarcoïdose et les fibroses pulmonaires.
- Les causes cardio-vasculaires : l'embolie pulmonaire, l'œdème aigu du poumon, l'hypertension artérielle pulmonaire et les épanchements péricardiques. (52)

1.4 Sévérité clinique

On distingue les cas simples, modérés et graves (grade I, grade II, grade III-a et grade II - b).

- **Simple** : cas stables aux plans respiratoires et hémodynamiques sans comorbidités.
- **Modérés** : cas stables aux plans respiratoires et hémodynamiques avec comorbidités.
- **Gravité** :
 - ❖ **Grade I** : cas simples et ou modérés avec détresse respiratoire dont la prise en charge nécessite l'utilisation d'une oxygénothérapie au concentrateur d'oxygène ou avec des lunettes d'oxygène.

- ❖ **Grade II** : Grade I avec nécessité d'une oxygénothérapie au masque à haute concentration.
- ❖ **Grade III-a** : Grade II avec ventilation non invasive à pression positive continue.
- ❖ **Grade III-b** : Grade II avec nécessité d'une intubation oro-trachéale puis ventilation mécanique. (20,53)

1.5 Stratégies thérapeutiques pour la prise en charge de la maladie

Dans la phase initiale d'expansion de la maladie Covid-19, comme aucun vaccin n'était disponible, la prise en charge était exclusivement symptomatique (20).

Pour les cas légers avec des niveaux de saturation en oxygène d'94%-97%, l'oxygénothérapie est fournie par des lunettes nasales, un masque facial simple et un masque Venturi. L'oxygénothérapie est débutée dès l'arrivée du patient aux urgences et est administrée en fonction de la gravité de la situation. Pour les malades ayant une saturation périphérique en oxygène (SpO_2) inférieure à 94%, et souffrant d'une bronchopneumopathie chronique obstructive, une Fréquence Respiratoire (FR) > 30/min ou d'une dyspnée persistante, l'oxygène doit être administré via un masque Venturi à 40% afin de garantir un niveau plus élevé d'apport fixe d'oxygène.

Les cas légers, en plus de l'oxygénothérapie, peuvent être pris en charge à l'aide d'antipyrétiques tels que le paracétamol pour la fièvre et la douleur. Les patients dont la SpO_2 est comprise entre 90 et 94 % doivent être isolés pour tenter de limiter la transmission du virus, leurs antécédents médicaux doivent être connus et leurs comorbidités évaluées. Une surveillance étroite des signes vitaux et de la saturation en oxygène ainsi qu'un hémocrite complet, un électrocardiogramme (ECG) et une radiographie pulmonaire doivent également être effectués. L'oxygénothérapie nasale à haut débit est utilisée lorsqu'une $SpO_2 > 92\%$ ne peut pas être maintenue et qu'il n'y a pas d'amélioration de la dyspnée avec l'oxygénothérapie standard utilisant un masque facial. Le débit d'oxygène avec ce type de thérapie est d'environ 30-40 L/min (mais il peut être augmenté jusqu'à 60L en cas de besoin) et doit être ajusté en permanence en fonction de la réponse clinique du patient.

Pour les patients chez qui aucune amélioration n'est observée après une heure avec un débit > 50 L/min, il est recommandé de passer à une ventilation mécanique non invasive (20).

Le patient doit être surveillé pour détecter les signes d'instabilité hémodynamique et d'augmentation de la demande en oxygène. L'insuffisance respiratoire hypoxémique due au syndrome de détresse respiratoire nécessite généralement une ventilation mécanique. Ce qui a été constaté, c'est que l'oxygène nasal à haut débit, comparé à l'oxygénothérapie standard, réduit la nécessité d'une intubation oro-trachéale. (54)

Les antibiotiques ne sont pas recommandés dans les pneumonies virales, mais dans ce cas, ils sont essentiels pour prévenir les infections bactériennes secondaires et la septicémie (55). Les macrolides comme l'azithromycine sont très efficaces pour prévenir les infections pulmonaires et ont un effet anti-inflammatoire important sur les voies respiratoires (55).

Les corticostéroïdes ont été réservés pour le traitement potentiel du SDRA vu leur rôle dans la diminution de l'inflammation et de la fibrose, et restent la seule intervention pharmacologique capable de réduire la morbidité et la mortalité chez les malades nécessitant une ventilation artificielle. Leur efficacité a été démontrée surtout chez les malades nécessitant une corticothérapie de courte durée (54).

Le Remdesivir est un analogue nucléotidique pro-pharmaceutique de l'adénosine qui est métabolisé dans les cellules hôtes en nucléoside triphosphate et agit comme un analogue de l'ATP, entrant en compétition avec le substrat naturel et bloquant la réplication de l'ARN viral (29). Il est recommandé chez les patients recevant une oxygénothérapie standard (56).

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie aux récepteurs de l'interleukine 6 (IL-6) et inhibe les signaux médiés par l'IL-6, empêchant ainsi les processus d'activation de la cascade pro-inflammatoire. En ciblant les cytokines, le traitement par Tocilizumab peut retarder les lésions pulmonaires chez les patients atteints d'une infection par le SARS-CoV-2 (57).

La glycoprotéine de pointe du SARS-CoV-2 est la cible moléculaire de la plupart des vaccins actuellement utilisés et en cours de développement (58). À ce jour, dix-neuf vaccins ont été homologués, dont Pfizer-BioNTech, Moderna, CoviVac, Sputnik V de l'Institut de recherche Gamaleya, Oxford-AstraZeneca et Johnson & Johnson. Il y a 307 vaccins en cours d'essais cliniques, dont 25 sont en phase III. (59)

Matériel et Méthode

1.6 Nature d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique réalisée au CHU de Dijon sur une période allant d'octobre 2020 à janvier 2021.

1.7 Population d'étude

Notre population d'étude était constituée par les patients admis aux urgences adulte du CHU de Dijon sur la période allant d'octobre 2020 à janvier 2021.

1.8 Critère d'inclusion

Tous les patients ayant une RT-PCR positive aux urgences ont été inclus.

1.9 Critère d'exclusion

Patients perdus de vue durant la période d'étude. Ainsi un patient perdu de vue a été exclu.

1.10 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était l'existence d'une sévérité de la COVID-19 déterminée par la présence d'au moins un critère parmi le recours à un support ventilatoire (VNI, IOT, Optiflow), l'admission en réanimation ou le décès. L'objectif de l'étude était de retrouver une corrélation entre la sévérité et des données cliniques, sociologiques et démographiques.

1.11 Méthode d'échantillonnage

Il s'agit d'un recrutement exhaustif ayant pris en compte tous les patients ayant rempli les critères d'inclusion.

1.12 Taille de l'échantillon

Après application des critères d'inclusion et d'exclusion, 331 patients ont été inclus dans notre étude.

1.13 Variables étudiées

Les variables étudiées étaient :

✓ Caractéristiques démographiques

- Age
- Sexe

✓ Les antécédents

- HTA
- Diabète
- Obésité
- Immunodépression
- Cancer
- Pathologie pulmonaire chronique
- Trouble cognitif

✓ Les données cliniques des patients

- Le début des symptômes
- Les symptômes (fièvre, toux, dyspnée, diarrhée, confusion)
- Les constantes (FC, FR, PAS, PAD, Spo2)
- Quick Sequential Organ Failure Assessment (qSOFA)

✓ Les données paracliniques

- Créatinine
- Fibrinogène
- D-dimères
- PaO₂
- O₂ L/min GDS
- Cytolyse hépatique
- NT-proBNP
- CRP
- Présence de lésions de COVID au scanner et leur étendue

✓ Traitement

- Supplémentation en oxygène en L/min
- Ventilation mécanique non invasive /Optiflow
- Anticoagulant

✓ Les complications

- Décompensation cardiaque
- Evènement emboligène

✓ L'évolution

- Décès
- Guérison
- Aggravation avec admission en Réanimation

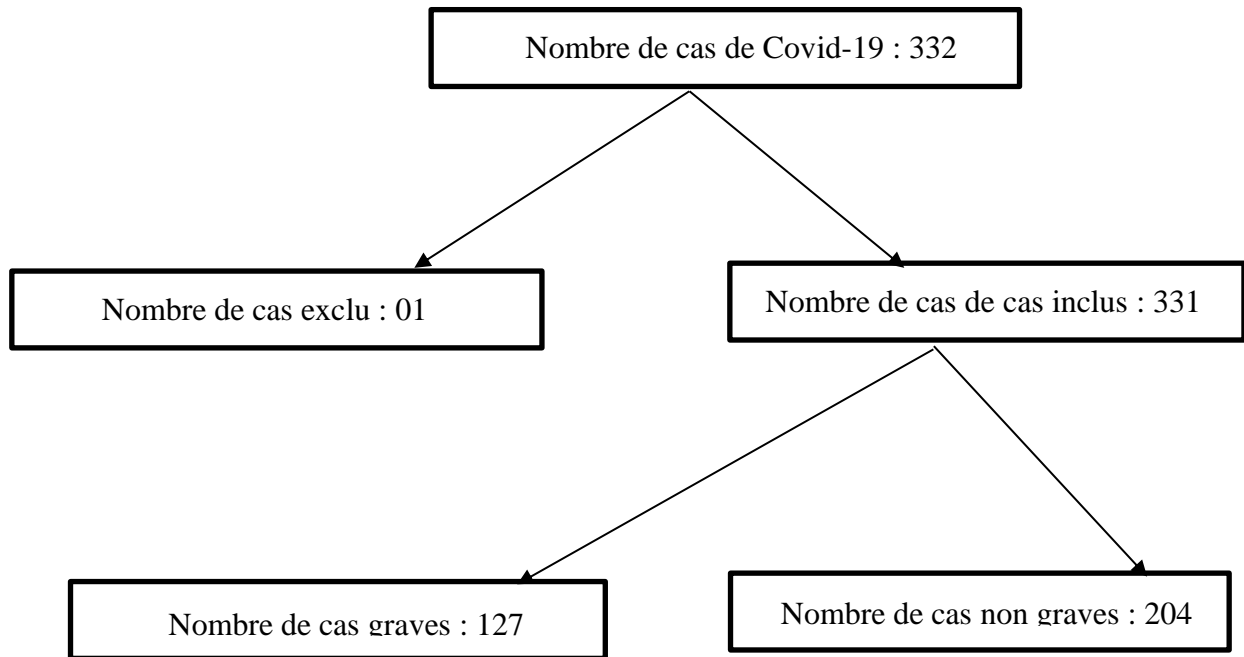
1.14 Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel pvalue.io (Medistica©, France, Paris). Les données quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart-type. Les données qualitatives ont été exprimées en nombre et pourcentage. Le test de Chi² de Pearson et celui de Fischer a été réalisé pour chaque variable qualitative et le test de Student pour les variables quantitatives. Une variable a été retenue pour la construction du modèle multivarié par régression logistique conditionnelle lorsque le degré de signification p-value a été inférieur à 0,05.

La colinéarité a été testée entre les variables explicatives retenues après analyse univariée afin d'éliminer celles qui étaient corrélées entre elles (facteurs de confusion). En cas de corrélation, nous avons conservé qu'une de ces variables corrélées pour la suite de la modélisation, en choisissant celle dont la p-value était la plus significative.

Un modèle de régression logistique conditionnelle a été réalisé pour rechercher les facteurs associés à la sévérité du Covid-19. Les variables explicatives sélectionnées après recherche de colinéarité ont été intégrées dans un modèle multivarié pas à pas descendant. Le seuil de signification statistique a été fixé à 0,05. A chaque pas, un test du rapport de vraisemblance a été effectué. La hiérarchisation des variables explicatives a été faite en fonction de la valeur des Odds-Ratio ajustés ($OR_{ajustés}$) et de leur intervalle de confiance à 95% (IC95%).

1.15 Flow-chart



Résultats

1.16 Analyse descriptive

Au terme de notre étude, 331 sujets au total ont été recrutés dans la cohorte. Parmi ces patients, 204 (61,6%) patients étaient des cas non graves et 127 (38,3%) étaient des cas graves.

1.17 Caractéristiques sociodémographiques

1.17.1 Age

La moyenne d'âge était de $73,47 \pm 16,77$ ans chez les 331 patients. La classe d'âge la plus représentative était ceux qui sont âgés de 70 ans et plus avec une proportion de 65,8 %. Le tableau 1 suivant montre la répartition des sujets en fonction de leurs âges.

Tableau 1 : Répartition des patients selon l'âge. (N=331)

	Effectifs	Pourcentage (%)
Age		
< 50	36	10,88
[50 ; 60[28	8,46
[60 ; 70[49	14,80
≥ 70	218	65,86

Lorsque nous procédons à la répartition selon l'âge dans chaque groupe, la classe la plus représentée était toujours celle de 70 ans et plus.

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'âge et en fonction de l'état de la gravité (N=331)

	Non grave		Grave		RP	IC 95%	P
	N	p (%)	N	p(%)			
Age							0,015
< 50	31	15,2	5	3,94	1	-	
[50 ; 60[17	8,33	11	8,66	0,35	0,13-0,90	
[60 ; 70[30	14,71	19	14,96	0,35	0,14-0,96	
≥ 70	126	61,76	92	72,44	0,33	0,14-0,76	

1.17.2 Sexe

Parmi les 331 patients inclus dans l'étude, 43,80% étaient de sexe féminin et 56,2% étaient de sexe masculin. La sex-ratio est de 1,28 avec une prédominance masculine. Le tableau 3 montre la répartition des patients en fonction de sexe.

Tableau 3 : Répartition des patients en fonction de sexe. (N=331)

	Effectifs	Pourcentage (%)
Féminin	145	43,80
Masculin	186	56,2
Total	331	100,00

Lorsque nous procédons à la répartition selon le sexe dans chaque groupe, la prédominance était masculine dans le groupe des cas graves. Le tableau 4 présente la répartition selon le sexe en fonction de l'état de la gravité.

Tableau 4 : Répartition des patients par sexe dans les deux groupes. (N=331)

	Non grave		Grave		RP	IC 95%	P
	n	p(%)	n	p(%)			
Sexe							0,003
Féminin	102	50	43	33,86	1	-	
Masculin	102	50	84	66,14	0,65	0,48-0,87	

1.17.3 Logement médico-social

Dans les deux groupes, la majorité des patients ne vivaient pas dans les logements médico-sociaux soit respectivement 84,80 % et 77,17 %. Le tableau 5 montre la répartition des patients selon le logement médico-social et en fonction de l'état de la gravité ou non.

Tableau 5 : Répartition des patients selon le logement médico-social et en fonction dans les deux groupes. (N=331)

	Non grave		Grave	
	N	p(%)	n	p(%)
Logement social				
Non	173	84,80	98	77,17
Oui	31	15,2	29	22,83

1.18 Caractéristiques cliniques des patients

1.18.1 Antécédents médicaux

Dans l'échantillon ayant fait objet de cette étude, les sujets hypertendus étaient plus représentés (44,71%) suivis ceux diabétiques (33,53%). Lorsque nous procédons à la répartition selon l'état de la gravité, ces deux comorbidités étaient toujours

prédominantes. Le tableau 6 montre la répartition des sujets selon leurs antécédents médicaux.

Tableau 6 : Répartition des patients selon leurs antécédents dans les deux groupes. (N=331)

	Non grave		Grave		RP	IC 95%	p
	N	p(%)	N	p(%)			
HTA							0,028
Non	103	50,49	80	62,99	1		
Oui	101	49,51	47	37,01	0,73	0,54-0,97	
Diabète							0,726
Non	134	65,69	86	67,72	1	-	
Oui	70	34,31	41	32,38	1,05	0,78-1,41	
Obésité							0,025
Non	106	78,43	112	88,19	1	-	
Oui	44	21,57	15	11,81	1,16	1,01-2,55	
Immunodépression							

							0,804
Non	197	96,57	122	96,06	1	-	
Oui	7	3,43	5	3,94	1,08	1,04-1,32	
Pathologie pulmonaire							0,063
Chronique							
Non	175	85,78	99	77,95	1	-	
Oui	29	14,22	28	28	1,10	0,95-1,25	
Trouble cognitif							0,678
Non	161	78,92	89	70,08	1	-	
Oui	43	21,08	38	38	1,01	0,89-1,12	
Cancer actif ou rémission							0,814
Non	194	95,09	113	88,98	1	-	
Oui	10	4,91	14	11,02	0,89	0,75-0,96	
ATCD							0,715
Thromboembolique							
Non	178	87,25	118	92,91	1	-	
Oui	26	12,75	9	7,09	1,03	0,96-1,20	

1.18.2 Signes cliniques

Les symptômes dominants étaient la dyspnée, la fièvre et la toux avec respectivement des proportions de 68,5%, 51,6% et 41,9%. Le tableau 7 montre la répartition des patients selon leurs signes cliniques.

Tableau 7 : Répartition des patients selon les signes cliniques dans les deux groupes. (N=331)

	Non grave		Grave		RP	IC 95%	P
	N	p(%)	n	p(%)			
Fièvre							0,001
Non	113	55,39	47	37,01	1	-	
Oui	91	44,61	80	62,99	1,63	1,22-2,18	
Toux							0,96
Non	118	57,84	74	58,27	1	-	
Oui	86	42,16	53	41,73	0,99	0,75-1,31	
Dyspnée							0,000
Non	87	42,65	17	13,39	1	-	
Oui	117	57,35	110	86,61	2,99	1,89-4,71	
Confusion							0,012
Non	181	88,72	100	78,74	1	-	
Oui	23	11,28	27	21,26	1,52	1,12-1,32	
Hémoptysie							0,73
Non	203	99,51	126	99,21	1	-	
Oui	1	0,49	1	0,79	1,30	0,32-5,27	
Diarrhée							

Non	164	80,39	105	82,03	1	-	0,71
Oui	40	19,61	22	17,97	0,91	0,63-1,32	

1.18.3 Score qSOFA

Il prend en compte l'état de conscience, la fréquence respiratoire, la pression artérielle systolique. Un qSOFA de 0 à 1 point indique que le risque de mortalité hospitalière n'est pas élevé, alors qu'un qSOFA de 2 à 3 points indique un risque élevé de mortalité hospitalière lors d'une suspicion d'un sepsis.

Dans l'étude, 11,4% des patients avait un qSOFA ≥ 2 donc présentait une défaillance organique sévère et un risque élevé de mortalité hospitalière. Le tableau 8 montre la répartition des patients selon le qSOFA.

Tableau 8 : Répartition des patients selon le qSOFA dans les deux groupes. (N=331)

	Non grave		Grave		RP	IC 95%	P
	n	p(%)	n	p(%)			
qSOFA							0,0000
≤ 1	188	92,16	105	82,68	1	-	
≥ 2	16	7,84	22	17,32	1,62	1,18-2,21	

1.19 Caractéristiques paracliniques des patients

1.19.1 Données scanographiques

Sur les 331 patients, 197 avaient fait le scanner thoracique soit 59,5% des patients. L'étendue des lésions scanographiques du Covid-19 étaient exprimée en pourcentage. Lésion minime (<10%), modérée (10-25%), importante (25-50%), sévère (50-75%), critique (>75%). Le tableau 9 montre des patients selon les données scanographiques.

Tableau 9 : Répartition des patients selon les données scanographiques dans les deux groupes. (N=331)

	Non grave		Grave	
	n	p(%)	n	p(%)
Scanner				
Non	97	47,55	37	29,13
Oui	107	52,45	90	70,87
Atteinte au scanner				
Minime	23	21,49	13	14,44
Modérée	34	31,77	11	12,22
Importante	25	23,36	31	34,45
Severe	12	11,21	25	27,78
Critique	1	0,96	2	2,22
Autre*	12	11,21	8	8,89

* : Non évocateur + non quantifié ou degré d'atteinte non défini+ non typique

1.20 Traitement anticoagulant

Tableau 10 : Répartition des patients selon les traitements anticoagulants et en fonction de l'état de la gravité. (N=331)

	Non grave		Grave		OR	IC 95%	P
	N	p(%)	n	p(%)			
Anticoagulant préventif							0,07
Non	201	98,53	121	95,28	1	-	
Oui	3	1,47	6	4,72	1,77	1,09-2,88	
Anticoagulant curatif							0,52
Non	154	75,49	92	72,44	1	-	
Oui	50	24,51	35	27,52	1,05	0,81-1,49	

1.21 Complications

Deux types de complication ont été recueillies que sont la décompensation cardiaque et les évènements emboligène. Le tableau 11 montre la répartition des patients selon les complications

s et en fonction de l'état de la gravité.

Tableau 11 : Répartition des patients selon les complications dans les deux groupes. (N=331)

	Non grave		Grave		RP	IC 95%	P
	N	p(%)	N	p(%)			
Décompensation cardiaque							0,008
Non	188	92,16	105	82,68	1	-	
Oui	16	7,84	22	17,32	1,6 2	1,18-1,49	
Evènement emboligène							0,016
Non	201	98,53	119	93,70	1	-	
Oui	3	1,47	8	6,30	1,7 7	1,09-2,88	

1.22 En analyse multivariée

Tableau 12 : Répartition des variables incluses dans le modèle de régression

Facteur de risque	ORa	IC 95%	p
<hr/>			
Age			
[50-60[1,027	1,01-1,04	0,017
[60-70[2,03	1,34-3,01	0,007
≥ 70	6,04	4,37-10,68	0,0002
Sexe	2,05	1,29-3,39	0,003
Obésité	0,55	0,28-1,06	0,077
HTA	2,55	1,34-3,91	0,019
Fièvre	1,69	0,92-3,09	0,088
Dyspnée	3,54	1,84-6,79	0,000
Confusion	2,25	1,14-4,45	0,059
qSOFA ≥ 2	1,87	1,14-3,07	0,013

Décompensation cardiaque	1,76	0,84-3,68	0,127
Evènement emboligène	3,67	0,89-15,06	0,070

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 % ; ORa : Odds ratio ajusté.

Discussion

Le taux de mortalité dans notre étude est de 23,2% et les patients décédés sont considérés comme des cas graves. Ce taux est supérieur à celui rapporté par Wu et al., (2020) qui était de 2.3% (54) mais se rapproche de celui rapporté par Grasselli et al., (2020) qui ont retrouvé 26% (60). La mortalité était élevée chez les personnes âgées. Cette mortalité élevée chez ces personnes âgées peut être expliquée par la faiblesse de l'immunité observée aux âges extrêmes de la vie et à une inflammation accrue qui favorisent la duplication du virus et des réponses attardées à cette inflammation, occasionnant des atteintes perdurables au poumon et aux autres organes.

L'hypertension artérielle et le diabète étaient les facteurs de gravité les plus fréquents retrouvés dans notre étude. En effet le diabète et l'Hypertension artérielle (HTA) créent chez les malades, un état de stress permanent ce qui affaiblit leur immunité. Ce sont des facteurs de risque cardiovasculaires qui détériorent l'architecture des vaisseaux favorisant la survenue des formes sévères et critiques de la Covid-19 et nécessitant ainsi une hospitalisation en Unité de soins intensifs et/ou l'appel à l'assistance respiratoire. Ils sont responsables d'une mortalité élevée (61,62). Ces résultats sont similaires à ceux d'une étude rétrospective de 191 cas réalisée par Zhou et al., (2020) où 30 % des patients avaient une hypertension artérielle chronique, 19 % ont un diabète et 8 % sont atteints de maladies coronariennes (63). Ce même résultat a été rapporté en par Grasselli et al., (2020) en Italie dans la région Lombarde mais chez des hospitalisés en réanimation (60).

Les facteurs démographiques

Les facteurs démographiques associés à la sévérité de la Covid-19 dans notre étude étaient : le sexe masculin et l'âge élevé. Ce résultat est corroboré par une vaste étude réalisée en France par Paitraud et al., (2021) et Yu et al., (2020) en chine (64,65).

L'étude de Paitraud et al., en 2021, 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. Deux hypothèses tentent d'expliquer cette vulnérabilité accrue des hommes à la Covid-19 par rapport aux femmes : « un rôle protecteur du chromosome X et des hormones sexuelles chez la femme face à la Covid-19, par participation à l'immunité innée et adaptative et une différence de comportement et respect des gestes

barrières, marquée notamment par une prise de risque de contamination ou un risque de développer des comorbidités plus élevés chez les hommes. » (61)

Concernant l'âge, d'après les travaux de Paitraud et al., en 2021, le risque d'être hospitalisé ou de décéder des suites de la Covid-19 augmente de façon exponentielle avec l'âge. Ce risque est doublé chez les 60-64 ans, triplé chez les 70-74 ans, multiplié par 6 chez les 80-80 ans et par 12 chez les patients de plus de 90 ans. Cette sévérité de la Covid-19 chez les personnes âgées peut être expliquée par « la réduction de l'expression de l'interféron bêta type I, la fonction cellulaire et la production excessive de cytokines de type Th2 qui pourraient donc conduire à un déficit du contrôle de la réplication virale et à des réponses pro-inflammatoires plus prolongées » (63).

Facteurs cliniques

Les antécédents médicaux du patient et ses comorbidités jouent un rôle pronostique dans le risque de présenter une forme grave ou de décéder du Covid-19. Dans notre étude l'HTA était statiquement associée à la sévérité du covid-19 (ORa 2,55 ; IC 95% 1,34-3,91). Le même constat a été fait par Javanmardi et al., (2020) et Lippi et al., (2020) (66,67). Dans l'étude de Lippi et al., (2020), les patients hypertendus avaient un risque de 2,5 fois plus élevé de Covid-19 sévère (OR 2,49 ; IC 95% 1,98-3,12) et un risque de mortalité plus élevé significatif (OR 2,42 ; IC 95% 1,51-3,90) (67).

La dyspnée peut être l'annonciateur d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë pouvant nécessiter le recours à une assistance respiratoire. Elle était associée à la sévérité (OR 3,54 ; IC 95% 1,84-6,79) de la Covid -19 chez nos patients dans notre étude. Ce résultat est corroboré par ceux de Wynants et al., (2020) et Izcovich et al., (2020) (32,68).

Dans notre étude un score qSOFA ≥ 2 était également associé à la sévérité de la Covid-19 chez nos patients. Ce résultat est similaire à ceux obtenus par Zhou et al., (2020) et Lui et al., (2020) (63,69).

La lymphopénie et les D-dimères élevés annoncent souvent la gravité de la maladie et ont même un mauvais pronostic (63,70,71). Ils sont associés au syndrome de détresse respiratoire aiguë dans plusieurs études. Nous n'avons pas testé les données biologiques

avec la sévérité de la covid-19 chez les patients inclus dans cette étude compte tenu de son objectif.

La tomodensitométrie du thorax a été réalisée chez tous les patients pour appuyer le diagnostic positif de la Covid-19 mais nous n'avons pas pris en compte l'étendue des lésions dans la recherche des facteurs associés à la sévérité du fait qu'il n'y a pas une corrélation établie entre l'étendue des lésions radiologiques et le pronostic de la maladie (72).

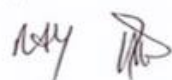
Les limites de notre étude sont la non prise en compte des données biologiques, son caractère rétrospectif et monocentrique. Il faudra initier une étude tenant compte des données biologiques dans la recherche des facteurs associés à la sévérité de la Covid-19.

THESE SOUTENUE PAR Mme MAZZOLDI Margherita

CONCLUSIONS

La pandémie de Covid-19 a créé une situation socio-sanitaire inédite ayant occasionné de nombreux décès au plan mondial. En effet, le syndrome respiratoire aigu sévère causé par le SARS-Cov-2 est une infection aéroportée et hautement contagieuse. Toutefois sa sévérité ou gravité varie d'une personne à une autre. La mortalité due à la maladie est importante lorsque les patients présentent des comorbidités (le diabète, l'hypertension artérielle...). Ainsi, plusieurs facteurs chez l'homme peuvent faciliter l'infection et favoriser les formes graves ainsi que le décès. Notre étude, rétrospective, a pu mettre en évidence l'âge avancé, le sexe masculin, l'HTA, la dyspnée, le qSOFA ≥ 2 comme des données ayant une corrélation avec la sévérité de la Covid 19.

Le Président du jury,

12/12/2021
Pr. 

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 13 Décembre 2021
Le Doyen


Pr. M. MAYNADIÉ

Références bibliographiques

1. Les grandes pandémies qui ont marqué l'histoire [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/questions-reponses/histoire-grandes-pandemies-ont-marque-histoire-13440/>
2. Lankoandé GD. Thèse du catastrophisme du COVID-19 en Afrique : ressenti des africains ou réalité ? 2020;31.
3. Hajjar LA, Costa IBS da S, Rizk SI, Biselli B, Gomes BR, Bittar CS, et al. Intensive care management of patients with COVID-19: a practical approach. *Ann Intensive Care* [Internet]. 18 févr 2021 [cité 19 avr 2021];11(1):36. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00820-w>
4. COVID-19 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>
5. Number of COVID-19 patients in intensive care (ICU) [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://ourworldindata.org/grapher/current-covid-patients-icu>
6. Richards-Belle A, Orzechowska I, Gould DW, Thomas K, Doidge JC, Mouncey PR, et al. COVID-19 in critical care: epidemiology of the first epidemic wave across England, Wales and Northern Ireland. *Intensive Care Med* [Internet]. nov 2020 [cité 19 avr 2021];46(11):2035-47. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06267-0>
7. Abate SM, Ahmed Ali S, Mantfardo B, Basu B. Rate of Intensive Care Unit admission and outcomes among patients with coronavirus: A systematic review and Meta-analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 10 juill 2020 [cité 19 avr 2021];15(7). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7351172/>
8. Définitions : coronavirus - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/coronavirus/10909949>

9. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3.
10. Guillon P, Clément M, Sébille V, Rivain JG, Chou CF, Ruvoën-Clouet N, et al. Inhibition of the interaction between the SARS-CoV Spike protein and its cellular receptor by anti-histo-blood group antibodies. *Glycobiology*. 2008;18(12):1085-93.
11. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631-7.
12. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 16 avr 2020;382(16):1564-7.
13. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* [Internet]. mai 2020 [cité 5 nov 2021];581(7809):465-9. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2196-x>
14. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA* [Internet]. 12 mai 2020 [cité 5 nov 2021];323(18):1843-4. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3786>
15. SARS-CoV-2 : quel est ce virus émergent ? [Internet]. *Recherchecovid.enseignementsup-recherche.gouv.fr*. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://recherchecovid.enseignementsup-recherche.gouv.fr/sars-cov-2-quel-est-ce-virus-emergent-48392>
16. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible Vertical Transmission of SARS-CoV-2 From an Infected Mother to Her Newborn. *JAMA* [Internet]. 12 mai 2020 [cité 5 nov 2021];323(18):1846-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4621>

17. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ*. 21 avr 2020;369:m1443.
18. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis [Internet]*. 1 mai 2020 [cité 19 avr 2021];94:91-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971220301363>
19. Stefan N, Birkenfeld AL, Schulze MB, Ludwig DS. Obesity and impaired metabolic health in patients with COVID-19. *Nat Rev Endocrinol*. juill 2020;16(7):341-2.
20. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, et al. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *Obes Silver Spring Md*. juill 2020;28(7):1195-9.
21. Perpiñan C, Bertran L, Terra X, Aguilar C, Lopez-Dupla M, Alibalic A, et al. Predictive Biomarkers of COVID-19 Severity in SARS-CoV-2 Infected Patients with Obesity and Metabolic Syndrome. *J Pers Med [Internet]*. mars 2021 [cité 5 nov 2021];11(3):227. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2075-4426/11/3/227>
22. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. déc 2020;13(12):1833-9.
23. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens [Internet]*. 29 avr 2020 [cité 5 nov 2021];33(5):373-4. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa057>
24. Hulot J-S. COVID-19 in patients with cardiovascular diseases. *Arch Cardiovasc Dis [Internet]*. avr 2020 [cité 5 nov 2021];113(4):225-6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270790/>

25. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* sept 2020;17(9):543-58.
26. Liu Y, Sun W, Li J, Chen L, Wang Y, Zhang L, et al. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019 [Internet]. 2020 févr [cité 5 nov 2021] p. 2020.02.17.20024166. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.17.20024166v3>
27. Desai A, Sachdeva S, Parekh T, Desai R. COVID-19 and Cancer: Lessons From a Pooled Meta-Analysis. *JCO Glob Oncol.* avr 2020;6:557-9.
28. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 17 mars 2020 [cité 5 nov 2021];323(11):1061-9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7042881/>
29. Martinez MA. Compounds with Therapeutic Potential against Novel Respiratory 2019 Coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother.* 21 avr 2020;64(5):e00399-20.
30. Bouquegneau A, Grosch S, Erpicum P, Huart J, Delvenne P, Misset B, et al. Corrélation anatomoclinique de l'atteinte rénale de la COVID-19. *Néphrologie Thérapeutique* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 8 déc 2021];16(5):245-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725520301255>
31. Olagne J, Gautier-Vargas G, Perrin P, Mayeur S, Oertel L, Faller AL, et al. Atteintes rénales au cours de l'infection à SARS-Cov-2 : corrélations anatomocliniques. *Néphrologie Thérapeutique* [Internet]. 1 sept 2020 [cité 8 déc 2021];16(5):246-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1769725520301267>
32. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ* [Internet]. 2020 [cité 8 déc 2021];m1328-m1328. Disponible sur: <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1328>

33. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* [Internet]. 1 mai 2020 [cité 5 nov 2021];97(5):829-38. Disponible sur: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(20\)30255-6/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(20)30255-6/fulltext)
34. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med*. août 2020;26(8):1200-4.
35. Tian S, Hu N, Lou J, Chen K, Kang X, Xiang Z, et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *J Infect*. avr 2020;80(4):401-6.
36. Day M. Covid-19: identifying and isolating asymptomatic people helped eliminate virus in Italian village. *BMJ* [Internet]. 23 mars 2020 [cité 5 nov 2021];368:m1165. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1165>
37. Marih L, Sodqi M. Manifestations Cliniques de la COVID-19. *Batna J Med Sci BJMS*. 26 août 2020;7:S9-13.
38. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 30 avr 2020 [cité 5 nov 2021];382(18):1708-20. Disponible sur: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
39. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. mai 2020;46(5):846-8.
40. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. août 2020;277(8):2251-61.
41. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, et al. Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series

- study [Internet]. 2020 févr [cité 5 nov 2021] p. 2020.02.22.20026500. Disponible sur: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.22.20026500v1>
42. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology*. août 2020;296(2):E119-20.
 43. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. mai 2020;94:55-8.
 44. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 28 avr 2020;323(16):1612-4.
 45. Cao M, Zhang D, Wang Y, Lu Y, Zhu X, Li Y, et al. Clinical Features of Patients Infected with the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) in Shanghai, China. *medRxiv* [Internet]. 6 mars 2020 [cité 5 nov 2021];2020.03.04.20030395. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7255784/>
 46. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. mai 2020;51(9):843-51.
 47. Bouaziz JD, Duong TA, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Cassius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. sept 2020;34(9):e451-2.
 48. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci*. mai 2020;98(2):75-81.
 49. Harahsheh AS, Dahdah N, Newburger JW, Portman MA, Piram M, Tulloh R, et al. Missed or delayed diagnosis of Kawasaki disease during the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic. *J Pediatr*. juill 2020;222:261-2.

50. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 1 mai 2020;138(5):575-8.
51. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet Lond Engl*. 23 mai 2020;395(10237):1610.
52. Niang I, Diallo I, Diouf JCN, Ly M, Toure MH, Diouf KN, et al. Tri et détection du COVID-19 par TDM thoracique low-dose chez des patients tout-venant au service de radiologie de l'hôpital de Fann (Dakar-Sénégal). *Pan Afr Med J [Internet]*. 13 oct 2020 [cité 5 nov 2021];37(Suppl 1):22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7796847/>
53. Boubrit M, Ouzzani R, Kessal A, Allal K, Bouchibane D. Exploration radiologique et conduite à tenir dans la pneumonie Covid-19. 2020;13.
54. Gavriatopoulou M, Korompoki E, Fotiou D, Ntanasis-Stathopoulos I, Psaltopoulou T, Kastritis E, et al. Organ-specific manifestations of COVID-19 infection. *Clin Exp Med*. nov 2020;20(4):493-506.
55. Bacharier LB, Guilbert TW, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Fitzpatrick AM, et al. Early Administration of Azithromycin and Prevention of Severe Lower Respiratory Tract Illnesses in Preschool Children With a History of Such Illnesses: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 17 nov 2015;314(19):2034-44.
56. Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res*. 13 mars 2020;7(1):11.
57. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, Menozzi M, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. août 2020;2(8):e474-84.
58. Du L, He Y, Zhou Y, Liu S, Zheng B-J, Jiang S. The spike protein of SARS-CoV — a target for vaccine and therapeutic development. *Nat Rev Microbiol [Internet]*. mars

- 2009 [cité 5 nov 2021];7(3):226-36. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2090>
59. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
60. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 28 avr 2020;323(16):1574-81.
61. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. août 2020 [cité 5 nov 2021];81(2):e16-25. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7177098/>
62. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. mai 2018;34(5):575-84.
63. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet Lond Engl*. 28 mars 2020;395(10229):1054-62.
64. Yu C, Lei Q, Li W, Wang X, Liu W, Fan X, et al. Clinical Characteristics, Associated Factors, and Predicting COVID-19 Mortality Risk: A Retrospective Study in Wuhan, China. *Am J Prev Med*. août 2020;59(2):168-75.
65. Paitraud D. Risque de COVID19 sévère et de décès : les résultats d'une vaste étude de cohorte française [Internet]. VIDAL. 2021 [cité 5 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/26615-risque-de-covid-19-severe-et-de-deces-les-resultats-d-une-vaste-etude-de-cohorte-francaise.html>
66. Javanmardi F, Keshavarzi A, Akbari A, Emami A, Pirbonyeh N. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2020;15(10):e0241265.
67. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 30 avr 2020;130(4):304-9.

68. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS One*. 2020;15(11):e0241955.
69. Liu S, Yao N, Qiu Y, He C. Predictive performance of SOFA and qSOFA for in-hospital mortality in severe novel coronavirus disease. *Am J Emerg Med*. oct 2020;38(10):2074-80.
70. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 1 juill 2020;180(7):934-43.
71. Lellou S, Sahnoun L, Dali Youcef N, Bouatam S, Mokhtar B. Facteurs prédictifs de gravité du COVID-19. *Rev Mal Respir Actual* [Internet]. 1 janv 2021 [cité 5 nov 2021];13(1):108. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877120320304195>
72. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Médecine Interne* [Internet]. 1 mai 2020 [cité 5 nov 2021];41(5):308-18. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866320301193>

**TITRE DE LA THESE : Les facteurs cliniques et démographiques associés à la sévérité de l'infection à
SARS-CoV-2**

AUTEUR : MAZZOLDI MARGHERITA

RESUME :

Introduction : La pandémie à SARS-CoV-2 a impacté fortement les structures d'urgence. L'objectif de notre travail était de déterminer les facteurs cliniques et démographiques associées à la sévérité de la maladie de la Covid-19.

Patients et Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique réalisée au dans le service des Urgences du CHU de Dijon d'octobre 2020 à Janvier 2021. Tous les patients ayant une infection par le SARS-CoV-2 diagnostiquée par PCR positive ont été inclus. La sévérité de la Covid-19 a été définie par la présence d'au moins un critère parmi: le recours à un support ventilatoire, l'admission en réanimation et le décès intra-hospitalier.

Résultats : 331 patients ont été inclus. L'âge moyen était de 73,5 +/- 16,8 ans. 56,2% étaient de sexe masculin. L'hypertension artérielle (44,7%) et le diabète (33,5%) étaient les comorbidités les plus fréquentes. Les signes cliniques étaient dominés par la dyspnée (68,6 %), la fièvre (51,6%) et la toux (41,9%). Un qSOFA ≥ 2 était présent chez 11,5% des patients. 17,2% des patients ont été admis en réanimation et le taux de mortalité hospitalière était de 23,3%. Selon notre critère combiné, les facteurs cliniques et démographiques associés à la sévérité de la maladie de la COVID-19 étaient : l'âge avancé (OR 1,027 (IC 1,01-1,04) 50-60 ans, OR 2,03 (IC 1,34-3,01) 60-70 ans, OR 6,04 (IC 4,37-10,68) ≥ 70 ans), le sexe masculin (OR 2,05 IC 1,29-3,39), l'HTA (OR 2,55, IC 1,34-3,91), la dyspnée (OR 3,54 IC 1,84-6,79) et le qSOFA ≥ 2 (OR 1,87 IC 2,14-3,07).

Conclusion : L'âge, le sexe masculin, l'HTA, la dyspnée et qSOFA ≥ 2 étaient les variables associées à la sévérité de la maladie de la Covid-19 dans notre étude.

MOTS-CLES : Covid-19, mortalité, sévérité, âge avancé, comorbidité.