

Facteurs de décès des patients infectés par le SARS-CoV-2 à l'HIAA au Gabon

Factors of death of patients infected with SARS-CoV-2 at the HIAA in Gabon

Mandji LJM¹;Oliveira S¹; Bikanga BR¹; Edjo NG²; Okoué OR²; Simo CG¹; Sougou PE¹; Tchoua R²; Sima ZA³

1. *Hôpital Militaire d'Instruction des Armées d'Akanda département d'anesthésie-réanimation,*
2. *Hôpital Militaire d'Instruction des Armées OBO département d'anesthésie-réanimation, Libreville (Gabon).*
3. *Centre Hospitalier Universitaire de Libreville département d'anesthésie-réanimation, Libreville (Gabon).*

Auteur correspondant : Jean Marcel Mandji Lawson, Email : mandji_lawson@yahoo.fr

Résumé

Introduction :

Il est décrit des facteurs de mauvais pronostic ou liés au décès chez les patients hospitalisés pour pneumonie à SARS-Cov-2. Peu d'études Africaines ont été réalisées à ce sujet. Nous avons mené une étude sur les patients admis dans un service de réanimation au Gabon afin de déterminer les facteurs de mauvais pronostic.

Patients et méthode : Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique, réalisée dans le service de Réanimation de l'Hôpital d'Instruction des Armées d'Akanda (HIAA), sur une période de 12 mois allant de mars 2020 à mars 2021. Les patients hospitalisés dans le service de Réanimation de l'HIAA pour prise en charge d'une infection à SARS-CoV-2 présentant des critères de gravité cliniques et/ou radiologiques étaient inclus.

Résultats : Parmi les 106 patients retenus les 77 avaient moins de 65 ans et 91 d'entre eux (85,8%) avaient des comorbidités. Le sexe ratio H/F était de 1,79. Un aspect en verre dépoli au scanner était retrouvé chez 44% des patients, les condensations bilatérales et aspect en Crazy Paving étaient plus rares avec respectivement 26% et 11% des cas. Le taux de D-Dimères mesurée chez 68% des patients était > 3000 ng/l pour 86% d'entre eux avec une moyenne de 5976,8 ± 14690,2 ng/l. Une infection nosocomiale a été retrouvée chez 27,4% (n=29) de nos patients. L'infection à *Klebsiella Pneumoniae* était présente chez 10,4% des patients et à *E.Coli* chez 2,8%. Les patients mis sous ventilation mécanique sont décédés pour 28,3% d'entre eux. Le SDRA sévère (PaO₂/Fio₂ ≤ 100 mmHg) était retrouvé chez 94,3% de nos patients. Les facteurs de mauvais pronostic retrouvés ont été l'hypertension artérielle (HTA), l'insuffisance rénale aiguë ou chronique (IRA ou IRC), les lésions de condensations bilatérales et de Crazy-Paving, le sepsis sévère et le SDRA sévère. Les causes de décès étaient représentées par le SDRA sévère dans 53% des cas, du choc septique à 18% et de l'association SDRA/Choc septique et l'insuffisance rénale aiguë à 8% respectivement.

Conclusion : Nous retrouvons les mêmes facteurs de mauvais pronostics décrits dans la littérature ; toutefois les causes de décès sont liées à un manque de possibilité thérapeutique notamment la pneumopathie acquise sous ventilation mécanique.

Mots clés : SARS Cov-2, facteurs de mauvais pronostic, SDRA sévère, HTA, sepsis sévère, IRA

Summary

Introduction: Poor prognosis or death-related factors in patients hospitalized for SARS-Cov-2 pneumonia are described. Few African studies have been carried out on this subject. We conducted a study on patients admitted to an intensive care unit in Gabon to determine the factors of poor prognosis.

Patients and method: This is a prospective, descriptive and analytical study, carried out in the Resuscitation department of the Akanda Army Training Hospital (HIAA), over a period of 12 months from March 2020 to March 2021. Patients hospitalized in the intensive care unit of the HIAA for treatment of a SARS-CoV-2 infection with clinical and/or radiological severity criteria were included.

Results: Among the 106 patients selected, 77 were under 65 years old and 91 of them (85.8%) had comorbidities. The M/F sex ratio was 1.79. A frosted glass appearance on CT scan was found in 44% of patients, bilateral condensations and Crazy Paving appearance were rarer with respectively 26% and 11% of cases. The D-dimer level measured in 68% of the patients was > 3000 ng/l for 86% of them with an average of 5976.8 ± 14690.2 ng/l. A nosocomial infection was found in 27.4% (n=29) of our patients. *Klebsiella Pneumoniae* infection was present in 10.4% of patients and *E.Coli* in 2.8%. Patients placed on mechanical ventilation died for 28.3% of them. Severe ARDS (PaO₂/Fio₂ ≤ 100 mmHg) was found in 94.3% of our patients. The poor prognostic factors found were arterial hypertension (HTA), acute or chronic renal insufficiency (ARI or CRI), bilateral condensation and Crazy-Paving lesions, severe sepsis and Severe ARDS. The causes of death were represented by severe ARDS in 53% of cases, followed by septic shock at 18% and the association ARDS/Septic shock and acute renal failure at 8% respectively.

Conclusion: We find the same poor prognostic factors described in the literature; however, the causes of death are linked to a lack of therapeutic possibilities, in particular pneumopathy acquired under mechanical ventilation.

Keywords: SARS Cov-2, poor prognostic factors, severe ARDS, comorbidities, mechanical ventilation, severe sepsis, ARI

Introduction :

Durant les différentes vagues enregistrées de la pandémie à SARS-Cov-2 à travers le monde, le taux de décès chez les patients admis en soins intensifs était élevé. Au Royaume-Unis et en Chine ils étaient respectivement de 50% et 61,5% [1, 2]. En Afrique, notamment en Guinée-Conakry, le taux de décès était de 25% [3] Si la plupart des études menées en Chine et en Occident ont permis de révéler certains facteurs associés au mauvais pronostic et au décès chez les patients hospitalisés pour pneumonie à SARS-Cov-2, il n'en demeure pas moins que peu d'études Africaines ont été réalisées à ce sujet. Nous avons donc mené une étude dans un service de réanimation au Gabon afin de déterminer les facteurs de mauvais pronostic.

Patients et méthode :

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique, réalisée dans le service de Réanimation de l'Hôpital d'Instruction des Armées d'Akanda (HIAA), sur une période de 12 mois allant de mars 2020 à mars 2021. Nous avons inclus tous les patients pris en charge pour infection à SARS-CoV-2. Etait considéré comme cas, tous les patients des deux sexes, quelque soit l'âge hospitalisé dans le service de Réanimation de l'HIAA qui avaient soit un test PCR positif qui confirmait l'atteinte à SARS-CoV-2, soit des lésions pulmonaires suspectes de COVID-19 dans un contexte symptomatologique concordant. Les patients dont les dossiers n'étaient pas exploitables ont été exclus. Les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques ont été récupérées à partir des dossiers médicaux rédigés pendant l'hospitalisation des différents patients. Les informations recueillies ont été répertoriées sur une fiche standardisée individuelle conçue dans Epi-info7 comportant : l'âge, le sexe, les symptômes, le score de gravité (Early warning score), les comorbidités, le bilan biologique, le bilan radiologique, la prise en charge thérapeutique, les complications, la survie ou le décès. Les données cliniques prenaient en compte les symptômes, les signes, les paramètres hémodynamiques et respiratoires. Les critères de gravité utilisés dans cette étude sont définis selon le Early warning score (**Tableau 1**) pour la clinique ; et selon la classification de la société française de radiologie pour la gravité radiologique de l'atteinte à SARS-CoV-2 [4]. Critères de gravité radiologique : la Société française de radiologie a proposé une harmonisation de l'estimation de l'extension pulmonaire totale, qualifiée de légère entre 0 et 25 %, modérée entre 25 et 50 %, sévère entre 50 et 75 % et critique au-delà de 75 % [4]. Les données paracliniques biologiques : il s'agissait de la valeur moyenne du taux d'hémoglobine (g/dl), taux de D-dimères (ng/l), de la CRP (mg/l) ; de la valeur des leucocytes (cellules/mm³), de la créatinémie (mmol/l), de la troponinémie (ng/l), des LDH (UI/L), des transaminases (UI/l), de l'albuminémie (g/l) et

de la gazométrie. Les données paracliniques radiologiques : le type de lésions, l'étendue ainsi que le phénotype de celles-ci. La gravité sur le plan respiratoire avait été défini soit par le Rox index qui était calculé comme suit : $(\text{SPO}_2/\text{FIO}_2)/(\text{Fréquence respiratoire})$ avec pour interprétation : $\geq 4,88$: Pas de risque d'intubation, 3,85-4,87 : Surveillance étroite en raison du risque accru d'intubation, 2,85-3,84 : Haut risque d'intubation, $< 2,85$: Envisager intubation. Soit par la profondeur du SDRA à la gazométrie. La décision d'intubation était un Rox Index score $< 3,85$ en l'absence de gazométrie, et un SDRA sévère (rapport $\text{PaO}_2/\text{Fio}_2 < 100\text{mmHg}$) en présence de celle-ci. Les patients ont tous bénéficié d'une anticoagulation à dose curative adaptée à leur fonction rénale, d'une biantibiothérapie, d'une corticothérapie (à base de Dexaméthasone ou Methylprednisolone), et sur le plan ventilatoire d'un support respiratoire adapté au besoin du patient : oxygénothérapie au masque à haute concentration couplée à des séances de VNI ou CPAP de Boussignac itératives, ventilation mécanique en cas de SDRA sévère ou Rox index $< 3,85$. Les principales causes de décès ont été répertoriées. La saisie des textes a été réalisée à l'aide du logiciel Word Microsoft office 2019. Les données épidémiologiques, cliniques, et radiologiques ont permis la création d'une base de données sur le logiciel Excel Microsoft office 2019. Les tableaux et l'analyse des données ont été réalisés grâce au logiciel EPI INFO 7.3 et Excel Microsoft office 2019. Les résultats sont exprimés en nombre et en pourcentage pour les variables quantitatives. Les facteurs de mauvais pronostic ont été recherchés par une analyse uni et multivariée avec régression logistique ; le tiers facteur était pour $p < 0,05$.

Résultats :

Parmi les 166 patients admis dans le service de Réanimation de l'HIAA de mars 2020 à mars 2021 pour infection à SARS Cov-2, 106 ont été retenus pour mener cette étude. La population de moins de 65 ans représentait presque les $\frac{3}{4}$ des patients. Le sexe ratio H/F était de 1,79. De l'effectif retenu, 91 (85,8%) présentaient des comorbidités. L'hypertension artérielle (HTA) était retrouvée chez 56,6% des patients, suivi de l'obésité 47,2% et du diabète 30,2%. La grande majorité des patients avaient un aspect de verre dépoli au scanner (43,4%). Les condensations bilatérales et Crazy Paving étaient plus rares. Le taux de D-dimères n'a pu être mesuré que chez 68% des patients. Il était $> 3000\text{ng/l}$ chez 86% de ces patients avec une moyenne de $5977 \pm 14690 \text{ ng/l}$. Une infection nosocomiale a été retrouvée chez 27,4% (n=29) de nos patients. *Klebsiella Pneumoniae* prédominait (10,4%), *E.Coli* était retrouvée en 2^{ème} position chez les patients infectés (2,8%), suivi de *Staphylococcus Aureus* et de *Candida Albicans* qui ont infectés 1,9% de l'effectif. Par ailleurs 6,6% des germes n'ont pas pu être identifiés.

Parmi les patients sous ventilation mécanique (n=30), la grande majorité n'a pas été extubée et est décédée 86,7%. La gravité du syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) a été évaluée par le rapport

PaO₂/FiO₂ chez la moitié de l'effectif total. La quasi-totalité de ces patients (94,3%) étaient en SDRA sévère (PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg). (**Tableau I**).

Tableau I : Evaluation de la sévérité du SDRA

<i>Hypoxie</i>	<i>Effectif (n)</i>	<i>Pourcentage (%)</i>
200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg	1	0,9
100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mmHg	2	1,9
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg	50	47,2
Non mesuré	53	50

Une ventilation mécanique avait été réalisée chez 28,3 % et 86,4% des patients mis sous ventilation mécanique sont décédés. Les causes de décès étaient représentées par le SDRA sévère dans 53%

des cas, suivi du choc septique à 18% et de l'association SDRA/Choc septique et l'insuffisance rénale aigüe à 8% respectivement (**tableau II**).

Tableau II : Répartition des patients en fonction de la cause du décès

<i>Cause des décès</i>	<i>effectif</i>	<i>Pourcentage %</i>
SDRA sévère	20	52,6
Choc septique	7	18,4
Choc septique/ SDRA sévère	3	7,9
Insuffisance rénale	3	7,9
AVC hémorragique	1	2,6
Choc hémorragique	1	2,6
Choc septique/embolie pulmonaire/SDRA sévère	1	2,6
Pneumopathie d'inhalation	1	2,6
Troubles du rythme	1	2,6
Total	38	100,0

Le taux de létalité globale était de 35,6%. Les facteurs de décès ont été l'HTA, l'IRA, les lésions de condensations bilatérales et de Crazy-Paving, le

sepsis sévère (voire choc septique), la mise sous ventilation mécanique et le SDRA sévère (**Tableau III**).

Tableau III: Représentation des différents facteurs de mauvais pronostic

Variables	P
HTA	0,012
Diabète	NS
Obésité	NS
Âge	NS
IRA	0,02
IRC	0,05
SDRA	NS
D-Dimères	NS
Condensations bilatérales	0,04
Crazy Paving	0,04
Pourcentage d'atteinte pulmonaire	NS
Phénotype des lésions pulmonaires	NS
Co-Infection	0,001
Intubation	0,001
SDRA sévère	0,001

Discussion :

Nous rapportons une étude sur les facteurs pronostiques de mortalité chez des patients hospitalisés pour Covid-19 grave dans un service de réanimation au Gabon. Dans cette étude le taux de létalité était de 35,8%. Donamou et al. en Guinée ont retrouvé 25% de décès [1]. Ces taux sont différents de ceux retrouvés par Bhatraju et al. [2] et Xiaobo Yang et al. [3], qui retrouvaient respectivement 50% et 61,5% de décès en réanimation. Ce faible taux de létalité est retrouvé en Afrique sub-saharienne en général. De nombreuses hypothèses peuvent l'expliquer : L'âge moyen de nos patients était relativement bas par rapport à ceux des études américaines et européennes [4,5], mais était similaire à celles retrouvées en Guinée Conakry [1]. En effet l'âge supérieur à 65ans est fortement associé à la mortalité [6]. Les patients de cette étude présentaient moins de comorbidités comparativement à ceux des pays occidentaux qui en dehors de l'HTA, du diabète et de l'obésité morbide étaient plus sujets au cancer et aux maladies auto-immunes. L'existence d'une immunité pré-existante au SARS-CoV-2 pour les africains pourraient être une autre explication [7]. 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, aucune n'a été validée. Une étude Chinoise réalisée en mai 2020 à Wuhan mettait en évidence comme facteurs de mauvais pronostic : l'âge avancé, la polypnée sévère, l'HTA, le cancer, l'hémoptysie, le taux de lactates déshydrogénase, la valeur de la bilirubine directe et l'IRA [8]. En analyse multivariée, les facteurs liés au décès dans notre étude sont: la mise sous ventilation mécanique, l'HTA, l'IRA, le sepsis, des lésions de condensations et des lésions de type Crazy-Paving. Une étude en France faite par Muller et al. [9] retrouvait comme facteurs l'âge avancé, l'HTA, le diabète, une valeur de D-dimères supérieure à 1000 ng/l, l'IRA, des images de condensations et de Crazy-Paving au scanner. L'âge avancé n'a pas été un facteur de mauvais pronostic dans notre étude contrairement à celles réalisées en Occident où est retrouvée une population vieillissante. En effet notre population est relativement jeune ; alors qu'il est décrit une mortalité plus forte pour une moyenne d'âge > à 65 ans [6]. Les lésions de condensation pulmonaire constituaient un facteur de mauvais pronostic en plus du SDRA sévère. Ces patients présentaient plus rapidement des critères d'intubation donc étaient sujets aux infections nosocomiales acquises sous ventilation évoluant rapidement en sepsis et défaillance multiviscérale. Dans notre étude la mise sous ventilation mécanique a été un facteur de mauvais pronostic. Ce facteur peut-être dû à plusieurs causes : La difficulté d'obtenir une sédation optimale chez nos patients. En effet la consommation importante en produits de la sédation du SDRA des covids est rapportée par d'autres

auteurs [10]. Cela a été aussi constaté dans notre étude où la consommation moyenne journalière de Rocuronium, de Sufentanil et de Midazolam ont été élevés. Ces médicaments venaient à manquer et leur approvisionnement était assez difficile à obtenir de manière continue, nous obligeant à un rationnement avec pour conséquence une désadaptation fréquente des patients au respirateur aggravant ainsi le SDRA. L'absence de gazométrie pour une bonne partie de notre effectif ne permettait pas la surveillance optimale de la gravité du SDRA et d'obtenir la preuve réelle d'une amélioration éventuelle. Le manque de système d'aspiration à système clos nous obligeait à déconnecter les patients du respirateur pour les aspirations itératives avec pour conséquence des « dérecrutements » des alvéoles pulmonaires, aggravant aussi probablement le tableau du patient. La pneumopathie acquise sous ventilation mécanique parfois compliquée d'une IRA et d'un choc septique rendaient aussi difficile la prise en charge par absence des antibiotiques adaptés aux germes incriminés d'une part et d'autre part d'appareil d'épuration extrarénale en continu recommandé pour l'IRA liée au choc septique. Enfin l'ECMO nécessaire pour la prise en charge du SDRA réfractaire était aussi absente de notre arsenal. Aussi, si le SDRA se majorait sous ventilation mécanique, l'absence d'ECMO ne nous permettait pas de prendre en charge le patient de manière adéquate. L'HTA a été un facteur de mauvais pronostic, ce qui est en concordance avec de nombreux auteurs. En effet, les lésions myocardiques aiguës s'associent à une incidence significativement plus élevée de SDRA et l'HTA est le premier facteur de risque de maladies cardio-vasculaires [11]. Aussi, l'hypothèse d'une surexpression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 membranaire par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2), favorisant l'invasion cellulaire par le SARS-CoV-2 pourrait expliquer le fort taux de patients hypertendus parmi ceux présentant les formes graves de la maladie, le virus pénétrant dans la cellule via l'ACE2. Cependant, aucune association positive entre sévérité de la maladie et IEC ou ARA2 n'a été mise en évidence [12]. Si les inhibiteurs calciques ont un effet neutre sur ce système, les diurétiques thiazidiques, les diurétiques de l'anse et les anti-aldostérones, en favorisant les pertes urinaires de sodium, favorisent la production d'angiotensine 2, qui en association avec la down-régulation de l'ACE2 membranaire liée au SARS-CoV-2, peut laisser supposer une sur-activation des effets pro-inflammatoires [11]. L'IRA a également été retrouvée par de nombreux auteurs comme facteur de mauvais pronostic. L'étiologie de l'IRA dans les cas de COVID-19 n'a pas été entièrement élucidée.

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués, parmi lesquelles une hypoperfusion rénale liée à la ventilation mécanique, au sepsis et à l'orage cytokinique, ainsi qu'une toxicité directe du virus sur les cellules tubulaires proximales et les podocytes, médiée par les récepteurs de conversion de l'angiotensine 2 (ACE 2) et les protéases TMPRSS [13]. Cependant, d'autres étiologies doivent continuer à être prises en compte. L'état prothrombotique observé chez les patients atteints de COVID-19 suggère d'autres facteurs pathogènes rénaux. Étant donné qu'une tempête de cytokines se produit souvent à proximité temporelle de l'insuffisance respiratoire, il est possible que des substances circulantes ou d'autres facteurs connexes contribuent à l'IRA [14]. Bien qu'un appareil d'hémodiafiltration existe dans le service, la pénurie en consommables rendait difficile la réalisation d'une épuration extra rénale ou d'une hémodiafiltration augmentant ainsi la mortalité pour les patients développant une IRA dans notre étude. Contrairement à d'autres auteurs, le sepsis était présent dans cette étude à une proportion relativement plus élevée. Elle a été définie comme facteur de mauvais pronostic, tout comme le suggérait Lansbury *et al* [15], ainsi que Ruan Q. *et al.* en Chine [16]. Les patients admis en réanimation s'infectaient à des germes nosocomiaux multi-résistants. Dans notre contexte, l'indisponibilité des antibiotiques nécessaires pour une prise en charge adéquate assombrissait le pronostic et faisait rapidement passer les patients en état de choc septique. Concernant les images radiologiques, les condensations pulmonaires étaient un facteur de mauvais pronostic. L'étude de B. Lode *et al.* suggère que les condensations pulmonaires étendues ainsi que le crazy-paving seraient synonymes de gravité beaucoup plus que le verre dépoli [17]. Ils associent également l'étendue des lésions supérieure à 50% contrairement à notre étude qui ne retrouvait pas le pourcentage lésionnel élevé comme un facteur de mauvais de mauvais pronostic. En effet, la présence de condensations parenchymateuses unies ou bilatérales sont associées aux formes les plus sévères de la maladie et sont le témoin d'un SDRA le plus

souvent sévère [17]. D'autres facteurs tels que le diabète, la fréquence respiratoire et le taux de D-dimères [18,19] sont décrits comme facteurs de mauvais pronostic mais ne le sont pas dans cette étude du fait du faible échantillonnage. Le taux de D-Dimères n'a pas été retrouvé considéré comme un facteur de mauvais pronostic dans notre étude. Plusieurs auteurs ont émis une association entre le décès et le taux de D-Dimères. En effet, Chocron R. *et al.* associaient un taux de D-dimères > 1128ng/ml à la mortalité [18]. Zhang L. *et al.* Associaient un taux de d-dimères > 2000ng/ml à la mortalité [19]. Cette différence de résultats s'explique par le recours précoce à l'anticoagulation curative par notre équipe. La dysfonction des cellules endothéliales induite par l'inflammation provoque une augmentation de la génération de thrombine et une baisse de la fibrinolyse qui induit un état d'hypercoagulation chez les patients présentant une infection virale [20]. À l'évidence, la formation de micro-thrombus dans le micro capillaire semblent participer à la pathogenèse du tableau respiratoire observé chez les patients du SARS-CoV-2 [21]. C'est pour cette raison qu'une anticoagulation précoce a été suggérée notamment par HBPM pour la prévention d'embolie pulmonaire mais également pour un effet anti-inflammatoire [22].

Conclusion :

Le covid-19 en réanimation reste grave du fait de complications générées par la maladie. Bien que nous ayons retrouvé dans notre étude des facteurs de mauvais pronostics similaires à ceux décrits dans la littérature telle que l'HTA, le SDRA sévère, les lésions de condensation et l'IRA, il existe cependant des différences liées aux possibilités de prise en charge. Un accès doit être mis dans l'investissement d'antibiotiques à large spectre, en produits de la sédation, en consommables d'hémodiafiltration voire en appareil d'ECMO. Cet investissement réduirait le taux de létalité du covid dans notre service. Nos facteurs de mauvais pronostic sembleraient plus découler des complications liés à la ventilation mécanique d'une part et du manque de possibilité thérapeutique

Référence

1. **Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R. et al.** Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region - Case Series. *N Engl J Med.* 2020; 382(21): 2012-22.
2. **Donamou J, Bangoura A, Camara LM, Camara D. et al.** Caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients COVID-19 admis en réanimation à l'hôpital Donka de Conakry, Guinée : étude descriptive des 140 premiers cas hospitalisés. *Anesth Réanim.* 2021; 7(2): 102-9.
3. **Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al.** Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 475-81.
4. **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.* mai 2020;41(5):308-18.
5. **Mitra AR, Fergusson NA, Lloyd-Smith E. et al.** Caractéristiques de départ et issues chez des patients atteints de COVID-19 hospitalisés dans des unités de soins intensifs à Vancouver (Canada) : série de cas. *CMAJ Can Med Assoc J.* 23 nov 2020;192(47):E1550-8.
6. **Courjon J., Conteti J., Levraut J. et al.** Covid-19 patient age, comorbidity profiles and clinical presentation related to the SRAS-Cov-2 UK-variant spread in the Southeast of France. *Sci Rep.* 16 sept 2021; 11(1) : 18456
7. **Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al.** Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *The BMJ.* 22 mai 2020;369:m1985.
8. **Mveang Nzoghe A, Essone PN, Leboueny M, Maloupazoa Siawaya AC et al.** Evidence and implications of pre-existing humoral cross-reactive immunity to SARS-CoV-2. *Immun Inflamm Dis.* mars 2021;9(1):128-33.
9. **Mancilla-Galindo J, Vera-Zertuche JM, Navarro-Cruz AR, Segura-Badilla O, et al.** Development and validation of the patient history COVID-19 (PH-Covid19) scoring system: a multivariable prediction model of death in Mexican patients with COVID-19. *Epidemiol Infect.* 26 nov 2020;148:e286.
10. **Muller M, Bulubas I, Vogel T.** Les facteurs pronostiques dans la Covid-19. *Npg.* 2021; 21(125): 304-12.
11. **Payen J, Chanques G, Futier E, Velly L, Jaber S, Constantin J.** La sédation du patient Covid en réanimation : quelles spécificités ? One size doesn't fit all. :2.
12. **Cinaud A, Sorbets E, Blachier V, Vallee A. et al.** Hypertension artérielle et COVID-19. *Presse Médicale Form.* 2021; 2(1): 25-32.
13. **Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G.** Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): 2431-40.
14. **Darriverre L, Fieux F, de la Jonquière C.** COVID-19 et insuffisance rénale aiguë en réanimation. *Prat Anesth Reanim.* 2020 ;24(4): 207-11.
15. **Fabrizi F, Alfieri CM, Cerutti R, Lunghi G, Messa P.** COVID-19 and Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pathog Basel Switz.* 2020; 9(12): E1052.
16. **Russell CD, Fairfield CJ, Drake TM, Turtle L, Seaton RA, Wootton DG, et al.** Co-infections, secondary infections, and antimicrobial use in patients hospitalised with COVID-19. during the first pandemic wave from the ISARIC WHO CCP-UK study: a multicentre, prospective cohort study. *Lancet Microbe.* 2021; 2(8):e354-65.
17. **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.
18. **Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al.** Imagerie de la pneumonie COVID-19. *J Imag Diagn Interv.* sept 2020;3(4):249-58.
19. **Chocron R, Duceau B, Gendron N, Ezzouhairi N, Khider L, Trimaille A, et al.** D-dimer at hospital admission for COVID-19 are associated with in-hospital mortality, independent of venous thromboembolism: Insights from a French multicenter cohort study. *Arch Cardiovasc Dis.* mai 2021;114(5):381-93.
20. **Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al.** D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost JTH.* juin 2020;18(6):1324-9.

21. **Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, Fleming T, Heitmeier S, Uhle F, et al.** Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Ann Intensive Care*. 30 janv 2019;9(1):19.
22. **Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al.** Clinical Pathology of Critical Patient

with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). 27 févr 2020 [cité 4 nov 2021]; Disponible sur: <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0407/v1>

23. **Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ.** More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017; 117(3): 437-44.