

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE III - PAUL SABATIER
Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Année 2023

2023 TOU3 2035

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ BIOLOGIE MÉDICALE

Présentée et soutenue publiquement le 6 juin 2023 par
NEGRE Pauline

Place du suPAR dans la stratification pronostique d'une primo-
infection à SARS-CoV-2

Directrice de thèse : Docteure MAUPAS-SCHWALM Françoise

JURY

Monsieur le Professeur FAVRE Gilles
Madame la Docteure MAUPAS SCHWALM Françoise
Monsieur le Professeur MARTIN-BLONDEL Guillaume
Madame la Professeure COUDERC Bettina

Président
Assesseure
Assesseur
Assesseure



PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 20 février 2023

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme RIGOLOT L	Biologie Cellulaire, Immunologie

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique
Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur FAVRE Gilles,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et de l'intérêt que tu as bien voulu porter à mon travail. Ayant un profond respect pour ton parcours je suis très heureuse de partager ce moment important avec toi.

A Madame la Docteure MAUPAS-SCHWALM Françoise,

Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant de me confier ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, votre gentillesse, votre réactivité, ainsi que pour vos précieux conseils. Ce fut un véritable plaisir de travailler à vos côtés.

A Monsieur le Professeur MARTIN-BLONDEL Guillaume,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de siéger à mon jury de thèse et de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à mon travail. Veuillez croire à l'expression de ma plus profonde reconnaissance.

A Madame la Professeure COUDERC Bettina,

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Soyez assurée de mon plus profond respect.

Je dédie ce travail,

A mon Père,

Pour avoir réussi à devenir le père parfait

A ma Mère,

Pour sa tendresse et son affection

A ma Sœur,

Qui est mon modèle depuis le début

A Arnaud-Guilhem,

Pour notre avenir ensemble et nos nouveaux projets

A mon Grand-Père,

Pour sa générosité et sa culture

A ma Grand-Mère,

Pour tous ses talents que j'admire tant

A mes CCMPL,

Pour notre amitié indescriptible et nos souvenirs d'enfance qui me rendent tant nostalgique

A Manou,

Que j'aurai aimé plus connaître

A mon Oncle, Nelly, Martin et Julie

Pour nos repas du dimanche en famille

A la famille d'Arnaud-Guilhem,

Pour votre affection et les bons moments passés ensemble

A tous mes amis pour qu'ils se souviennent qu'un jour j'ai été étudiante :

Mes amies du collège et du lycée,

Audrey et Johanna

Mes amis de première année,

Émilie et Lucie, Lucile, Jimmy et Léa

Mes amis de la faculté de pharmacie,

Simone, Manon, Zoé, Lina et Elie

Mes amis de l'internat,

Suzanne, Candice, Pierre-Luc, Apolline, Lucie, Pauline et Maëlys

Aux amis d'Arnaud-Guilhem,

*Lauriane et Guillaume, Jordane, Flora, Maxime, Édouard et Gaëlle, Agathe,
Chloé, Alan et Matthieu*

Aux amis de mes parents, qui m'ont vu grandir

Kiki et Gilles, Hélène et Philippe, Fabienne et Bébel, Françoise et Jean-Marc

Je dédie également ce travail,

A tous mes *co-internes* pour qu'ils n'oublient pas que nous avons appris notre métier ensemble en partageant de bons moments

Aux *biologistes* et aux *techniciens* du laboratoire de biochimie, d'hématologie, de bactériologie, de parasitologie et de PMA pour m'avoir transmis vos connaissances et votre rigueur tout le long de mon internat

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIÈRES	7
ABREVIATIONS.....	10
TABLEAUX ET FIGURES	11
MOTS CLÉS.....	13
REVUE GENERALE	14
1. Le COVID-19 et son agent pathogène	15
1.1. Le SARS-CoV-2	15
1.1.1. Contagiosité.....	15
1.1.2. Phylogénie	15
1.1.3. Génome du virus SARS-CoV-2	16
1.1.4. Structure virale	16
1.1.5. Cycle de réplication	17
1.1.6. Transmission interhumaine.....	20
1.2. L'infection à SARS-CoV-2 : le COVID-19.....	20
1.2.1. Diagnostic positif	20
1.2.1.1. Recommandations.....	21
1.2.1.2. Tests diagnostiques biologiques.....	21
1.2.1.2.1. Détection des gènes viraux.....	21
1.2.1.2.2. Détection d'antigènes viraux.....	22
1.2.3. Manifestations cliniques du COVID-19.....	23
1.2.3.1. Formes cliniques selon la gravité en phase aiguë	23
1.2.3.1.1. Infections COVID-19 non ou peu sévères	23
1.2.3.1.2. COVID-19 de forme sévère	24
1.2.3.2. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA).....	25
1.2.3.3. Hypoxémie silencieuse	26
1.2.4. COVID-19 et décès.....	26
2. Paramètres usuels d'évaluation de la gravité du COVID-19.....	27
2.1. Score Quick-SOFA	27
2.2. Marqueurs radiologiques de gravité	27
2.3. Éléments biologiques associés à la gravité du COVID-19.....	29
2.3.1. Numération de formule sanguine	29
2.3.2. Coagulation.....	29

2.3.3.	Marqueurs de l'inflammation	30
2.3.4.	Marqueurs biochimiques.....	30
2.4.	Scores clinico-biologiques de gravité	31
2.4.1.	Score SOFA	31
2.4.2.	Score Fine	33
2.4.3.	Score SAPSII	34
3.	Le suPAR : un biomarqueur potentiel de gravité du COVID-19	36
3.1.	Système uPA/uPAR et suPAR	36
3.2.	Expression cellulaire de l'uPAR.....	37
3.3.	Rôle physiologique du système uPA/uPAR	37
3.4.	Le suPAR	37
3.4.1.	Les différentes formes du suPAR.....	37
3.4.2.	Intérêt du dosage du suPAR	38
4.	But de l'étude	39
MATÉRIEL ET MÉTHODES		40
1.	Format de l'étude et critères éthiques.....	40
2.	Population de l'étude et schéma de la recherche.....	40
2.1.	Critères d'inclusion	40
2.2.	Critères d'exclusion	41
2.3.	Schéma de la recherche	41
2.3.1.	Sélection des patients et création d'une collection biologique transitoire	41
2.3.2.	Répartition des patients selon leur gravité	42
2.3.3.	Réalisation des dosages de suPAR plasmatique.....	43
3.	Collecte des données.....	43
4.	Variables étudiées	44
4.1	Variable d'intérêt.....	44
4.1.1.	Principe de dosage du suPAR	44
4.1.2.	Plage de mesure, linéarité et valeurs attendues.....	44
4.1.3.	Interférences	45
4.2.	Autres variables.....	45
4.2.1.	Variables socio-démographiques	45
4.2.2.	Variables cliniques.....	45
4.2.2.1.	Antécédents médicaux	45
4.2.2.2.	Traitements habituels.....	46
4.2.2.3.	Données de l'examen clinique.....	46

4.2.3.	Données paracliniques	46
4.2.2.1.	Scanner thoracique.....	46
4.2.2.2.	Données biologiques	47
4.2.4.	Scores composites	48
5.	Analyse statistique	48
	RÉSULTATS.....	51
1.	Effectif des patients dans les différents groupes	51
2.	Données descriptives de la population en rapport avec la gravité.....	52
2.1.	Durée totale de l'hospitalisation	52
2.2.	Durée d'hospitalisation en soins intensifs/réanimation	53
3.	Les concentrations de suPAR sont associées à la gravité des patients	54
3.1.	Répartition des concentrations de suPAR dans les différents groupes de patients classés selon leur gravité.....	54
3.2.	Détermination d'une valeur seuil d'intérêt pronostic du suPAR	55
3.2.1.	Patients décédés comparés aux patients non décédés	55
3.2.2.	Patients graves comparés aux patients non graves	56
4.	Données clinico-biologiques d'intérêt pronostique.....	57
4.1.	Antécédents et traitements	57
4.2.	Variables clinico-biologiques.....	58
4.2.1.	Age.....	58
4.2.2.	DFG	59
4.2.3.	CRP.....	60
4.2.4.	Saturation en oxygène (O ₂) et PaO ₂ /FiO ₂	60
4.2.5.	Scanner pulmonaire (TDM)	61
5.	Comparaison du suPAR aux variables clinico-biologiques ayant montré un intérêt prédictif.....	62
5.1.	Courbes ROC.....	62
5.2.	Régression logistique.....	64
6.	Comparaison du suPAR aux scores prédictifs de gravité (SAPSII et Fine)	64
6.1.	Courbes ROC.....	64
6.2.	Régression logistique.....	66
	DISCUSSION, PERSPECTIVES	67
	CONCLUSION	69
	RESSOURCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	70

ABREVIATIONS

ALAT	:	Alanine aminotransférase
ARAI	:	Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II
ASAT	:	Aspartate aminotransférase
AVC	:	Accident vasculaire cérébral
AUC	:	Aire sous la courbe
CK	:	Créatine kinase
CIVD	:	Coagulopathie intravasculaire disséminée
COVs	:	Coronavirus
CRP	:	Protéine C réactive
cTn	:	Troponine cardiaque sérique
DFG	:	Débit de filtration glomérulaire
ECMO	:	Oxygénation extra-corporelle
FiO₂	:	Fraction inspirée en oxygène
GPI	:	Glycosyl-phosphatidylinositol
HTA	:	Hypertension artérielle
IEC	:	Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IL-6	:	Interleukine 6
INSEE	:	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
INSERM	:	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LDH	:	Lactate déshydrogénase
LR +	:	Rapport de vraisemblance positif
LR -	:	Rapport de vraisemblance négative
Na	:	Sodium
NETs	:	Pièges extracellulaires de neutrophiles
NSP	:	Protéines non structurales
OHD	:	Oxygénothérapie à haut débit
OMS	:	Organisation Mondiale de la Santé
PAD	:	Pneumonie acquise à domicile
PAL	:	Phosphatase alcaline
PaO₂	:	Pression partielle artérielle en oxygène
PAS	:	Pression artérielle systolique
PNN	:	Polynucléaires neutrophiles

PSI	:	Pneumoniae Severity Index
PTA	:	Plateau Technique Automatisé
ROC	:	Receiver Operating Characteristic
RT-PCR	:	Réaction en Chaîne par Polymérase après Transcription Inverse ou Reverse Transcriptase PolyImmerase Chain Reaction
SAPSII	:	Simplified Acute Physiology Score
SaO₂	:	Saturation en oxygène
SARS-Cov-2	:	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SDRA	:	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
suPAR	:	Récepteur soluble l'activateur du plasminogène de l'urokinase
SOFA	:	Sequential Orga Failure Assessment
TCA	:	Temps de céphaline activateur
TDM	:	Tomodensitométrie
TMPRSS2	:	Protéase transmembranaire à sérine 2
TNF-alpha	:	Facteur de nécrose tumorale alpha
upAR	:	Récepteur de l'activateur du plasminogène de l'urokinase
VIH	:	Virus de l'Immunodéficience Humaine

TABLEAUX ET FIGURES

FIGURES

Figure 1 : Le taux de reproduction de différentes infections virales	15
Figure 2 : Phylogénie du SARS-CoV-2 d'après	16
Figure 3 : Génome du virus SARS-CoV2	16
Figure 4 : Structure du virus SARS-CoV2	17
Figure 5 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2	19
Figure 6 : Principe de la RT-PCR	22
Figure 7 : Principe d'un test immunochromatographique	23
Figure 8 : Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19	29
Figure 9 : Système uPA/uPAR et suPAR	36
Figure 10 : Sites de clivage de l'uPAR	36

Figure 11 : Structure de l'uPAR et différents isoformes du suPAR	38
Figure 12 : Schéma de la recherche	42
Figure 13 : Dosage du suPAR par immunoturbidimétrie	44
Figure 14 : Répartition des patients selon leur gravité en fonction du diagnostic à l'issue de l'hospitalisation	51
Figure 15 : Valeurs des scores prédictifs de gravité en fonction des groupes de patients	52
Figure 16 : Durée totale de l'hospitalisation par groupe de patients	53
Figure 17 : Durée d'hospitalisation en soins intensifs/réanimation par groupes de patients	54
Figure 18 : Valeurs des concentrations de suPAR dans les différents groupes de patients	54
Figure 19 : Détermination d'une valeur seuil du suPAR, d'intérêt prédictif de décès	55
Figure 20 : Détermination d'une valeur seuil d'intérêt du suPAR : Patients graves comparés aux patients non graves	56
Figure 21 : Proportion de patients présentant un antécédent d'HTA (A) ou de diabète (B) ou n'ayant pas l'antécédent	57
Figure 22 : Proportion de patients présentant un traitement antiagrégant plaquettaire (A) ou d'anticalciques (B) ou n'ayant pas de traitements	58
Figure 23 : Age des patients en fonction des groupes de patients	59
Figure 24 : Valeur du DFG en fonction des groupes de patients	59
Figure 25 : Valeur de la CRP en fonction des groupes de patients	60
Figure 26 : Valeurs de la saturation en O ₂ (A) et de la PaO ₂ /FiO ₂ (B) en fonction des groupes de patients	61
Figure 27 : Résultat du TDM en fonction des groupes de patients	62
Figure 28 : Courbes ROC (A) et tableau de l'AUC (B) du suPAR et des autres variables clinico-biologiques	63
Figure 29 : Courbes ROC (A) et tableau de l'AUC (B) du suPAR et des scores SAPSII et Fine	65
Figure 30 : Matrice de corrélation du suPAR, du score Fine et du score SAPSII	65

TABLEAUX

Tableau 1 : Échelle permettant de quantifier l'étendue des lésions pulmonaires dans le cadre du COVID-19 par l'évaluation du pourcentage d'atteinte d'un lobe pulmonaire	28
Tableau 2 : Synthèse des variations biologiques les plus fréquemment constatées dans les formes graves de COVID-19	31

Tableau 3 : Détail du nombre de points attribués selon la défaillance des organes pour le calcul du score SOFA	32
Tableau 4 : Association entre le nombre de points au score SOFA et la mortalité hospitalière en réanimation	32
Tableau 5 : Nombre de points attribués selon différentes variables pour le calcul du score Fine d'après	33
Tableau 6 : Probabilité de mortalité et orientation d'une pneumopathie acquise à domicile à 30 jours en fonction du Score Fine	34
Tableau 7 : Nombre de points attribués aux différentes variables pour le calcul du score SAPSII	35
Tableau 8 : Probabilité de mortalité des patients admis en unité de soins intensifs en fonction du score SAPS II	35
Tableau 9 : Caractéristiques retenues pour classer les patients selon leur gravité en fonction du diagnostic à l'issue de l'hospitalisation	43
Tableau 10 : Échelle de cotation de l'étendue des lésions COVID pulmonaires sur le scanner thoracique ou de la gravité notée par le radiologue	47
Tableau 11 : Échelle de cotation du ratio PaO ₂ /FiO ₂	47
Tableau 12 : Calcul du DFG par la formule CKD EPI	47
Tableau 13 : Score Quick-SOFA	48

MOTS CLÉS

Biomarqueur innovant

suPAR

Primo-infection à SARS-CoV-2

Marqueurs précoces de gravité

Étude observationnelle

En décembre 2019, une épidémie de pneumonie atypique a émergé dans la ville de Wuhan en Chine. Quelques mois plus tard, un nouveau coronavirus a été identifié et nommé SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) par le groupe de travail sur les coronavirus, une partie du Comité International de la Taxonomie des Virus ¹.

Le SARS-CoV-2 provoque une maladie respiratoire parfois sévère, appelée COVID-19 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ¹. L'origine du SARS-CoV2 n'est pas encore connue, mais l'hypothèse la plus probable par l'OMS est la transmission à l'homme par les animaux vendus au marché de gros de Huanan dans la ville de Wuhan en Chine ².

Le SARS-CoV-2 s'est propagé ensuite vers les autres pays en quelques semaines causant une pandémie ¹. La pandémie COVID-19 est la troisième épidémie de zoonose due à un coronavirus, après le SARS-CoV-1 en 2002-2003 et le MERS-CoV en 2012 ^{3,4}.

La pandémie à COVID-19 a rapidement entraîné la saturation des capacités d'accueil des services des urgences et de réanimation. Devant l'afflux massif et brutal des patients infectés à SARS-CoV-2, les professionnels de santé ont été confrontés à la nécessité de prioriser et trier les patients.

Prédire les risques de mortalité du COVID-19 permettrait une meilleure prise en charge des patients dès leur hospitalisation. Pour cela, des biomarqueurs de gravité sont à disposition des cliniciens mais aucun d'entre eux permettent d'anticiper le développement d'une forme grave de la maladie.

Le suPAR est la forme soluble du récepteur de l'activateur du plasminogène (uPAR) lié à la membrane des cellules immunitaires. Le suPAR s'est avéré être un bon marqueur de l'inflammation et prédit la morbidité et la mortalité en population générale ⁵. Il pourrait donc permettre à déterminer la gravité du COVID-19 de façon rapide et précoce.

Nous allons dans un premier temps aborder les généralités du virus SARS-CoV-2 et les manifestations cliniques graves qui l'entraîne. Nous détaillerons ensuite les marqueurs de gravité actuellement disponibles pour les cliniciens, puis nous présenterons le suPAR et son potentiel intérêt dans le pronostic du COVID-19.

1. Le COVID-19 et son agent pathogène

1.1. Le SARS-CoV-2

1.1.1. Contagiosité

La contagiosité d'un agent infectieux peut s'évaluer par un indicateur appelé taux de reproduction ou nombre de reproduction de base (R_0)¹. Le R_0 est le nombre moyen de personnes contaminées par un individu infecté par le virus dans une population non immunisée contre ce virus. Si le R_0 est supérieur à 1, alors la maladie tend à s'étendre d'elle-même en l'absence d'action. Lors du premier mois de l'épidémie l'OMS avait estimé le R_0 à 2,6⁶.

La **figure 1** montre une comparaison des valeurs estimées de R_0 de plusieurs virus dont le SARS-CoV-1 pour lequel le R_0 semble voisin de celui du SARS-CoV-2 en début de pandémie⁷.

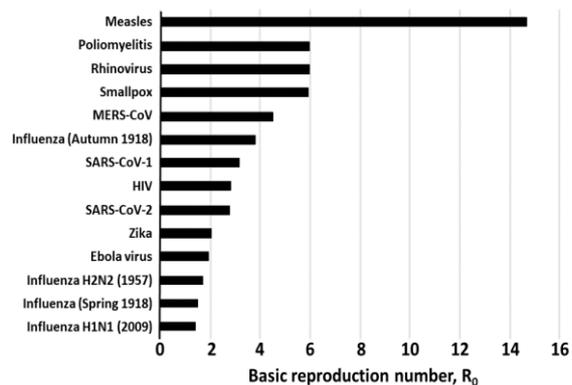


Figure 1: Le taux de reproduction de différentes infections virales⁷

1.1.2. Phylogénie

Coronavirus (COVs) est dérivé du mot « corona » qui signifie « couronne » en latin. Les COVs sont des membres de la sous-famille des Coronavirinae. Ils appartiennent à la famille des Coronaviridae et à l'ordre des Nidovirales³. Les CoVs sont divisés en quatre genres : alphacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus, et deltacoronavirus. Jusqu'en 2019, six étaient connus comme responsables d'infections humaines : deux alphacoronavirus (HCoV-NL63, HCoV-229E) et quatre betacoronavirus (HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARS-CoV-1, MERS-CoV)⁸. Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus pathogène pour l'Homme et appartient au genre bêtacoronavirus¹.

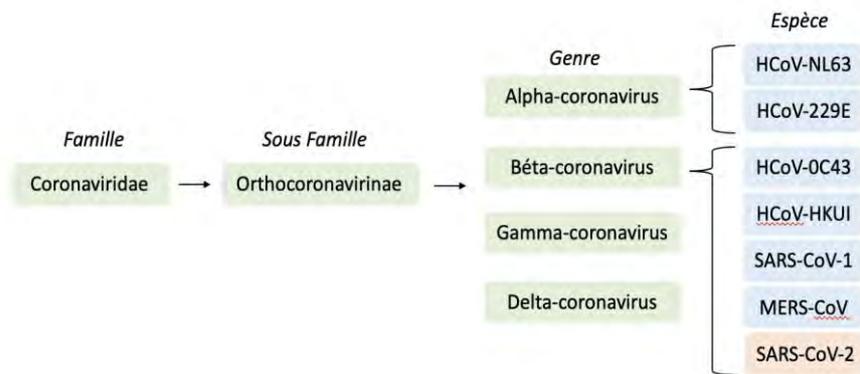


Figure 2 : Phylogénie du SARS-CoV-2 (d'après ^{3,8})

1.1.3. Génome du virus SARS-CoV-2

Les CoVs possèdent les génomes les plus grands (26,4 à 31,7 kb) parmi tous les virus à ARN connus ⁹.

Les deux tiers du génome codent pour un vaste gène réplicase (composé de ORF1a et ORF1b) qui sera traduit en deux polyprotéines, pp1a et pp1b, par la suite clivées en seize protéines non structurales (NSP) indispensables à la réplication virale ^{8,10}. (**Figure 3**)

Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structure du virus dont quatre protéines membranaires (cf Partie 1.1.4) et la protéine de capside qui forme des complexes d'ARN qui facilitent la transcription et l'assemblage du virus ⁸.

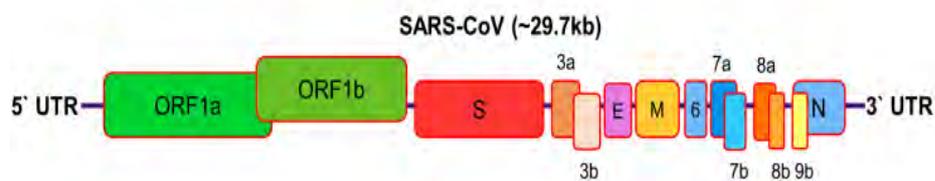


Figure 3 : Génome du virus SARS-CoV2 ¹⁰

1.1.4. Structure virale

Le SARS-CoV-2 (**Figure 4**) est un virus enveloppé sphérique de 60 à 220 nm ¹⁰ composé notamment d'ARN monocaténaire positif ^{6,9}. La nucléocapside de forme hélicoïdale est formée de la

protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral. Elle est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface ⁸ :

- La protéine spike (S) : elle permet la fixation et la fusion entre le virus et la membrane de la cellule hôte. Elle est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous unité S1 qui permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2. Elle donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique ⁶
- La protéine d'enveloppe (E)
- La protéine de membrane (M) : c'est la protéine structurelle la plus abondante qui définit la forme de l'enveloppe virale
- La protéine hémagglutinine-estérase (HE) : elle est responsable de la liaison aux récepteurs de la cellule hôte

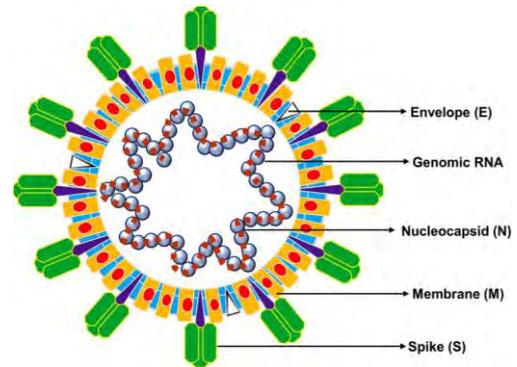


Figure 4 : Structure du virus SARS-CoV2 ¹⁰

1.1.5. Cycle de réplication

Le cycle de réplication du virus SARS-CoV-2 est schématisé dans la **figure 5** ¹¹.

Le SARS-CoV2 s'attache spécifiquement aux récepteurs ACE2 de la cellule hôte avec une interaction de haute affinité entre la protéine S virale et le récepteur à l'angiotensine de l'hôte ⁶.

L'ACE2 est une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine I ⁶. L'expression élevée d'ACE2 a été identifiée dans le poumon (cellules alvéolaires de type II) mais aussi l'œsophage, l'iléon, le côlon, le rein (tube contourné proximal), le myocarde, la vessie (cellules urothéliales) et récemment la muqueuse buccale ³.

La liaison de la sous unité S1 à ACE2 entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant S2 et permettant l'endocytose puis la fusion de l'enveloppe virale au niveau de la membrane cellulaire ⁸.

Cette fusion nécessite l'activation de S par clivage au niveau de la jonction S1/S2 réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (protéase transmembranaire à sérine 2) ⁸.

La fusion membranaire libère la nucléocapside dans le cytosol où le gène de la réplicase (orf1a et orf1b) de l'ARN viral est traduit en deux polyprotéines (pp1a et pp1ab). Ces polyprotéines sont clivées en nombreuses protéines indispensables au cycle viral (notamment deux protéases virales et

une ARN-polymérase ARN-dépendant) s'assemblent en un large complexe de transcription et de réplication⁸.

Ce complexe protéique permet de former de l'ARN génomique et via la synthèse d'ARN sous-génomique de former les protéines de structures virales⁸. Les protéines de structures s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapsides et l'ARN génomique est incorporé sous forme de particules matures par bourgeonnement à partir des membranes cellulaires internes. Les vésicules contenant les virons fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées⁶.

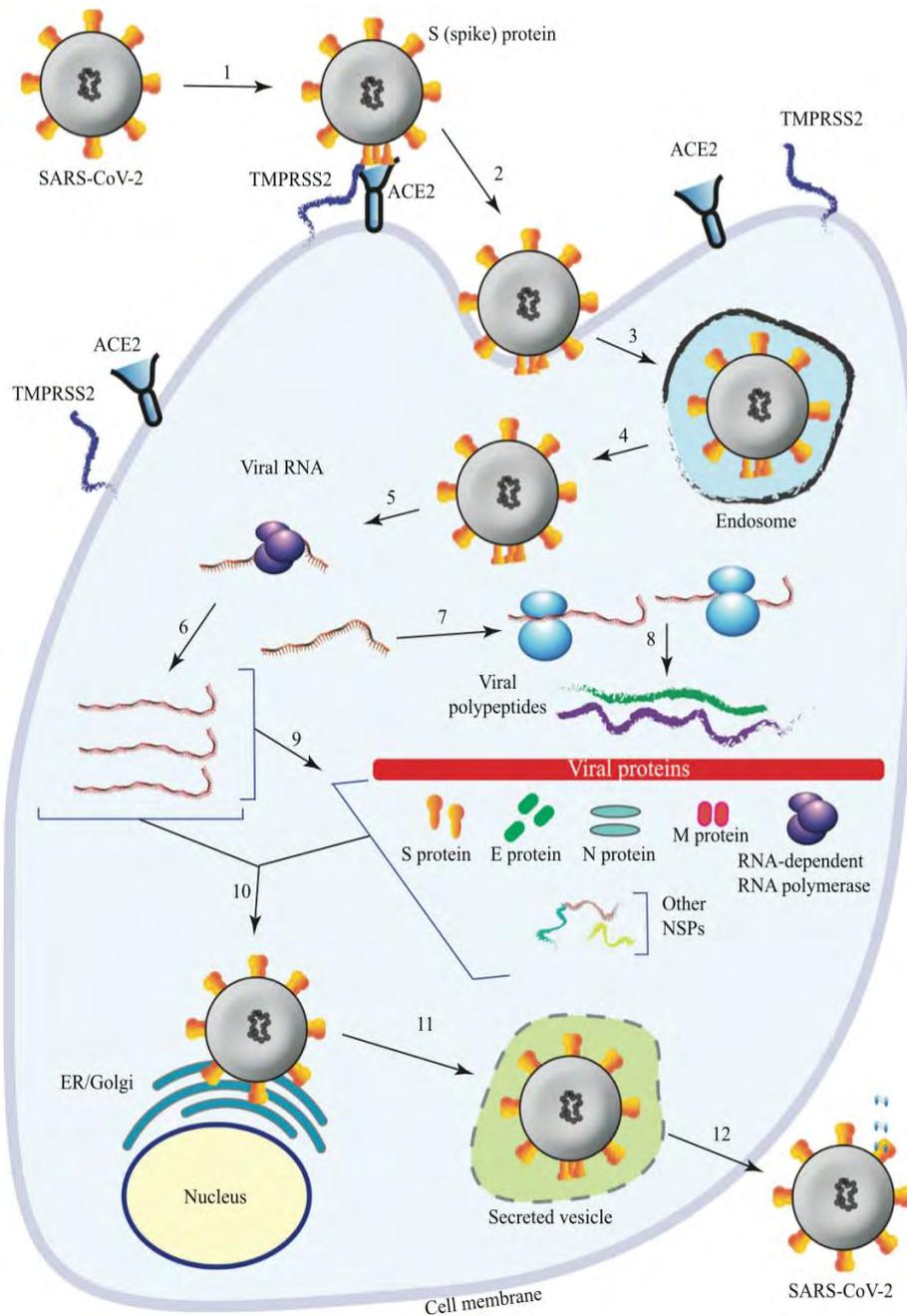


Figure 5 : Cycle de réplication du SARS-CoV-2 ¹¹

1. Fixation du SARS-CoV2 aux récepteurs ACE2 sur la membrane de la cellule hôte
2. Intégration de la protéine S virale à la membrane de la cellule hôte
3. Entrée du virus dans la cellule par endocytose
4. Fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cellulaire
5. Formation du complexe réplicase-transcriptase
6. Synthèse de l'ARN viral
7. Traduction de l'ARN viral en deux polyprotéines pp1a et pp1b
8. Clivage protéolytique des polyprotéines en protéines non structurales
9. Traduction des ARNm viraux en protéines structurales
10. Assemblage de l'ARN viral et des protéines en virion au niveau du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi
11. Formation de vésicules virales
12. Libération du virion de la cellule hôte par exocytose

1.1.6. Transmission interhumaine

La principale voie de transmission du SARS-CoV-2 est la transmission interhumaine directe à courte distance par l'émission de gouttelettes respiratoires générées par la parole, la toux et les éternuements. De plus, la transmission aéroportée peut avoir lieu à longue distance dans une pièce confinée mal ventilée. La transmission interhumaine directe peut être par manuportage⁸. Les gouttelettes chargées de particules virales peuvent également infecter un sujet par transmission indirecte par contact avec une surface inerte ou un objet contaminés⁸. L'agent pathogène reste potentiellement infectieux en fonction du matériau et des conditions environnementales durant un temps variable, qui peut aller de quelques heures à plusieurs jours sur les surfaces contaminées⁴.

La transmission est possible à partir de personnes asymptomatiques ou présymptomatiques. La réplication du virus ne se fait pas seulement dans les poumons, mais très tôt dans les cellules de la bouche et du nez. Les personnes infectées par le SARS-CoV-2 sont donc contagieuses 1 à 2 jours avant le début des symptômes³.

1.2. L'infection à SARS-CoV-2 : le COVID-19

Le COVID-19 résulte de l'infection au virus SARS-CoV-2. Le diagnostic précoce d'une infection à SARS-CoV-2 a permis de faciliter la prise en charge du patient et de mieux maîtriser les flambées épidémiques. La particularité de cette maladie réside dans le large éventail de symptômes et la possibilité d'évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë. Il existe par ailleurs d'autres complications non respiratoires potentiellement mortelles, telles que l'embolie pulmonaire, le syndrome coronarien aigu, et l'accident vasculaire cérébral. La persistance des symptômes plusieurs semaines ou mois après l'infection à SARS-CoV-2 est définie comme COVID long. Cette forme de COVID-19 est devenue un problème majeur de santé publique.

1.2.1. Diagnostic positif

Le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 est biologique et repose sur des kits de détection du SARS-CoV-2 qui ont obtenu une autorisation d'utilisation en urgence par l'OMS (procédure EUL : Emergency Use Listing) et de la Food and Drug Administration des États-Unis (procédure EUA : Emergency Use Authorization)^{12,13}. Plus de 160 tests ont été approuvés et munis de label EUA, et plus de 80% d'entre eux étaient des tests moléculaires¹³.

1.2.1.1. Recommandations

L'OMS recommande de prélever des échantillons nasopharyngés et oropharyngés chez les patients présentant des symptômes évocateurs de COVID-19 dans la semaine qui suit l'apparition des symptômes ¹⁴. Le prélèvement salivaire, moins invasif, est indiqué en première intention dans le cadre de dépistages ciblés à large échelle (écoles, universités...) et en seconde intention chez des personnes symptomatiques lorsque le prélèvement nasopharyngé est difficile ¹⁵. Il est également nécessaire de dépister les personnes asymptomatiques qui ont été en contact avec des cas confirmés de COVID-19. En effet, ces recommandations de dépistage sont des éléments essentiels de lutte contre la pandémie COVID-19 ¹⁶.

1.2.1.2. Tests diagnostiques biologiques

1.2.1.2.1. Détection des gènes viraux

La réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse ou Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) ¹⁷ permet une amplification des acides nucléiques du SARS-CoV-2 recueilli après prélèvements nasopharyngés ou oropharyngés. La technique est basée sur deux réactions consécutives : la conversion de l'ARN en ADNc par la transcriptase inverse, puis l'amplification de l'ADNc par réaction en chaîne par une polymérase à l'aide d'amorces pouvant s'hybrider spécifiquement au gène ¹⁸. **(Figure 6)**

Le 11 janvier 2020, l'institut malaisien de recherche médicale a été le premier à annoncer les amorces et les sondes de la RT-PCR spécifique au SARS-CoV-2. Leurs premiers kits SARS-CoV-2 ciblaient les régions ORF-1a et E du génome viral ¹⁸.

La RT-PCR est une technique fiable, rapide, sensible et spécifique produisant des résultats en quelques heures. Cependant, la sensibilité dépend de la qualité du prélèvement et de la quantité d'ARN viral dans l'échantillon (la charge virale est plus élevée lors des premiers jours des symptômes et diminue jusqu'au 11ème jour) ^{1,18}. La RT-PCR à SARS-CoV-2 se positive une semaine après la contamination et la détection du SARS-CoV-2 est possible jusqu'à deux à trois semaines après l'apparition des premiers symptômes ¹.

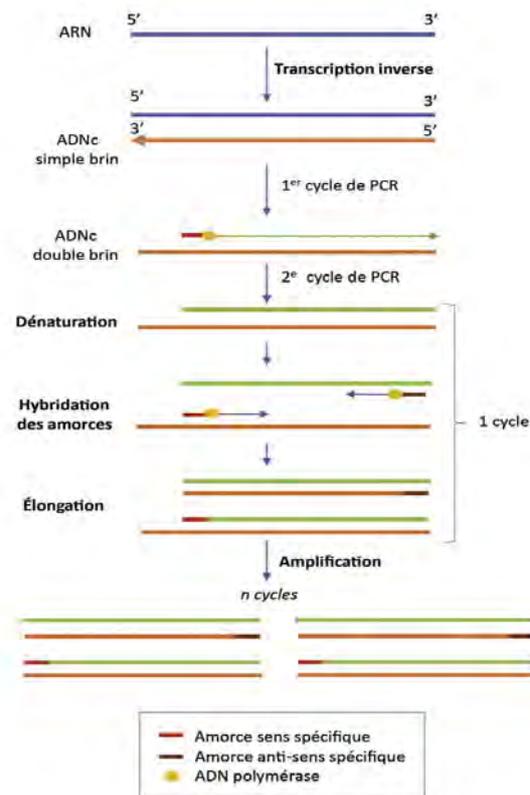


Figure 6 : Principe de la RT-PCR ¹⁸

Amplification de l'ARN SARS-CoV-2 selon les trois principales étapes (dénaturation, hybridation, élongation) en 2^n copies (n : nombre de cycles)

1.2.1.2.2. Détection d'antigènes viraux

Les tests antigéniques développés sont des tests rapides (15 à 30 minutes), facile d'utilisation et d'interprétation. Ainsi, ils ont permis d'augmenter la rapidité de détection du SARS-CoV-2 dans le monde entier et de réduire les risques de transmission virale ¹⁸. Mais comparativement à la détection par la RT-PCR, les tests de détection rapide manquent de sensibilité (80%) ¹³.

Les tests antigéniques détectent la glycoprotéine S, la protéine M ou protéines N libérées du SARS-CoV2 *via* des anticorps spécifiques. Le « Sofia 2 SARS Antigen Test Kit » est le premier Test Diagnostic Rapide (TDR) réalisable par les laboratoires de biologie médicale, délivré par l'EUA. Il repose sur la détection de la protéine N du SARS-CoV2 par immunochromatographie par flux latéral de type sandwich ^{18,19}. **(Figure 7)**

D'autres types de tests antigéniques rapides existent, les Tests Rapides d'Orientation Diagnostic (TROD) et les autotests, effectués hors laboratoire de biologie médicale ¹⁸.

Tout test antigénique positif doit être confirmé par RT-PCR.

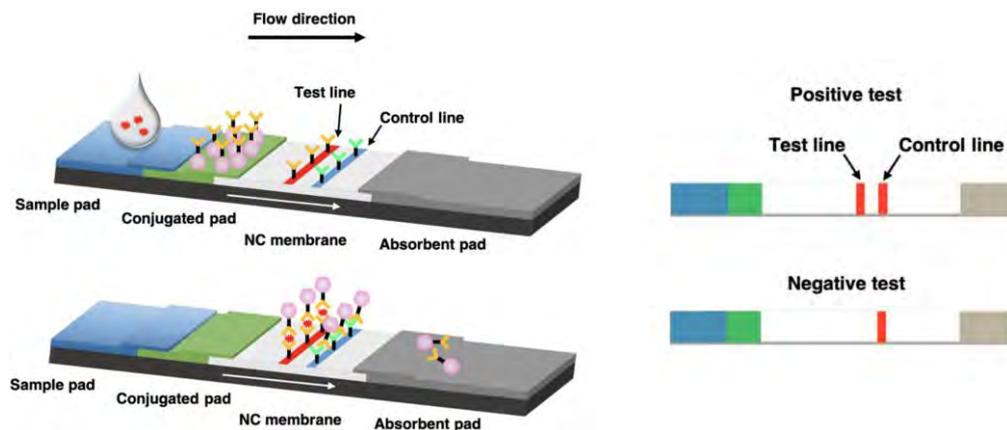


Figure 7 : Principe d'un test immunochromatographique ¹⁹

Simple pad : Membrane d'échantillon, Conjugated pad : Membrane conjuguée, NC membrane : Membrane de nitrocellulose de réaction, Test line : ligne de test, Control line : ligne de contrôle, Absorbent pad : Papier absorbant

L'échantillon est déposé à l'extrémité de la bandelette. Si l'antigène recherché est présent, il se lie à l'anticorps spécifique conjugué, le plus souvent à l'or colloïdal. Sous l'effet d'un tampon lyse-migration, le complexe antigène-anticorps migre par capillarité vers la membrane de nitrocellulose où il sera retenu par un anticorps de capture fixé sur la membrane. Un résultat positif se traduit par l'apparition d'une bande colorée sur la ligne de test. L'excès de complexe conjugué continue à migrer et est immobilisé par un anticorps qui entraîne l'apparition d'une ligne colorée. Cette seconde ligne de contrôle valide le bon fonctionnement du test. En cas de réaction négative, seule la ligne de contrôle est colorée.

1.2.3. Manifestations cliniques du COVID-19

1.2.3.1. Formes cliniques selon la gravité en phase aiguë

L'OMS décrit l'infection à SARS-CoV-2 selon le niveau de sévérité clinique présentée par le patient : forme non sévère, modérée, sévère et état critique ²⁰.

1.2.3.1.1. Infections COVID-19 non ou peu sévères

Dans les formes non sévères nous retrouvons les infections asymptomatiques et les infections symptomatiques légères.

Les infections asymptomatiques sont caractérisées par une RT-PCR SARS-CoV-2 positive sans signe clinique. Plusieurs études ont montré que l'infection au SARS-CoV-2 peut-être asymptomatique chez environ 40% des sujets infectés ²¹. Toutefois, la proportion exacte de personnes asymptomatiques est encore difficile à définir ¹⁴.

La phase d'incubation du SARS-CoV-2 dure entre 2 et 14 jours, avec une moyenne d'environ 6 jours²². Un peu moins de la moitié des personnes atteintes de COVID-19 (40 %) ne présentent qu'une forme bénigne de la maladie¹⁴.

Les symptômes correspondent à ceux d'une infection virale des voies aériennes supérieures. La plupart des personnes présentent de la fièvre, une toux sèche, une asthénie, une anorexie, et des myalgies. D'autres symptômes non spécifiques tels que des douleurs thoraciques, des céphalées, des diarrhées, des nausées et des vomissements ont été également décrits¹⁴. Une anosmie et une agueusie ont été rapportées par plus de 50% des patients²³.

Dès lors qu'il existe une atteinte pulmonaire, les infections COVID-19 peuvent être plus sévères. Elles sont présentes chez 40% des patients infectés. Les patients présentent des signes cliniques de pneumonie (fièvre, toux, dyspnée, respiration rapide) mais sans signe de pneumonie sévère (saturation en oxygène > 90%). L'apport d'une oxygénothérapie n'est pas nécessaire. L'imagerie thoracique permet d'écarter les complications pulmonaires¹⁴.

1.2.3.1.2. COVID-19 de forme sévère

Les formes bénignes ou modérées peuvent s'aggraver chez 15% des patients²². La forme la plus sévère de COVID-19 est une pneumonie caractérisée par une toux, une dyspnée et des infiltrats au scanner thoracique (TDM). A ce stade, le diagnostic est clinique et l'imagerie radiologique (radiographie, TDM) est utilisée pour évaluer l'étendue de l'atteinte pulmonaire et les complications. La mise en place d'un apport en oxygène est nécessaire¹⁴.

La maladie en phase sévère a été définie comme²⁴ :

- Une détresse respiratoire avec la fréquence respiratoire supérieure à 30 respirations par minute
- Une saturation en oxygène < 90% de l'air ambiant au repos
- Un indice d'oxygénation (pression partielle d'artère de l'oxygène/ fraction d'oxygène inspirée, PaO_2/FiO_2) < 300 mmHg

L'infection COVID-19 peut aboutir à un état critique défini comme^{24,3} :

- Une aggravation de l'état respiratoire conduisant à une ventilation mécanique (cf SDRA, partie 1.2.3.2)
- Un dysfonctionnement aigu d'organe (cf tempête cytokinique, partie 1.2.3.2) engageant le pronostic vital et exigeant la surveillance en unité de soins intensifs
- Et/ou un choc septique

Certains facteurs de risques d'évolution de la maladie vers une infection grave ont été notés ¹⁴ :

- Un âge supérieur à 60 ans : le risque augmente proportionnellement avec l'âge
- Le sexe : les hommes sont plus à risque d'hospitalisation que les femmes
- Les comorbidités : le diabète, les cardiopathies, l'hypertension artérielle, les pathologies pulmonaires chroniques, et les maladies rénales chroniques
- L'immunodépression
- L'obésité
- Le cancer

Aucune association n'a été établie entre les traitements anti-hypertenseurs antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), ou inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et le COVID-19. Les traitements ARAII ou IEC ne semblent ni favoriser l'infection par le SARS-CoV-2, ni aggraver le pronostic. Après une inquiétude initiale, il n'est donc pas recommandé d'arrêter son traitement anti-hypertenseur pendant une infection à COVID-19 ²⁵.

1.2.3.2. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)

Chez moins de 5% des patients l'infection peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une admission aux soins intensifs ^{22,26}.

La sévérité de l'atteinte clinique dépend du degré de l'hypoxie ²⁷ :

- SDRA léger : $300 < PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg
- SDRA modéré : $200 < PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg
- SDRA sévère : $PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg

Il a été noté que les patients atteints de SDRA dans le contexte du COVID-19 présentaient une dysrégulation de la réponse inflammatoire avec infiltration pulmonaire de cellules inflammatoires et une libération massive de cytokines (syndrome de libération ou tempête de cytokines) dans les poumons ²⁴. La tempête de cytokines peut se propager dans tout l'organisme et induire une défaillance multiviscérale (insuffisance rénale, troubles du rythme cardiaque, événements thromboemboliques, troubles neurologiques, septicémie) ^{22,28}.

Le taux de mortalité des personnes développant un SDRA peut atteindre 50 % ²⁹. En effet, la principale cause de décès dans l'infection par le SARS-CoV-2 est la détresse respiratoire aiguë et l'insuffisance respiratoire. À noter que les événements thrombotiques ou hémorragiques, la

septicémie, l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale, contribuent également au décès ²⁴.

Le traitement du SDRA repose sur une oxygénothérapie à haut débit (OHD) non invasive permettant d'éviter l'intubation des patients. Le positionnement en décubitus ventral du patient et éventuellement le recours au monoxyde d'azote par voie inhalée peuvent également contrôler l'hypoxie chez le patient. Lorsque l'oxygénation du patient reste insuffisante, on peut recourir à des techniques d'oxygénation extra-corporelles comme l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) ³⁰.

1.2.3.3. Hypoxémie silencieuse

Les patients admis aux soins intensifs pour une insuffisance respiratoire sévère peuvent présenter une forme atypique de SDRA ³⁰. Des patients COVID-19 peuvent se présenter initialement sans dyspnée ni signe de détresse respiratoire alors même qu'ils présentent une hypoxémie profonde (pression partielle de l'oxygène < 60 mmHg). Ce phénomène est appelé hypoxie silencieuse ou « happy hypoxemia » ³¹.

Il concernerait entre un et deux tiers des patients à un stade précoce de l'atteinte respiratoire. L'absence initiale de dyspnée correspond à la perte d'un signal d'alarme pour l'organisme et peut-être suivie d'une rapide aggravation clinique ³¹.

1.2.4. COVID-19 et décès

Dans ce contexte de crise sanitaire, un des objectifs est de surveiller le développement de la pandémie. En France, plusieurs organismes produisent des données pour suivre l'évolution de la mortalité liée au COVID-19, dont l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et Santé Publique France.

En un an, la pandémie de COVID-19 s'est traduite par quatre vagues épidémiques en France (2020 à 2021) ³² :

- La première vague, au printemps 2020 causant 20 000 décès
- La deuxième vague, à l'automne 2020 causant 25 000 décès
- La troisième vague, début 2021 dont la durée a augmenté, conduisant à un accroissement du nombre de formes graves et 40 000 décès

- La quatrième vague, pendant l'été 2021 était de moindre ampleur et de moindre durée du fait de l'extension massive de la vaccination

En début de l'année 2023, on dénombre en France un peu plus de 160 000 décès depuis le début de la pandémie et un peu plus de 6 740 000 dans le monde entier ³³.

2. Paramètres usuels d'évaluation de la gravité du COVID-19

Pour éviter une surcharge du système de santé il a été nécessaire d'identifier les patients à risque de complications de COVID-19. Des critères cliniques et paracliniques ont été à dispositions des médecins pour évaluer le pronostic de la maladie. Cette partie passe en revue certains de ces critères utilisés pour prédire la gravité du COVID-19.

2.1. Score Quick-SOFA

Le score Quick-SOFA est une version simplifiée du score SOFA (cf. SOFA, partie 3.4.1). Le score Quick-SOFA est utilisé pour dépister la présence d'une défaillance d'organes chez les patients suspects d'infection. Il est utilisé dès la phase d'admission au service d'accueil des urgences pour prédire l'aggravation des patients septiques, la mortalité et le recours à une hospitalisation en réanimation.

Un score Quick-SOFA supérieur ou égal à 2 est considéré comme positif. Son calcul est réalisé sur la cotation 0 ou 1, selon l'absence ou la présence des critères suivants ¹ :

- Fréquence respiratoire > 22 cycles /minute
- Trouble des fonctions supérieures (confusion, désorientation, score de Glasgow < 15)
- Pression artérielle systolique < 100 mmHg

2.2. Marqueurs radiologiques de gravité

La tomodensitométrie thoracique (TDM) est un outil important d'aide au triage des patients dont l'état justifie une hospitalisation. Mais la sensibilité de la TDM thoracique est globalement faible les trois premiers jours de la maladie ²⁶.

Dans l'étude de Li et al. les signes radiologiques pulmonaires suivants semblent être préférentiellement associées au COVID-19 ¹ :

- Foyers de condensation pulmonaires
- Épaississements des parois bronchiques
- Images en verre dépoli

- Crazy paving : superposition de verre dépoli et de réticulations intra-lobulaires
- Atteinte du lobe supérieur droit

L'étendue des lésions pulmonaires au scanner permet d'estimer la gravité de l'atteinte, certains proposent une quantification de l'étendue pour chaque lobe pulmonaire, selon une échelle allant 0 à 5 (**Tableau 1**). Les valeurs pour chacun des cinq lobes sont additionnées. Un score > 7/25 semble significativement associé à une forme grave de la maladie ¹.

0	Absence de signe radiologique
1	Atteinte < 5 % du lobe
2	Atteinte de 5 à 25 % du lobe
3	Atteinte de 26 à 49 % du lobe
4	Atteinte de 50 à 75 % du lobe
5	Atteinte > 75 % du lobe

Tableau 1 : Échelle permettant de quantifier l'étendue des lésions pulmonaires dans le cadre du COVID-19 par l'évaluation du pourcentage d'atteinte d'un lobe pulmonaire, d'après ¹

D'autres évaluent la gravité en fonction d'une classification visuelle en 5 stades, basée sur le pourcentage de surface pulmonaire totale atteinte au scanner (**Figure 8**) ³⁴ :

- Atteinte absente ou minime : < 10 %
- Atteinte modérée : 10 – 25 %
- Atteinte étendue : 25 – 50 %
- Atteinte sévère : 50 – 75 %
- Atteinte critique : > 75 %

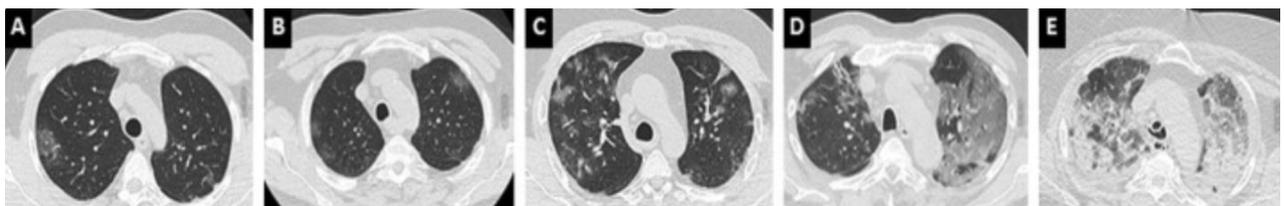


Figure 8 : Différents degrés d'atteinte de pneumonie COVID-19 ³⁴

A : minime < 10 % ; B : modérée 10-25 % ; C : étendue 25-50 % ; D : sévère 50-75 % ; E : critique > 75 %

2.3. Eléments biologiques associés à la gravité du COVID-19

2.3.1. Numération de formule sanguine

On trouve fréquemment une lymphopénie chez les patients atteints de COVID-19. En effet, les lymphocytes T CD4 et CD8 expriment la cible du virus SARS-CoV-2, le récepteur ACE2. Le SARS-CoV-2 peut donc infecter directement les lymphocytes entraînant leur destruction ou leur dysfonctionnement. La perte des lymphocytes T CD4 et CD8 chez une personne ayant le COVID-19 peut entraîner une aggravation des réponses inflammatoires. Ainsi, la lymphopénie s'est avérée être un marqueur de gravité du COVID-19 et paraît être un des principaux facteurs de risque d'une hospitalisation plus longue ^{24,35}.

D'après une étude de cohorte, une thrombocytopenie légère a été identifiée chez un quart des patients COVID-19 lors de leur admission à l'hôpital. Celle-ci était indépendamment prédictif du risque d'admission en soin intensif. Mais durant l'hospitalisation, une thrombopénie a été identifiée pouvant être un facteur de mauvais pronostic ^{35,36}.

Plusieurs mécanismes entraîneraient la chute des plaquettes chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. On peut retrouver une thrombopénie par destruction du système immunitaire ou par consommation mais également par agrégation plaquettaire qui peut entraîner des microthrombi obstruant les vaisseaux pulmonaires ³⁷.

L'augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles (PNN) a été principalement décrit dans les cas graves et critiques du COVID-19 ²⁴. La phase aiguë du SDRA est caractérisée par une réponse immunitaire exubérante produisant une infiltration et une accumulation des PNN dans les alvéoles pulmonaires. Ces PNN peuvent libérer des pièges extracellulaires de neutrophiles (NET) qui conduisent à l'émission de longs fragments d'ADN recouverts de protéines. Ces NETs vont contribuer à propager l'inflammation et la thrombose microvasculaire dans les poumons des patients atteints d'un SDRA ³⁸.

Au niveau du frottis sanguin on note une augmentation des PNN hyper granuleux parfois vacuolisés ³⁶.

Au niveau du myélogramme, les images d'hémophagocytose peuvent-être caractéristiques de COVID-19 sévère ³⁶.

2.3.2. Coagulation

Il a été noté que les patients atteints de COVID-19 ont une tendance thrombotique accrue (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, accident ischémique cérébraux). En effet, le

SARS-CoV-2 entraîne une activation immunitaire excessive propice à l'hypercoagulabilité et à la thrombose. Des anticorps antiphospholipides (ACC) ont été détectés chez les patients atteints du COVID-19 et pourraient favoriser la survenue de ces événements thrombotiques. La thrombose contribuerait à la progression du COVID-19 vers une forme grave ^{39,36}.

L'infection à SARS-CoV-2 peut induire une activation excessive de la coagulation et pourrait entraîner une occlusion des petits vaisseaux pulmonaire. La coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD) chez les patients atteints de COVID-19 contribuerait directement à l'insuffisance respiratoire sévère. Les marqueurs associés à la CIVD liée au COVID-19 sont de mauvais pronostic, tels que l'augmentation des D-Dimères et du fibrinogène ^{24,35}.

2.3.3. Marqueurs de l'inflammation

Au cours de la phase aiguë de la maladie, une dysrégulation de la réponse inflammatoire peut se produire avec la libération massive de cytokines. Des études ont montré que l'élévation de cytokines inflammatoires était associée à une détresse respiratoire et une défaillance multi-viscérale. L'ampleur de la tempête cytokinique est corrélée à la gravité du COVID-19. L'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-alpha) sont les cytokines principalement augmentées. Plusieurs études ont rapporté que l'IL-6 était la cytokine ayant la plus grande spécificité et sensibilité pour prédire précocement les formes sévères ^{24,35}.

En réponse au SARS-CoV-2, le foie synthétise des quantités importantes de Protéine C Réactive (CRP), une protéine de phase aiguë de l'inflammation. Ce biomarqueur inflammatoire couramment utilisé a été considérablement augmenté chez les patients atteints de COVID-19. Plusieurs études ont montré que la CRP pouvait être un marqueur de gravité du COVID-19 et de progression de la maladie vers une forme grave ^{24,35}.

2.3.4. Marqueurs biochimiques

Des élévations significatives de lactate déshydrogénase (LDH), créatine kinase (CK), aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), bilirubine totale, urée et créatinine ont été couramment signalées chez les patients gravement malades ²⁴. Des études ont montré qu'il pouvait exister des lésions myocardiques chez les patients COVID-19 entraînant une élévation de la troponine cardiaque sérique (cTn). Plusieurs mécanismes d'actions sont décrits dont l'hypoxie tissulaire cardiaque, la tempête de cytokines, l'état d'hypercoagulabilité et l'invasion virale directe ⁴⁰.

Les patients ayant un taux élevé de troponine sont plus susceptibles de développer une septicémie, d'avoir une progression rapide de la maladie et de connaître une mort précoce (3 jours suivant l'admission à l'hôpital) ²⁴.

Marqueurs biologiques	Variations
Lymphocytes	↘
Plaquettes	↘
PNN	↗
D-dimères	↗
Fibrinogène	↗
Il-6	↗
TNF-alpha	↗
CRP	↗
LDH	↗
CK	↗
ASAT	↗
ALAT	↗
Bilirubine	↗
Urée	↗
Créatinine	↗
cTn	↗

Tableau 2 : Synthèse des variations biologiques les plus fréquemment constatées dans les formes graves de COVID-19

2.4. Scores clinico-biologiques de gravité

Les scores de gravité permettent de prédire le pronostic des patients et leurs risques de décès. Ces scores ont pour but d'aider les cliniciens à prendre des décisions liées à la prise en charge du patient. De nombreux scores ont été développés dont le score SOFA, le score Fine, et le score SAPSII.

2.4.1. Score SOFA

Le score Sequential Orga Failure Assessment (SOFA) permet d'évaluer la gravité du dysfonctionnement d'organes dans le sepsis. Le score SOFA a la capacité de prédire la mortalité dans les services de réanimation et unités de soins intensifs. Il est difficilement utilisable dans les services des urgences, notamment pour les critères biologiques non connus au moment de l'évaluation initiale du patient.

Il est composé de scores de fonctions de 6 organes (respiratoire, neurologique, cardiovasculaire, hépatique, coagulation, rénal) classés de 0 à 4 en fonction du degré de défaillance (**Tableau 3**)^{41,42}. Un score élevé est associé à une probabilité de mortalité plus grande (**Tableau 4**)⁴³.

	Score				
	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO ₂ /FIO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec VM	≤ 100 avec VM
Coagulation plaquettes	> 150 × 10 ³ /mm ³	≤ 150 × 10 ³ /mm ³	≤ 100 × 10 ³ /mm ³	≤ 50 × 10 ³ /mm ³	≤ 20 × 10 ³ /mm ³
Hépatique bilirubine	< 20 μmol/L	20–32 μmol/L	33–101 μmol/L	102–204 μmol/L	> 204 μmol/L
Cardiovasculaire hypotension (drogues en μg/ kg/mn)	Absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou dobutamine	Dopa > 5 Ou Epi ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epi > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Système nerveux central Glasgow coma score	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Rénal créatinine ou diurèse	< 110 μmol/L	110–170	171–299	300–440 ou < 500 mL/j	> 440 ou < 200 mL/ jour
Total =					

Dopa : dopamine ; Epi : épinéphrine ; MAP : mesure de la pression artérielle ; Norepi : norépinéphrine ; VM : ventilation mécanique.

Tableau 3 : Détail du nombre de points attribués selon la défaillance des organes pour le calcul du score SOFA⁴¹

Score SOFA	Mortalité
0 - 6	< 10 %
7 - 9	15 – 20 %
10 - 12	40 – 50 %
13 - 14	50 – 60 %
15	80 %
15- 24	90 %

Tableau 4 : Association entre le nombre de points au score SOFA et la mortalité hospitalière en réanimation, d'après⁴³

2.4.2. Score Fine

Le score Fine (ou PSI Pneumoniae Severity Index) est un score pronostique des pneumopathies acquises à domicile (PAD) (**Tableau 5**)⁴⁴. Identifier une PAD sévère précocement est crucial puisqu'un retard de prise en charge spécifique pourrait aboutir à des complications ou au décès du patient⁴⁵.

Le score est établi par la somme des points attribués à 19 variables permettant de définir 5 classes de risque de mortalité (**Tableau 6**)⁴⁴. Il a initialement été développé pour prédire la mortalité à 30 jours associée à une PAD. Cependant son utilisation principale est une aide à l'orientation du patient entre le milieu hospitalier et ambulatoire⁴⁵.

Variables	Points
Facteurs démographiques	
Age	
Homme	Age
Femme	Age - 10
Vie en institution	+ 10
Comorbidités	
Maladie néoplasique	+ 30
Maladie hépatique	+ 20
Insuffisance cardiaque congestive	+ 10
Maladie cérébrovasculaire	+ 10
Maladie rénale	+ 10
Données de l'examen clinique	
Atteinte des fonctions supérieures	+ 20
Fréquence respiratoire ≥ 30 /min	+ 20
Tension artérielle < 90 mmHg	+ 20
Température $< 35^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 40^{\circ}\text{C}$	+ 15
Fréquence cardiaque ≥ 125 /min	+10
Données biologiques et radiologiques	
Ph artériel $< 7,35$	+ 30
Urée ≥ 11 mmol/L	+ 20
Na < 130 mmol/L	+ 20
Glycémie ≥ 14 mmol/L	+ 10
Hématocrite $< 30\%$	+ 10
PaO ₂ < 60 mmHg	+ 10
Épanchement pleural	+ 10

Tableau 5 : Nombre de points attribués selon différentes variables pour le calcul du score Fine d'après⁴⁴

Stade	Points	Mortalité	Orientation
1	Patient ≤ 50 ans sans maladie associée ni signe d'examen anormal	0,1 – 0,4 %	Ambulatoire
2	≤ 70	0,6 – 0,7 %	Ambulatoire
3	71 - 90	0,9 – 2,8 %	Hospitalisation brève
4	91 - 130	8,2 – 9,3 %	Hospitalisation
5	≥130	27 – 31 %	Hospitalisation

Tableau 6 : Probabilité de mortalité et orientation d'une pneumopathie acquise à domicile à 30 jours en fonction du Score Fine d'après ⁴⁴

2.4.3. Score SAPSII

Le score Simplified Acute Physiology Score (SAPSII) permet d'évaluer le risque de mortalité dans les unités de soins intensifs. Le score est calculé à partir de 17 mesures (12 variables physiologiques et 3 variables sous-jacentes de la maladie) au cours des premières 24 heures suivant l'admission du patient dans le service de réanimation (**Tableau 7**) ⁴¹.

L'étude de Le Gall et al. a mis en rapport le score SAPSII avec la probabilité de décès (**Tableau 8**) ⁴⁶.

Le score SAPSII peut-être une aide considérable dans la prise de décision de fin de vie dans les unités de soins intensifs ⁴⁷

VARIABLES	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18
Age en années												<40						40-59				60-69				
F.C. en bpm				<40							40-59	70-119				120-159		40-59	≥ 160							
P.A. systolique en mm Hg		<70					70-99				100-199		≥ 200													
Température en °C											<36°			≥ 39°												
PaO2/FiO2 si VM ou CPAP en mmHg				<100	100-199		≥ 200																			
Diurèse en /24h				<0.500			0.500-0.999					≥ 1.000														
Uree en mmol/l (ou g/l)												<10.0 (<0.50)			≥ 20.0		10.0-29.9 (0.60-1.19)				≥ 30.0 (≥ 1.80)					
Leucocytes 10 ³ /mm ³			<1.0									1.0-19.9			≥ 20.0											
Kaliémie en mmol/l							<3.0				3.0-4.9			≥ 5.0												
Natrémie en mmol/l								<125			125-144	≥ 145														
HCO3 en mEq/l									<15	15-19		≥ 20														
Bilirubine sérique en µmol/l (mg/l)												<68.4 (<4.0)	68.4-102.5 (4.0-59.9)													
Score de Glasgow en points	<6	6-8				9-10	11-13					14-15														
Maladies chroniques																										
Type d admission											Chir. prog.															
Somme des points																										

Tableau 7 : Nombre de points attribués aux différentes variables pour le calcul du score SAPSII ⁴¹

Score SAPSII	Probabilité de décès
10	1 %
20	3,7 %
30	10,6 %
40	24,7 %
50	46,1 %
60	68,1 %
70	83,8 %
80	92,5 %
90	96,7 %
100	98,5 %

Tableau 8 : Probabilité de mortalité des patients admis en unité de soins intensifs en fonction du score SAPS II d'après ⁴⁶

3. Le suPAR : un biomarqueur potentiel de gravité du COVID-19

Le récepteur soluble de l'activateur du plasminogène de l'urokinase (suPAR) a initialement été étudié chez les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le suPAR est généré durant les périodes d'inflammation chronique. La présence d'un taux élevé de suPAR chez les personnes séropositives serait associée à un stade avancé de l'infection et donc à une réduction de survie ⁴⁸.

Par la suite, de nombreuses études ont retrouvé un taux élevé de suPAR dans d'autres pathologies à un stade précoce : l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, le paludisme, la bactériémie à pneumocoque et à streptocoque, la septicémie, les infections bactériennes et virales du système nerveux central, la tuberculose active, et les tumeurs solides ^{49,5}.

3.1. Système uPA/uPAR et suPAR

Le récepteur de l'activateur du plasminogène de l'urokinase (uPAR) est une protéine membranaire liée à une molécule d'ancrage membranaire, le glycosyl-phosphatidylinositol (GPI). L'uPAR est constitué de 3 domaines DI, DII et DIII. Une région de liaison relie le domaine DI avec les domaines DII-III ⁵.

L'uPAR peut-être clivé par diverses protéases au niveau de plusieurs sites, à la fois dans la région de liaison et au niveau de l'ancre GPI. Le clivage protéolytique de l'uPAR entraîne la libération de sa forme soluble, le suPAR, dans la circulation sanguine ⁵. (**Figure 9**)

L'uPA est la protéase la plus connue dans le clivage de la région de liaison reliant DI à DII-III. Plusieurs autres protéases existent dont la chymotrypsine, l'élastase, la métalloprotéase matricielle, la cathepsine G, et la plasmine. La cathepsine G et la plasmine sont connues pour cliver l'ancre GPI (**Figure 10**) ⁵.

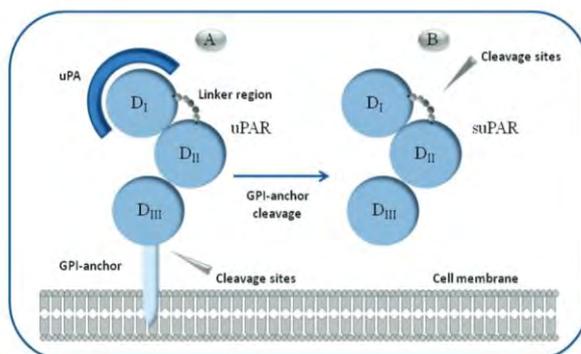


Figure 9 : Système uPA/uPAR et suPAR ⁵

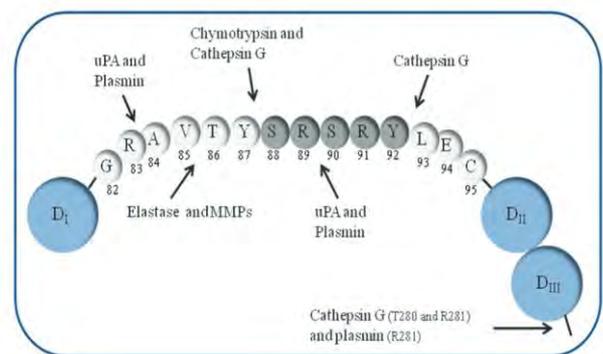


Figure 10 : Sites de clivage de l'uPAR ⁵

3.2. Expression cellulaire de l'uPAR

L'uPAR est exprimé sur diverses cellules immunologiquement actives en particulier sur les monocytes, les macrophages les neutrophiles et les lymphocytes T activés mais aussi sur les cellules endothéliales, les kératinocytes, les fibroblastes, les cellules musculaires lisses, les mégacaryocytes et certaines cellules tumorales ⁵.

La stimulation des médiateurs de l'inflammation induit l'augmentation de l'expression génique de l'uPAR et la libération du suPAR. Le suPAR est retrouvé dans divers fluides corporels dont le plasma, l'urine et le liquide céphalorachidien. On le trouve dans diverses concentrations en fonction du niveau d'activation du système immunitaire ⁵.

3.3. Rôle physiologique du système uPA/uPAR

Suite à une infection, une blessure, ou un traumatisme, l'organisme développe une réaction inflammatoire. On observe alors le recrutement de cellules de l'immunité innée (mastocytes, macrophages, PNN, cellules dendritiques) et leur migration cellulaire vers les tissus.

D'après des études, le système uPA/uPAR est directement impliqué dans l'adhésion et la migration cellulaire ainsi que dans la signalisation intracellulaire lors d'une inflammation ⁵.

Lors d'un stimulus inflammatoire, l'expression de l'uPAR est augmentée dans les cellules immunologiquement actives. L'uPA se lie à l'uPAR et transforme le plasminogène en plasmine, qui à son tour initie une série de cascades protéolytiques dans la matrice extracellulaire :

- Activation des métalloprotéases matricielles
- Clivage des composants de la matrice extracellulaire
- Dégradation de la fibrine
- Activation de la voie classique du complément

L'uPAR interagit également avec la vitronectine, le fibrinogène et les intégrines, activant les voies de signalisation intracellulaire, qui facilitent l'adhésion, la migration, l'invasion et la prolifération cellulaires.

3.4. Le suPAR

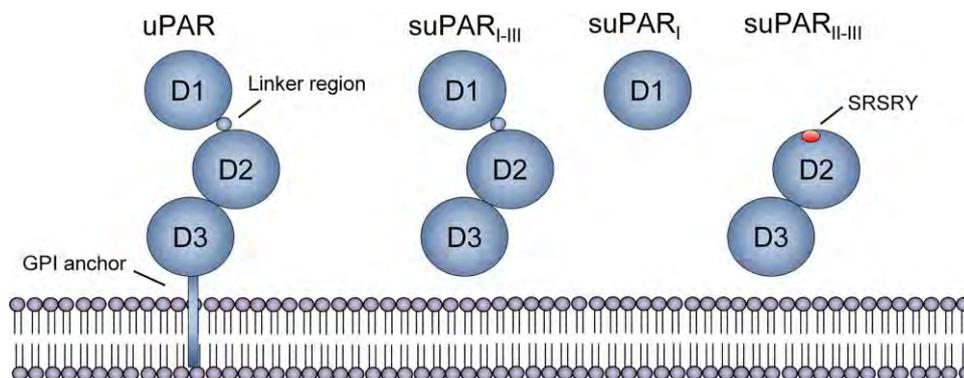
3.4.1. Les différentes formes du suPAR

Lors de l'activation du système immunitaire, l'uPAR qui est lié à l'endothélium peut être clivé ce qui entraîne une augmentation de sa forme soluble, le suPAR. L'uPAR peut être clivé tôt au cours de l'évolution de la maladie et peut entraîner trois isoformes : le suPAR I-III, le suPAR I et le suPAR II-III (**Figure 11**)^{5,50}.

Le suPAR complet se compose des trois domaines DI, DII et DIII d'uPAR mais sans l'ancrage GPI. Il conserve sa capacité à lier spécifiquement l'uPA via le domaine DI, et agit donc comme un récepteur fonctionnel. Le suPAR I-III peut également se lier à la vitronectine. En effet, le site de liaison à la vitronectine se trouve sur le DI et sur la jonction du DI et DII⁵.

Le suPAR II-III est généré par la perte du DI de l'uPAR par clivage de la région de liaison. Le suPAR II-III dépourvu du DI est incapable de se lier à l'uPA, ni à la vitronectine. Cependant, suPAR II-III peut exercer des fonctions pro-inflammatoires en exposant une séquence d'acides aminés SRSRY N-terminale. Cette séquence SRSRY agit comme un agent chimiotactique en interagissant sur des récepteurs exprimés sur les cellules immunitaires. Le suPAR II-III facilite donc la migration des cellules impliquées dans la réponse immunitaire⁵¹.

Le suPAR I résulte du clivage de la région de liaison du suPAR I-III par une protéase. Le suPAR I ne contient qu'un fragment de DI qui a une faible affinité pour l'uPA et la vitronectine. Il ne présente donc peu d'effet biochimique⁵.



*Figure 9 : Structure de l'uPAR et les différents isoformes du suPAR*⁵⁰

3.4.2. Intérêt du dosage du suPAR

La libération du suPAR par les cellules immunitaires est augmentée lors d'un stimulus inflammatoire. Le suPAR est un bon marqueur biologique de l'inflammation. Il est associé à l'activité immunitaire et au pronostic de diverses affections dont les maladies rénales, les maladies

cardiovasculaires, le cancer et le diabète. D'après des études, suPAR aurait une meilleure valeur pronostique de l'inflammation par rapport aux marqueurs traditionnels telle que la CRP et l'IL-6 ⁵.

Un suPAR élevé est associé au développement, à la progression et à la gravité de la maladie. Le suPAR peut refléter l'état de santé d'un patient et pourrait apporter des informations pronostiques supplémentaire. Le suPAR est un bon marqueur prédictif de la morbidité et la mortalité dans les études de population générale ⁵.

4. But de l'étude

Une amélioration de la prise en charge précoce des patients présentant une infection à SARS-CoV-2 visant à mieux définir la prédiction du risque d'évolution vers une forme grave pourrait permettre de mieux organiser le flux des patients dès l'accueil des urgences médicales et ainsi contribuer à éviter une surcharge du système de santé. Plusieurs critères cliniques et paracliniques sont à disposition des médecins pour évaluer la gravité d'une infection à SARS-CoV-2 et tenter de prédire le pronostic de la maladie. Toutefois, actuellement, aucun élément ne paraît permettre de prédire avec certitude l'évolution possible vers la gravité d'un patient atteint d'une primo-infection COVID-19. Notamment, les biomarqueurs précédemment cités (Partie 2.3) sont aspécifiques du COVID-19 et paraissent également modifiés pour les formes non graves, même si pour certains, leur taux peut-être un élément discriminant de gravité ^{1,26}.

Des études ont montré que des niveaux élevés de suPAR sont associés à un risque d'intubation et de ventilation mécanique chez les patients COVID-19 confirmé. D'autre part, le suPAR s'est avéré être un marqueur fort de réadmission et de mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 ⁴⁹.

Nous avons évoqué l'hypothèse que la concentration de suPAR pouvait être prédictive de gravité d'une primo-infection à SARS-CoV-2, ce qui semble en accord avec une étude récente ⁵². L'objectif principal de l'étude COVID-suPAR est de déterminer si la concentration de suPAR dosé dans le plasma des patients présentant une primo-infection à SARS-CoV-2 dans les 24 premières heures d'hospitalisation, pouvait être prédictive d'une évolution vers une forme grave de COVID-19 en cours d'hospitalisation. Elle permettrait d'établir le seuil à partir duquel le risque d'évoluer vers une forme grave de COVID-19 est significatif.

L'objectif secondaire de cette étude est de comparer la valeur prédictive du suPAR plasmatique aux autres éléments socio-démographique, cliniques et paracliniques actuellement à la disposition des cliniciens durant les 24 premières heures d'hospitalisation initiale et ainsi d'évaluer si le suPAR pourrait être un marqueur prédictif des formes graves du COVID-19 plus pertinent que les autres paramètres, ou si combiner ce dosage aux autres éléments de prise en charge pourrait apporter une information supplémentaire prédictive précocement de l'évolution de la maladie.

1. Format de l'étude et critères éthiques

L'étude COVID-suPAR est une partie de l'étude pilote non interventionnelle « COVID-Bio-Pronostic » dont le but est d'évaluer l'intérêt pronostique de biomarqueurs innovants dans le COVID-19 et dont l'investigatrice principale est le Dr Maupas-Schwalm. L'analyse de données personnelles et médicales, recueillies de manière rétrospective, qualifie cette étude de catégorie 4, dite « hors loi Jardé ». Par ailleurs, le dosage du suPAR a été réalisé sur un reliquat de tube de sang conservé au laboratoire réglementairement après dosages biologiques usuels, ce qui correspond aussi à un critère d'étude de catégorie 4. Le CHU de Toulouse est le promoteur de l'étude COVID-Bio-Pronostic enregistrée sous la référence RnIPH 2020-90. Tous les patients hospitalisés au CHU pour un COVID-19 ont été informés de la possibilité d'utiliser leurs données personnelles et médicales pour des études portant sur le COVID-19, dans le cadre d'un projet porté par le CHU de Toulouse visant à recueillir ces informations de manière exhaustive (COVID-Clinic-Toul). La note d'information communiquée dans ce cadre a pu être utilisée pour l'étude COVID-Bio-Pronostic, avec accord des investigateurs de l'étude COVID-Clinic-Toul et de la Direction de la Recherche Clinique du CHU de Toulouse. Le livret d'information communiqué au patient en début d'hospitalisation les informe aussi : « sauf opposition de votre part, vos données seront utilisées ». Les patients ont été inclus dans l'étude COVID-suPAR, dans le respect des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude COVID-Bio-Pronostic, s'ils n'ont pas émis d'opposition au recueil de leurs informations à des fins de recherche.

2. Population de l'étude et schéma de la recherche

L'effectif nécessaire à permettre des conclusions a été évalué, en fonction du profil habituel d'études pilotes sur des biomarqueurs innovants, au minimum à 250 patients. Selon les possibilités de mise à disposition des réactifs et de recrutement des patients, l'étude COVID-suPAR a inclus 313 patients recrutés du 21 juin 2020 au 28 octobre 2020.

2.1. Critères d'inclusion

- Personne majeure

- Présentant un diagnostic de primo-infection à Sars-CoV-2 attesté par une PCR réalisée au CHU et confirmée après analyse du dossier médical
- Pour laquelle au moins un tube hépariné, a été prélevé dans les 24h contemporaines de la PCR et conservé à 4°C.

2.2. Critères d'exclusion

- Recueil d'une opposition à l'utilisation des données du dossier médical
- Grossesse
- Conditions pré-analytiques concernant le reliquat sanguin ne permettant pas d'envisager un dosage satisfaisant des biomarqueurs de l'étude : ictémie, hémolyse ou lactescence évaluées par des indices IHL élevés au-delà des valeurs définies par le fournisseur de réactif
- Tube hépariné conservé au laboratoire du CHU depuis plus de 3 jours
- Volume du reliquat sanguin insuffisant

2.3. Schéma de la recherche

2.3.1. Sélection des patients et création d'une collection biologique transitoire

Une première extraction a été réalisée sur Molis (serveur de résultats biologiques du CHU) par le code « VDNCOV » (correspond aux tests PCR SARS-CoV2). Pour les tests notés positifs et correspondant à un primodiagnostic de COVID-19 sur le dossier Molis, si au moins un tube hépariné été prélevé dans les 24 heures après le test PCR, les conditions préanalytiques concernant ce tube hépariné ont été vérifiées. Si les conditions étaient satisfaisantes, les tubes héparinés ont été sortis de l'emplacement réfrigéré du service de biochimie de Ranguel ou de Purpan, les tubes de Purpan transférés à Ranguel selon les conditions habituelles de transport des échantillons biologiques. Des aliquots des reliquats de tubes héparinés étaient préparés et anonymisés puis placés dans une collection biologique temporaire conservée à -80°C dans un congélateur réservé à la recherche situé dans une salle de Biochimie à Ranguel et surveillé par une sonde de température. (**Figure 12**)

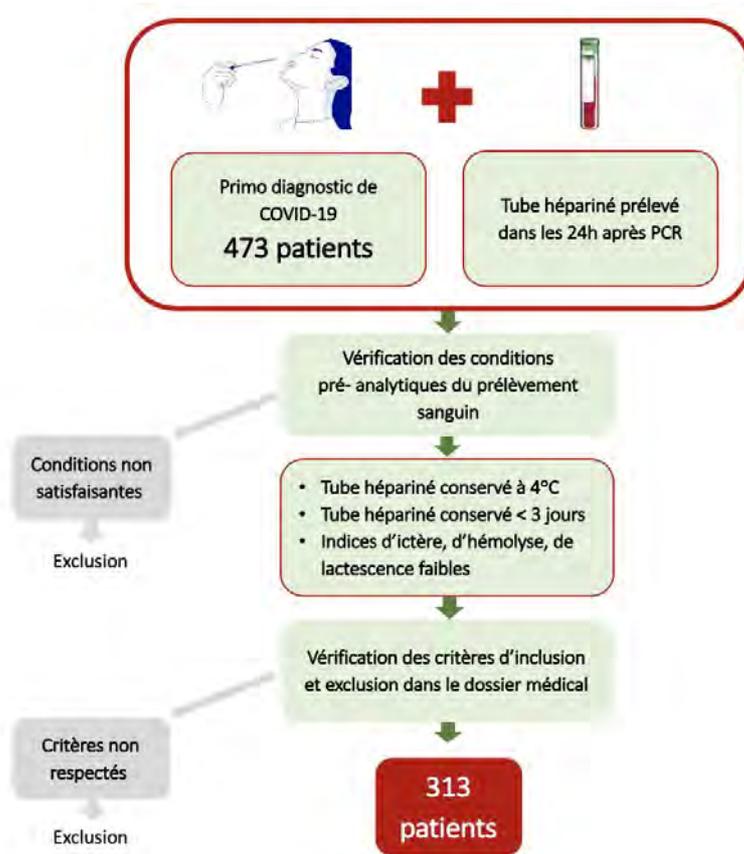


Figure 10 : Schéma de la recherche

2.3.2. Répartition des patients selon leur gravité

Nous avons groupé les patients inclus dans l'étude COVID-suPAR selon leur gravité en fonction du diagnostic posé à l'issue de leur hospitalisation (**Tableau 9**). Nous pouvons aussi regrouper certains patients en formes graves ou moins graves :

- Les groupes 1 (patients décédés), 2 et 3 (patients hospitalisés en réanimation médicale ou soins intensifs) représentent les patients ayant fait une forme la plus grave du COVID-19. Pour certains calculs, les patients des groupes 2 et 3 ont été groupés.
- Les groupes 4, 5, 6 et 7 ayant présenté une forme moins grave du COVID-19

Groupe	Caractéristiques
1	Patients décédés
2	Patients sous oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) ou sous intubation orotrachéale
3	Patients sous oxygène à haut débit
4	Patients oxyéno-requérants
5	Patients avec une pneumopathie sans besoin d'apport en oxygène
6	Patients hospitalisés pour une autre étiologie que le COVID-19
7	Retour à domicile des patients sous 24 heures

Tableau 9 : Caractéristiques retenues pour classer les patients selon leur gravité en fonction du diagnostic à l'issue de l'hospitalisation

2.3.3. Réalisation des dosages de suPAR plasmatique

Le dosage de suPAR n'est pas réalisé en routine en Biochimie à Toulouse. Après accord de la société Roche qui fournit les automates Cobas du PTA, les réactifs ont été embarqués sur un module du Cobas 1 de Biochimie du Plateau Technique Automatisé (PTA) de Rangueil, pour un dosage en canal ouvert, après installation de la procédure informatique de dosage par D. Tayac, ingénieur qualité du PTA, assisté d'un ingénieur d'application Roche® et validation de la méthode de dosage sur site. Les dosages de suPAR ont été réalisés à la fin de la période d'inclusion des patients, par séries encadrées par 3 niveaux de contrôles selon les procédures de dosage définies par la société Virogates®.

3. Collecte des données

Une base de données permettant la correspondance entre identité et anonymisation a été générée. Elle comporte l'emplacement précis des différents aliquots conservés. Le recueil des données rétrospectives a été réalisée à l'aide du dossier médical des patients via les logiciels du CHU (Orbis et Molis). Les données non anonymisées des patients ont été retranscrites dans un tableau Excel verrouillé par mot de passe, sur un PC hospitalier sécurisé avec mot de passe. Elles seront conservées 10 ans avant destruction. Un deuxième fichier Excel a été créé pour le travail statistique dans lequel les données des patients ont été anonymisées.

4. Variables étudiées

4.1 Variable d'intérêt

Le dosage du suPAR plasmatique a été réalisée à l'aide du kit suPARnostic Turbilatex Reagents de la société Virogates®. Une répétabilité et une reproductibilité sur 10 points a été faite pour valider la méthode suPARnostic Turbilatex® sur notre analyseur Roche Cobas 1 à Ranguel. Le laboratoire Virogates® a noté que cinq cycles de congélation/décongélation n'ont pas de conséquence sur la concentration du suPAR dans le plasma.

4.1.1. Principe de dosage du suPAR

Le suPAR peut être dosé dans le plasma humain (prélèvement sur tube contenant de l'EDTA ou de l'héparine). Il s'agit d'une méthode d'immunoessai turbidimétrique. Le plasma du patient est mis en réaction avec un tampon contenant une suspension de particules de latex recouvertes d'anticorps monoclonaux de rat et de souris dirigés contre le suPAR. Le suPAR présent dans l'échantillon réagit avec ces anticorps monoclonaux entraînant l'agglutination des particules de latex. Ce phénomène induit une augmentation de la turbidité du mélange réactionnel et donc une élévation de l'absorbance. La concentration de suPAR est déterminée par la quantité de lumière transmise lorsqu'on mesure l'absorption lumineuse. L'élévation de l'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de suPAR dans le plasma humain. (**Figure 13** ⁵³)

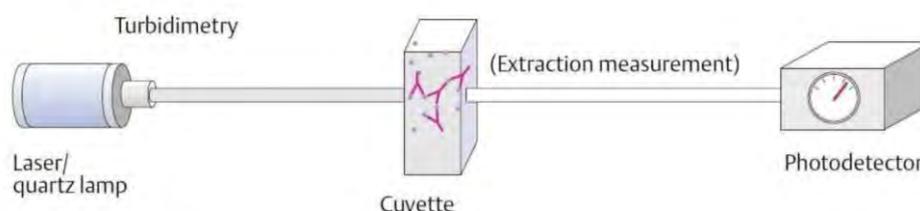


Figure 13 : Schéma représentant le dosage du suPAR par immunoturbidimétrie ⁵³

Laser/quartz lamp : Rayon lumineux en direction de la cuvette - Cuvette : Échantillon de plasma du patient avec formation de complexes immuns suPAR-Anticorps monoclonaux-

Photodetector : Photodétecteur qui mesure la lumière transmise par les complexes immuns

4.1.2. Plage de mesure, linéarité et valeurs attendues

La plage de mesure de suPARnostic Turbilatex® Test est de 1,8 ng/mL à 16 ng/mL. Le suPARnostic Turbilatex® présente une linéarité de 1,8 ng/mL à 26,5 ng/mL. Pour le laboratoire

Virogates®, la valeur de référence de suPAR pour les hommes et pour les femmes est respectivement 2,2 ng/mL (IC75 : 1,8 à 2,9) et 2,6 ng/mL (IC75 : 2,1 à 3,2). Chez les patients en consultation au service des urgences, la société Virogates® retrouve un taux de suPAR environ entre 3 et 6 ng/mL. Le taux est supérieur à 6 ng/mL chez les patients atteints d'une maladie grave et d'une atteinte d'organe. Plus le taux est élevé, plus le risque de progression de la maladie est important, et plus le pronostic est mauvais pour le patient.

4.1.3. Interférences

Des taux anormalement élevés d'hémoglobine, de lipides ou de bilirubine dans les échantillons peuvent interférer avec la performance et la sensibilité du dosage. Cependant, aucune interférence n'a été constatée en-dessous de ces concentrations : bilirubine 350 umol/L, hémoglobine 1,4 g/L et triglycérides 3,3 g/L.

4.2. Autres variables

Les variables dont les résultats étaient à disposition du clinicien au cours des 24 premières heures d'hospitalisation du patient ont été choisies sans *a priori*, de manière exhaustive dans le dossier patient, de même certaines données socio-démographiques ont été recueillies. Seules les variables pour lesquelles le nombre de données manquantes n'étaient pas important ont été conservées pour l'analyse statistique.

4.2.1. Variables socio-démographiques

- Durée de l'hospitalisation totale (dont le passage en réanimation ou en soin intensif)
- Durée d'hospitalisation uniquement en réanimation ou en soin intensif
- Délai entre administration initiale du patient et l'admission en réanimation ou en soin intensif
- Délai entre l'apparition des symptômes et la réalisation du test PCR

4.2.2. Variables cliniques

4.2.2.1. Antécédents médicaux

- Maladies cardiaques : coronaropathie, insuffisance cardiaque, trouble du rythme ou de la conduction cardiaque etc
- Maladies vasculaires : hypertension artérielle (HTA) et thrombophlébite

- Maladies métaboliques : dyslipidémie, diabète
- Maladies hématologiques chroniques non cancéreuses
- Hémopathies malignes
- Maladies pneumologiques : antécédents de pneumopathie, bronchopneumopathie chronique obstructive et syndrome d'apnées obstructives du sommeil
- Maladies rénales : insuffisance rénale chronique
- Transplantations d'organe
- Maladies hépatiques chroniques
- Cancers
- Maladies neurologiques : accident vasculaire cérébral (AVC) et autres maladies neurologiques

4.2.2.2. Traitements habituels

- Antihypertenseurs : anticalciques, IEC, sartan, bêtabloquant et diurétiques
- Hypolipémiants : statines
- Antidiabétiques
- Anticoagulants
- Antiarythmiques : amiodarone et autres antiarythmiques
- Lévothyrox
- Inhibiteurs de la pompe à protons

4.2.2.3. Données de l'examen clinique

- Age et le sexe
- Indice de masse corporel, (IMC = poids/taille²) (kg/ m²)
- Température corporelle
- Fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire, la pression artérielle systolique (PAS) et diastolique
- Score de Glasgow
- SaO₂ par mesure transcutanée

4.2.3. Données paracliniques

4.2.2.1. Scanner thoracique

L'étendue des lésions COVID pulmonaires sur le scanner thoracique ou la gravité notée par le radiologue ont été cotées selon l'échelle du **Tableau 10**.

Échelle	Lésions ou gravité
1	> 50 % ou grave
2	25 à 50 % ou modéré
3	< 25 % ou peu grave
4	COVID négatif ou aspécifique
5	Absence de TDM

Tableau 10 : Échelle de cotation de l'étendue des lésions COVID pulmonaires sur le scanner thoracique ou de la gravité notée par le radiologue

4.2.2.2. Données biologiques

- Variables de la gazométrie artérielle : saturation artérielle en oxygène (SaO₂), bicarbonates, lactates, calcium, pH, et ratio de la pression partielle artérielle en oxygène (PaO₂) la fraction inspirée en oxygène (FiO₂) (**Tableau 11**)

Échelle	PaO ₂ /FiO ₂
1	< 100
2	100 à 199
3	200 à 299 ou saO ₂ de 85 à 89%
4	300 à 399 ou saO ₂ de 90 à 94
5	≥ 400 ou saO ₂ ≥ 95%

Tableau 11 : Échelle de cotation du ratio PaO₂/FiO₂

- Variables biochimiques : sodium, potassium, chlore, urée, créatinine, protéines et glucose
- Débit de filtration glomérulaire (DFG) selon la formule CKD EPI (**Tableau 12**)

Créatinine	Formule CKD EPI
Femme	
Si créatinine ≤ 62 umol/L	$141 \times (\text{Scr}/62)^{-0.329} \times (0.993)^{\text{Age}} \times 1,018$
Si créatinine > 62 umol/L	$141 \times (\text{Scr}/62)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}} \times 1,018$
Homme	
Si créatinine ≤ 80 umol/L	$141 \times (\text{Scr}/80)^{-0.411} \times (0.993)^{\text{Age}}$
Si créatinine > 80 umol/L	$141 \times (\text{Scr}/80)^{-1.209} \times (0.993)^{\text{Age}}$

Tableau 12 : Calcul du DFG par la formule CKD EPI

- Variables du bilan hépatique : phosphatase alcaline (PAL), bilirubine, gamma-glutamyl transférase (GGT), ASAT, ALAT et LDH
- Variables de la numération formule sanguine : hémoglobine, hématokrite, plaquettes, numération des leucocytes à l'admission
- Variables du bilan d'hémostase : taux de prothrombine et D-Dimères
- Variables de l'inflammation : CRP et ferritine

4.2.4. Scores composites

- Score Quick-SOFA : de 0 à 3 (**Tableau 13**)

Critères	Point
PAS \leq 100	+ 1
FR \geq 22	+ 1
Glasgow	+ 1

Tableau 13 : Score Quick-SOFA

PAS : pression artérielle systolique, FR : fréquence respiratoire

- Score SAPSII : de 0 à 77. Ce score tient compte des éléments suivants : âge, mode d'admission à l'hôpital, existence de certaines maladies chroniques, température, PAS, fréquence cardiaque, Glasgow, bicarbonate, PAO_2/FiO_2 , sodium (Na), potassium, urée, fonction rénale, bilirubine, leucocytes
- Score de Fine : de 0 à plus de 130. Ce score tient compte des éléments suivants : âge, existence de certains antécédents, fréquence respiratoire, température, PAS, fréquence cardiaque, PaO_2 , SaO_2 , Ph, Glasgow, bicarbonate, PaO_2/FiO_2 , Na, glycémie, urée, DFG, hématokrite

5. Analyse statistique

Concernant les données descriptives, le nombre de patients concernés est exprimé sous forme d'effectifs, de pourcentages et de nombre de patients impliqués pour la variable (permettant de visualiser les données manquantes). Les variables clinico-biologiques des patients sont exprimées en moyenne arithmétique \pm écart-type pour les variables quantitatives et en % pour les variables qualitatives. Concernant les calculs statistiques, une p value < 0.05 est considérée comme statistiquement significative. En analyse univariée, pour les variables qualitatives, une analyse ANOVA

permet de comparer plusieurs groupes, ou 2 groupes sont comparés à l'aide du test du Khi. Pour les variables quantitatives continues de distribution normale nous utilisons le test de Student remplacé par le test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables quantitatives continues de distribution asymétrique.

Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic), avec calcul de l'aire sous la courbe (AUC) (avec un intervalle de confiance de 95% (IC 95%)) ont été réalisées pour les paramètres intéressants dans l'évaluation pronostique des patients. Ces courbes ROC sont construites en fonction de la sensibilité et de la spécificité. La sensibilité (Se) est la probabilité que le test soit positif sachant que le sujet est malade. Elle mesure donc la capacité d'un test à détecter les malades. La spécificité (Spe) est la probabilité que le test soit négatif sachant que le sujet est sain. Elle mesure donc la capacité d'un test à détecter les individus sains. La courbe ROC est ainsi tracée à partir de la Se et de $1 - Sp$ obtenues pour chaque valeur que prend la variable. Elle permet de déterminer une valeur seuil d'intérêt de la variable, correspondant à la combinaison de Se et Spe les meilleures et définie sur la courbe par :

- Le point le plus proche de l'idéal (0 ; 1)
- Le point le plus loin de la diagonale

La valeur seuil d'intérêt peut aussi être déterminée par le calcul de l'index de Youden (= Se + Spe - 1) : il mesure de la précision de la méthode de diagnostic. Il dépend de la spécificité et de la sensibilité du test, mais pas de la prévalence de la maladie. Il est compris entre 0 (la méthode de diagnostic n'est pas efficace) et 1 (la méthode est parfaite).

Nous pouvons calculer les rapports de vraisemblance ainsi que la valeur prédictive négative, correspondant à une valeur donnée de la variable testée, afin de déterminer l'intérêt putatif de cette valeur dans le contexte étudié :

- Rapport de vraisemblance positif (+LR) : égal au taux de tests positifs chez les malades (soit la Se) sur le taux de tests positifs chez les non malades ($1 - Sp$). Il quantifie le gain diagnostique d'un test positif, un individu malade ayant +LR fois plus de chance d'avoir un test positif qu'un individu sain.

$$+LR = \frac{Se}{1 - Sp}$$

- Rapport de vraisemblance négatif (-LR) : égal au taux de tests négatifs chez les malades ($1 - Se$) sur le taux de tests négatifs chez les sujets sains (soit la Sp). Il quantifie le gain diagnostique d'un test négatif, un individu malade ayant -LR fois plus de chance d'avoir un test négatif qu'un individu sain.

$$-LR = \frac{1 - Se}{Sp}$$

- Valeur prédictive négative : probabilité qu'un test négatif soit réellement négatif. Elle dépend de la sensibilité et de la spécificité d'un test et de la prévalence de la condition d'étude.

Certains tests de corrélation ont été utilisés, avec une représentation graphique de Bland et Altman. Une régression logistique a été effectuée en utilisant une variable de classification dichotomique (positive ou négative par rapport à la valeur seuil) et un rapport de cotes (OR) (statistique qui quantifie la force d'association entre deux événements A et B) est calculé avec un IC à 95%. Une analyse multivariée selon le modèle de régression à risques proportionnels de Cox impliquant toutes les variables cliniques et biologiques de notre étude qui ont montré une valeur pronostique dans l'analyse univariée ($F > 5$) a été réalisée.

Pour tous les tests statistiques utilisés, la valeur de significativité retenue est $p < 0,05$.

Les analyses ont été effectuées à l'aide des logiciels Sigma stat Life Science® (Systat Software Asia Pacific Ltd) et Medcalc® (Medcalc Software, Mariakerke, Belgium).

RÉSULTATS

1. Effectif des patients dans les différents groupes

La répartition des effectifs montre que les patients inclus dans l'étude ne sont pas que des patients présentant une forme grave de COVID-19, ce qui aurait pu être un biais de sélection puisque cette étude n'inclut que des patients admis initialement par le biais d'un service médical hospitalier. Il existe une répartition assez équilibrée entre les patients très graves des groupes 1 à 3 (décédés ou hospitalisés en réanimation médicale ou soins intensifs) et dont les effectifs cumulés avoisinent 25 % du total, les patients de gravité intermédiaire (patients oxygénorequérants) représentant 26,8 % du total et les patients non graves du groupe 7 (patients rentrés à domicile dans les 24h) représentant aussi 26,8%. Le plus faible effectif correspond au groupe 2 (patients ayant bénéficié d'une intubation oro-trachéale ou d'une ECMO ; 2,9 %), ce qui paraît en accord avec l'évolution des stratégies de soins actuelles privilégiant les techniques moins invasives de ventilation par oxygénothérapie haut-débit pour les patients les plus graves (groupe 3 ; 13,7%). (Figure 14A et 14B)

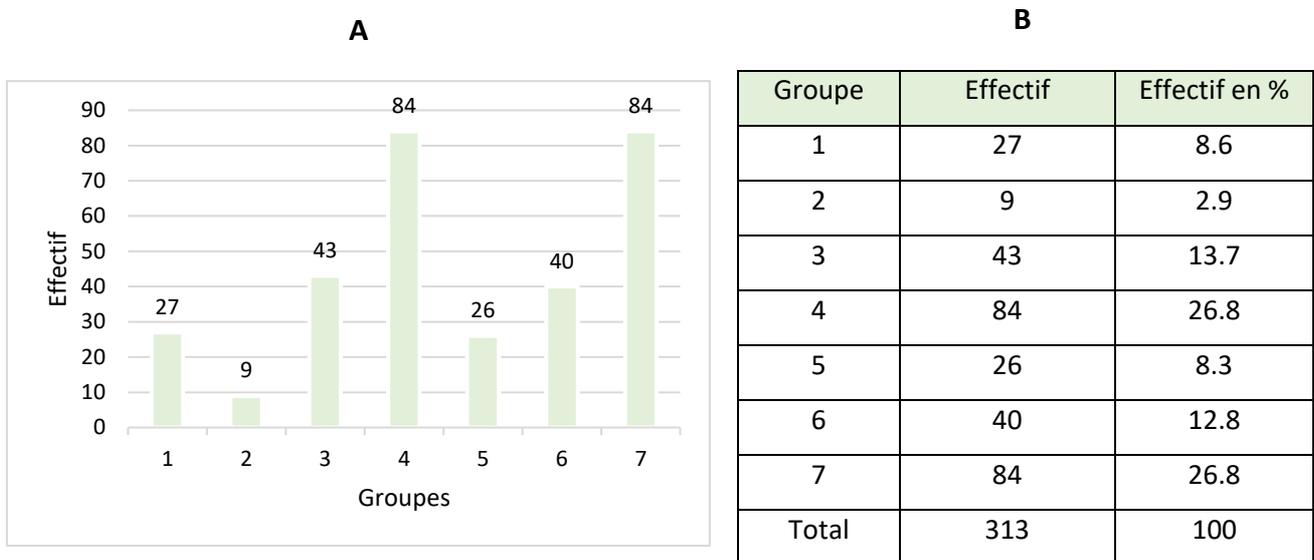


Figure 14 : Répartition des patients selon leur gravité en fonction du diagnostic à l'issue de l'hospitalisation

A : Histogramme de répartition de l'effectif en fonction des groupes de patients

B : Effectif de chaque groupe de patients en valeur absolue ou relative (% du total)

Groupes : 1 : décès, 2 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), 3 : ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d'oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures

La répartition des scores d'intérêt prédictifs de gravité, score Fine et score SAPSII, en fonction des groupes de patients, attestent du degré de gravité des 7 groupes. En effet, nous pouvons constater que le score Fine est statistiquement significativement plus élevé dans le groupe des patients décédés (groupe 1) par rapport aux autres groupes (2, 3, 4, 5, 6 et 7) (**Figure 15A**). Concernant le score SAPSII, celui-ci est plus élevé chez les patients ayant fait une forme grave de COVID-19 (groupe 1, 2 et 3) par rapport aux patients n'ayant pas fait de forme grave (groupes 4, 5, 6, et 7) (**Figure 15B**). Ces résultats confirment la bonne répartition des patients dans les différents groupes selon la gravité de leur COVID-19.

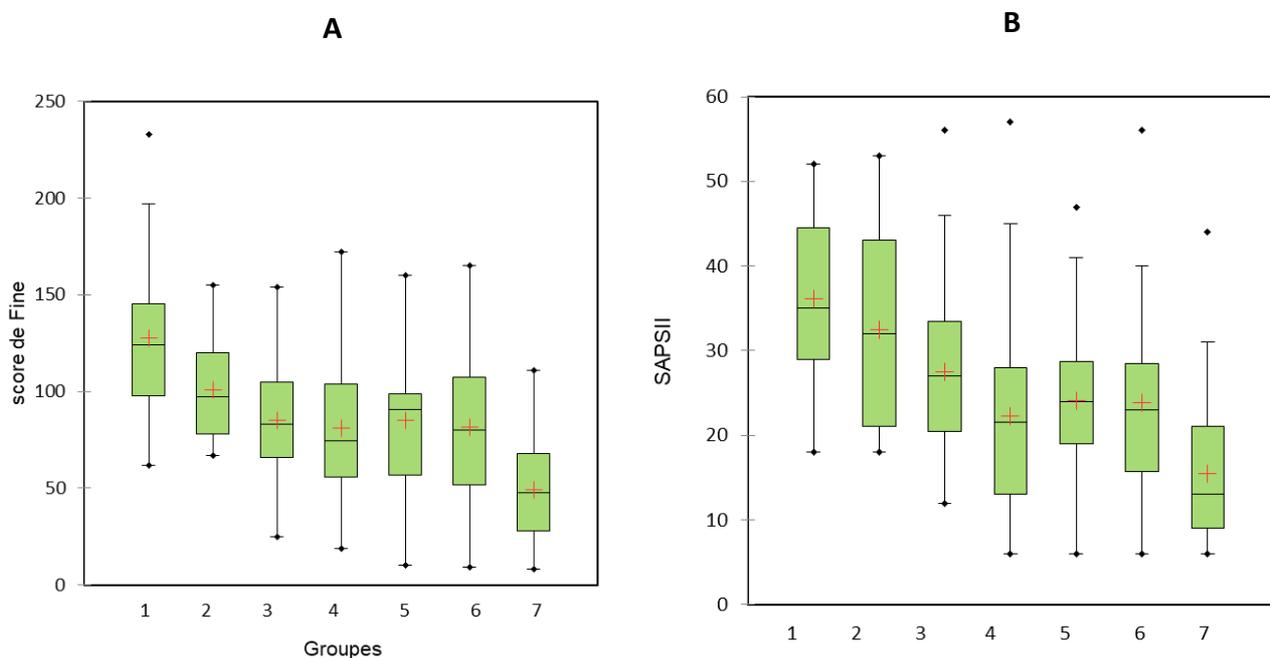


Figure 15 : Valeurs des scores prédictifs de gravité en fonction des groupes de patients

A : Score Fine

B : Score SAPSII

Groupes : 1 : décès, 2 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), 3 : ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d'oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures

Valeurs exprimées en moyenne (croix rouge dans la box), médiane (trait horizontal vert dans la box). La limite inférieure de la box correspond à la valeur du 1^{er} quartile, la supérieure à celle du 3^{eme} quartile. L'écart type est représenté par les traits horizontaux verts centrés par la moyenne. L'intervalle de confiance (IC95) autour de la médiane est schématisé par les traits horizontaux extérieurs à la box. Les valeurs extérieures aux limites sont représentées par des points noirs.

2. Données descriptives de la population en rapport avec la gravité

2.1. Durée totale de l'hospitalisation

On remarque que la durée totale de l'hospitalisation est plus longue chez les patients ayant fait une forme grave de COVID-19 (groupe 1 : 13 +/- 18 jours, groupe 2 : 31 +/- 17 jours et groupe 3 :

15 +/- 8 jours) par rapport aux patients n'ayant pas fait de forme grave (groupe 4 : 7 +/-4 jours, groupe 5 : 6 +/- 4 jours, groupe 6 : 6 +/- 5 jours, et groupe 7 : 0,5 +/- 0,4 jours). À noter que le groupe 1 a une durée d'hospitalisation plus courte que les deux autres groupes. (**Figure 16**)

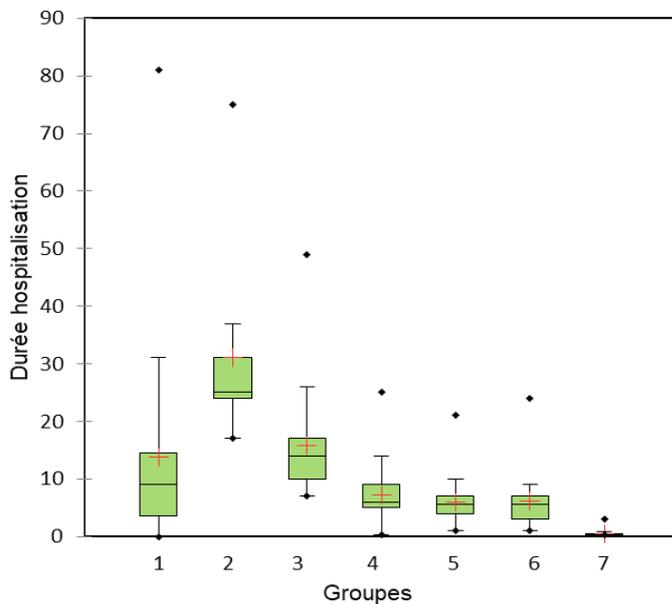


Figure 16 : Durée totale de l'hospitalisation par groupe de patients

Groupes : 1 : décès, 2 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), 3 : ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d'oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures

Valeurs exprimées en moyenne (croix rouge dans la box), médiane (trait horizontal vert dans la box). La limite inférieure de la box correspond à la valeur du 1^{er} quartile, la supérieure à celle du 3^{em}e quartile. L'écart type est représenté par les traits horizontaux verts centrés par la moyenne. L'intervalle de confiance (IC95) autour de la médiane est schématisé par les traits horizontaux extérieurs à la box. Les valeurs extérieures aux limites sont représentées par des points noirs.

2.2. Durée d'hospitalisation en soins intensifs/réanimation

La durée d'hospitalisation en soins intensifs ou en réanimation est plus longue chez les patients ayant fait une forme grave de COVID-19 (groupe 1 : 22 +/- 24 jours, groupe 2 : 17 +/- 6 jours et groupe 3 : 9 +/- 7 jours) par rapport aux patients présentant une forme moins grave (**Figure 17**). A noter que 15 patients décédés n'apparaissent pas dans le groupe des patients hospitalisés en réanimation ou soins intensifs. Ils avaient 86 +/- 3 ans et leur durée d'hospitalisation totale était de 5 +/- 4 jours.

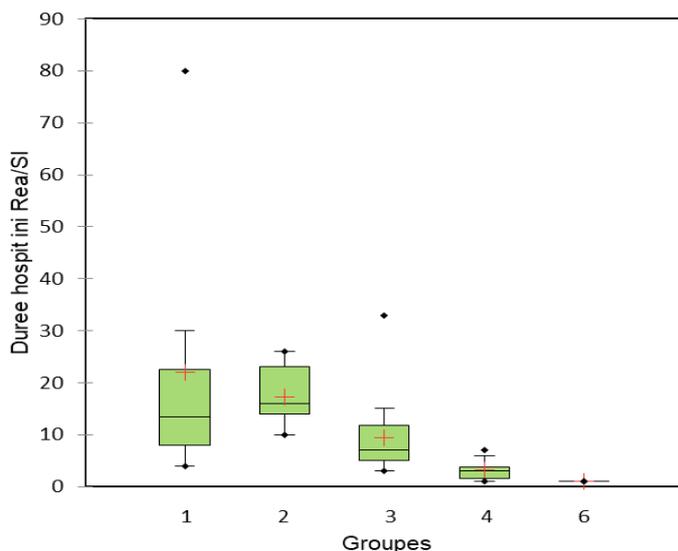


Figure 17 : Durée d'hospitalisation en soins intensifs/réanimation par groupes de patients

Groupes : 1 : décès, 2 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), 3 : ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire

Valeurs exprimées en moyenne (croix rouge dans la box), médiane (trait horizontal vert dans la box). La limite inférieure de la box correspond à la valeur du 1^{er} quartile, la supérieure à celle du 3^{eme} quartile. L'écart type est représenté par les traits horizontaux verts centrés par la moyenne. L'intervalle de confiance (IC95) autour de la médiane est schématisé par les traits horizontaux extérieurs à la box. Les valeurs extérieures aux limites sont représentées par des points noirs.

3. Les concentrations de suPAR sont associées à la gravité des patients

Les valeurs de suPAR sont comprises entre 1,8 ng/mL et 51,6 ng/mL pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude. La moyenne des valeurs est de $9,90 \pm 7,27$ ng/mL.

3.1. Répartition des concentrations de suPAR dans les différents groupes de patients classés selon leur gravité

Les valeurs de suPAR sont les plus élevées dans le groupe 1, puis vont diminuer progressivement dans les différents groupes jusqu'au groupe 7. Les groupes les plus graves (1, 2 et 3) ont une concentration en suPAR plus haute que les groupes les moins graves (4, 5, 6 et 7). On note une corrélation significative entre les moyennes de valeurs de suPAR et la gravité clinique des patients ($R^2 : 0,99 ; p < 0,05$). (Figure 18)

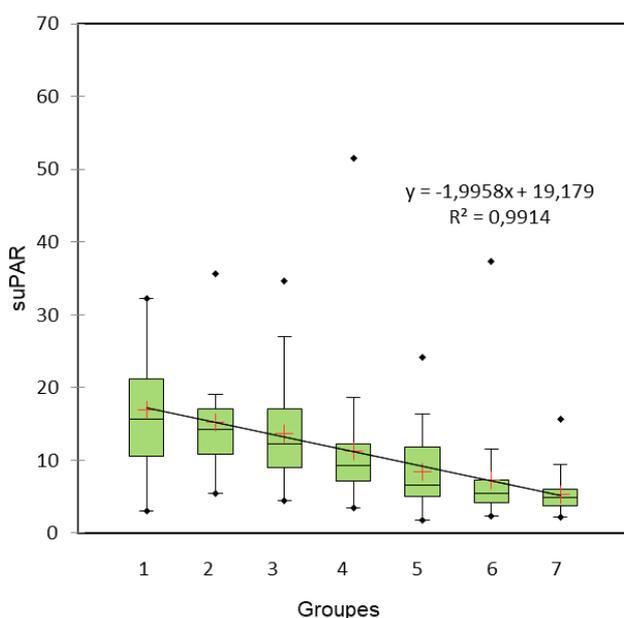


Figure 18 : Valeurs des concentrations de suPAR dans les différents groupes de patients

Groupes : 1 : décès, 2 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), 3 : ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d'oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures

Valeurs exprimées en moyenne (croix rouge dans la box), médiane (trait horizontal vert dans la box). La limite inférieure de la box correspond à la valeur du 1^{er} quartile, la supérieure à celle du 3^{eme} quartile. L'écart type est représenté par les traits horizontaux verts centrés par la moyenne. L'intervalle de confiance (IC95) autour de la médiane est schématisé par les traits horizontaux extérieurs à la box. Les valeurs extérieures aux limites sont représentées par des points noirs.

3.2. Détermination d'une valeur seuil d'intérêt pronostic du suPAR

Pour déterminer la valeur seuil d'intérêt du suPAR nous avons réalisé des courbes ROC, la valeur seuil a été définie comme celle ayant le meilleur Indice de Youden.

3.2.1. Patients décédés comparés aux patients non décédés

L'AUC est à 79,8 % (IC95% : 74,9 à 84,1 %), donc significativement supérieure à 50 % ($p < 0,0001$). La valeur seuil optimale du suPAR dans ce modèle est de 11,4 ng/mL (maximum de l'indice de Youden : 0,50) avec une sensibilité à 74,1 % et une spécificité à 76,2 %. Nous avons analysé la répartition des patients selon leur valeur de suPAR (> 11,4 ng/mL ou non) dans les différents groupes (ici on associe 2 et 3) (**Figure 19A**). L'analyse des résidus (définis comme étant les différences entre les valeurs observées et les valeurs estimées par un modèle de régression) montre qu'ils sont significatifs dans les groupes 1, 2, 3 (supérieurs) et dans les groupes 6 et 7 (inférieurs), permettant de conclure que cette valeur de suPAR peut discriminer les patients qui vont décéder des autres, et a même une valeur prédictive pour discriminer les patients classés comme graves (les groupes 1, 2 et 3), des autres patients (**Figure 19B**).

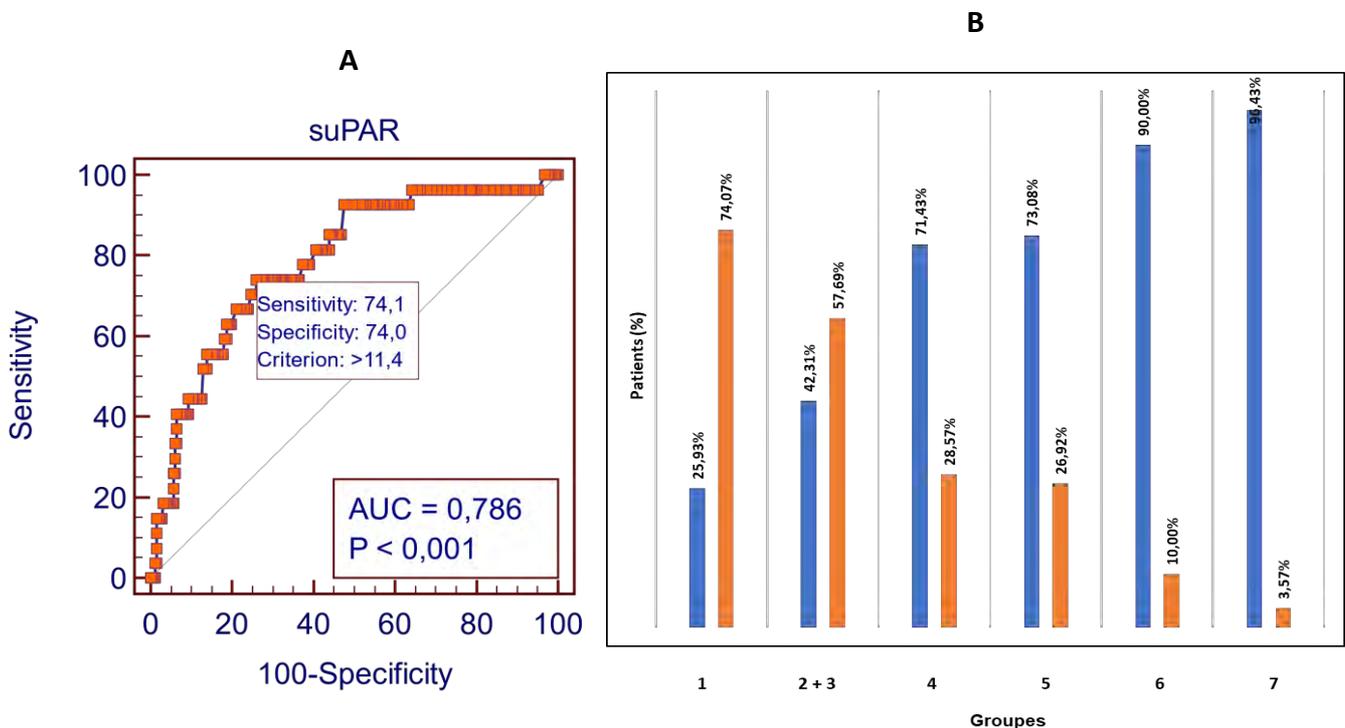


Figure 19 : Détermination d'une valeur seuil du suPAR, d'intérêt prédictif de décès

A : Courbe ROC

B : Effectifs de patients répartis selon leur valeur de suPAR (bleu : $\leq 11,4$ ng/mL, orange : $> 11,4$ ng/mL)

AUC : Aire sous la courbe

Groupes : 1 : décès, 2 + 3 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) + ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d'oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures

3.2.2. Patients graves comparés aux patients non graves

Nous avons regroupé les patients ayant fait une forme grave de COVID-19 (groupes 1, 2 et 3), et les avons comparés aux patients n'ayant pas fait de forme grave de COVID-19 (groupes 4, 5, 6 et 7). On trouve une AUC à 81,4 % (IC95% : 76,7 à 85,6 %) qui est significativement supérieure à 50 % ($p < 0,0001$). La valeur seuil optimale du suPAR dans ce modèle est de 7,7 ng/mL (maximum de l'indice de Youden : 0,523) avec une sensibilité à 87,3 % et une spécificité à 65 %. Nous avons analysé la répartition des patients selon leur valeur de suPAR ($> 7,7$ ng/mL ou non) dans les différents groupes (ici on associe 2 et 3) (**Figure 20A**). L'analyse des résidus montre qu'ils sont significatifs dans les groupes 1, 2, 3 et 4 (supérieurs) et dans les groupes 6 et 7 (inférieurs), permettant de conclure que cette valeur de suPAR peut discriminer les patients les patients classés comme graves (les groupes 1, 2 et 3) et à gravité intermédiaire (groupe 4), des autres patients (**Figure 20B**).

Par ailleurs, l'analyse de corrélation bisérielle, réalisée entre les valeurs définissant les groupes de gravité et les valeurs de suPAR classées comme étant supérieures à 7,7 ng/mL ou non, montre une association statistiquement significative ($p < 0,001$).

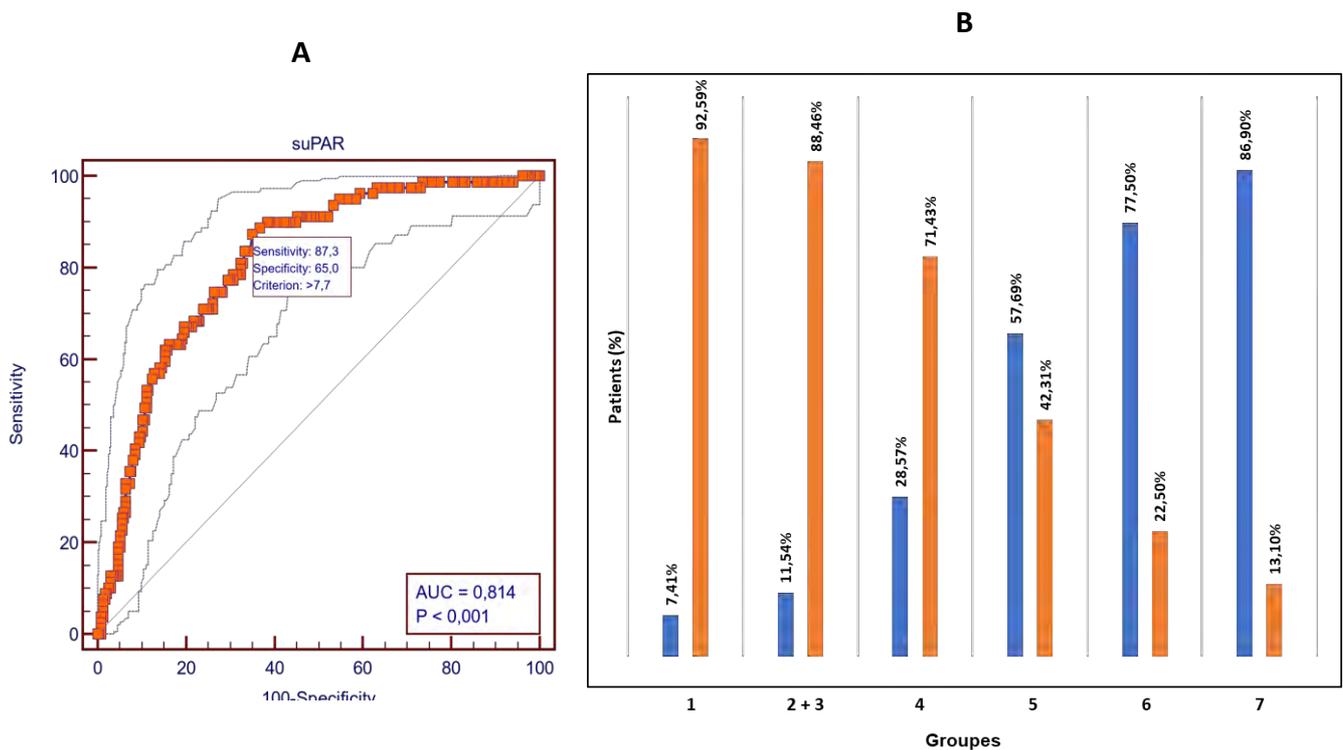


Figure 20 : Détermination d'une valeur seuil d'intérêt du suPAR : Patients graves comparés aux patients non graves

A : Courbe ROC

B : Effectifs de patients répartis selon leur valeur de suPAR (bleu : $< 7,7$ ng/mL, orange : $> 7,7$ ng/mL)

AUC : Aire sous la courbe

Groupes : 1 : décès, 2 + 3 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO) + ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d'oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures

4. Données clinico-biologiques d'intérêt pronostique

4.1. Antécédents et traitements

Parmi les antécédents évalués, seuls les antécédents d'HTA et de diabète paraissent significativement associés à un risque de développer une forme grave de COVID-19 dans notre étude. Pour les patients des groupes 1, 2 et 3 : le risque relatif est de 1,5 (IC95% : 1 à 2,2) et 1,7 (IC95% : 1,2 à 2,5) pour l'HTA et le diabète respectivement. (**Figure 21A et 21B**)

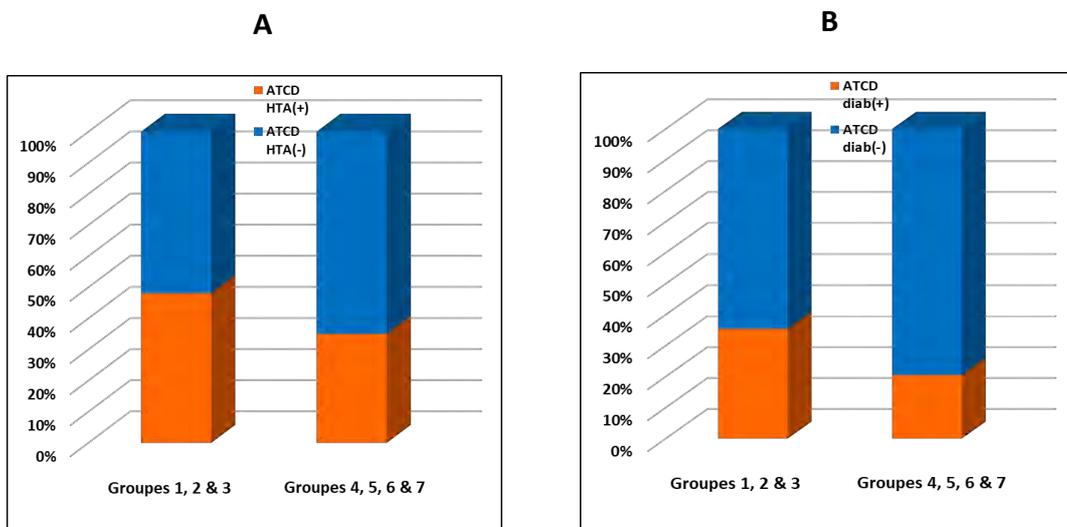


Figure 21 : Proportion de patients présentant un antécédent d'HTA (A) ou de diabète (B) (en orange) ou n'ayant pas l'antécédent (en bleu)

La barre gauche de chaque histogramme empilé concerne les patients de forme grave (groupes 1, 2 et 3), et la droite, ceux de forme moins grave (groupes 4, 5, 6 et 7).

Pour les traitements, seuls les patients qui recevaient un traitement antiagrégant plaquettaire ou un traitement anticalcique paraissent plus à risque de développer une forme grave de COVID-19 dans notre étude (patients des groupes 1, 2 et 3) : le risque relatif est de 1,9 (IC95% : 1,3 à 2,8) et 1,5 (IC95% : 1 à 2,3) pour les antiagrégants plaquettaires et les anticalciques respectivement. (**Figures 22A et 22B**)

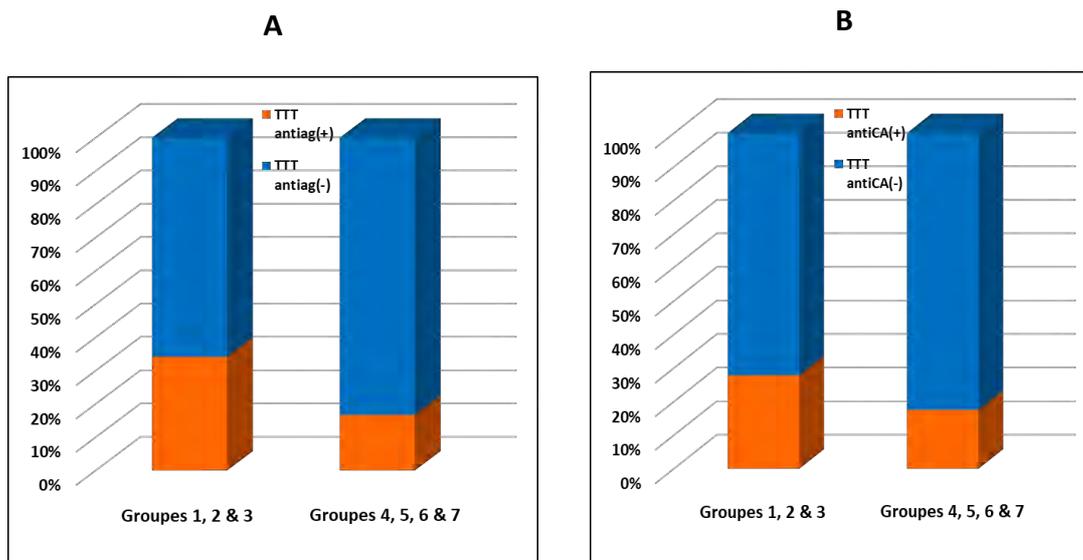


Figure 22 : Proportion de patients présentant un traitement antiagrégant plaquettaire (A) ou d'anticalciques (B) (en orange) ou n'ayant pas de traitements (en bleu)
 La barre gauche de chaque histogramme empilé concerne les patients de forme grave (groupes 1, 2 et 3), et la droite, ceux de forme moins grave (groupes 4, 5, 6 et 7).

4.2. Variables clinico-biologiques

Nous avons évalué quelles variables clinico-biologiques étaient associées à une gravité clinique. Nous n'avons conservé que les variables qui sont à disposition des cliniciens les 24 premières heures de l'hospitalisation et qui sont associées très significativement à la gravité du patient après analyse ANOVA. Nous n'avons conservé que les variables ayant un indice de Fisher $F > 10$ pour la suite de l'analyse.

4.2.1. Age

Les patients du groupe 1 présentent une moyenne d'âge plus élevée (81 +/- 9 ans) par rapport aux autres groupes. Les patients les moins âgés sont dans le groupe 7 (48 +/- 20 ans). (**Figure 23**)

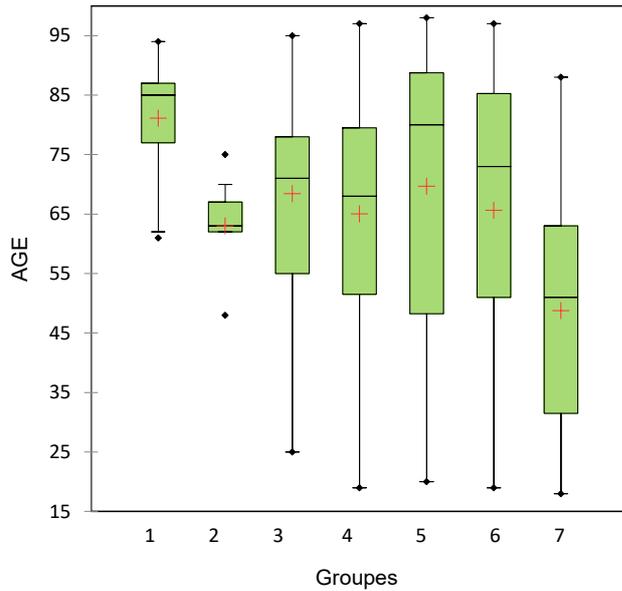


Figure 23 : Age des patients en fonction des groupes de patients

Groupes : 1 : décès, 2 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), 3 : ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d'oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures

Valeurs exprimées en moyenne (croix rouge dans la box), médiane (trait horizontal vert dans la box). La limite inférieure de la box correspond à la valeur du 1^{er} quartile, la supérieure à celle du 3^{eme} quartile. L'écart type est représenté par les traits horizontaux verts centrés par la moyenne. L'intervalle de confiance (IC95) autour de la médiane est schématisé par les traits horizontaux extérieurs à la box. Les valeurs extérieures aux limites sont représentées par des points noirs.

4.2.2. DFG

Le DFG est plus bas chez les patients ayant fait une forme grave de COVID-19 (groupe 1 : 47 +/- 24 mL/min, groupe 2 : 62 +/- 37 mL/min et groupe 3 : 66 +/- 29 mL/min) par rapport aux patients ayant une forme moins grave (groupe 4 : 79 +/- 24 mL/min, groupe 5 : 74 +/- 28 mL/min, groupe 6 : 74 +/- 31 mL/min, groupe 7 : 92 +/- 27 mL/min). Cette différence est statistiquement significative. (**Figure 24**)

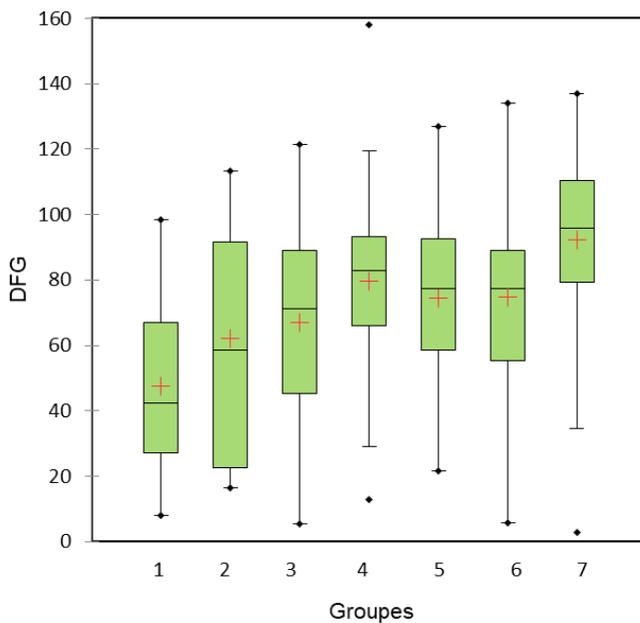


Figure 24 : Valeur du DFG en fonction des groupes de patients

Groupes : 1 : décès, 2 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), 3 : ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d'oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures

Valeurs exprimées en moyenne (croix rouge dans la box), médiane (trait horizontal vert dans la box). La limite inférieure de la box correspond à la valeur du 1^{er} quartile, la supérieure à celle du 3^{eme} quartile. L'écart type est représenté par les traits horizontaux verts centrés par la moyenne. L'intervalle de confiance (IC95) autour de la médiane est schématisé par les traits horizontaux extérieurs à la box. Les valeurs extérieures aux limites sont représentées par des points noirs.

4.2.3. CRP

Nous constatons une différence significative ($p < 0,05$) des valeurs de la CRP entre les groupes 1 (117 +/- 81 mg/L), 2 (124 +/- 82 mg/L), 3 (81 +/- 51 mg/L), 4 (84 +/- 59 mg/L) et les groupes 5 (32 +/- 33 mg/L), 6 (35 +/- 57 mg/L), 7 (19 +/- 30 mg/L). On observe une diminution des taux de CRP des patients les plus graves vers les moins graves ($R^2 : 0,90 ; p < 0,05$). (**Figure 25**)

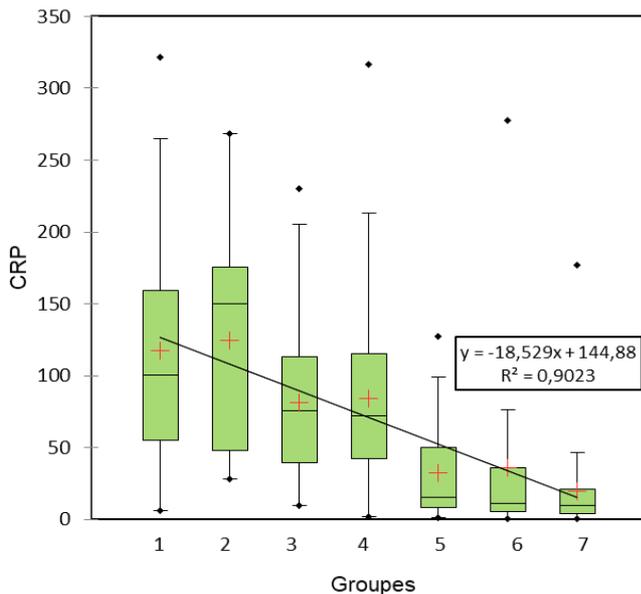


Figure 25 : Valeur de la CRP en fonction des groupes de patients

Groupes : 1 : décès, 2 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), 3 : ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d'oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures

Valeurs exprimées en moyenne (croix rouge dans la box), médiane (trait horizontal vert dans la box). La limite inférieure de la box correspond à la valeur du 1^{er} quartile, la supérieure à celle du 3^{eme} quartile. L'écart type est représenté par les traits horizontaux verts centrés par la moyenne. L'intervalle de confiance (IC95) autour de la médiane est schématisé par les traits horizontaux extérieurs à la box. Les valeurs extérieures aux limites sont représentées par des points noirs.

4.2.4. Saturation en oxygène (O₂) et PaO₂/FiO₂

La saturation en O₂ mesurée par oxymétrie transcutanée est significativement plus faible ($R^2 : 0,86 ; p < 0,05$) dans le groupe des patients COVID-19 grave (groupe 1 : 93 +/- 4,9 mmHg, groupe 2 : 92 +/- 3,9 mmHg et groupe 3 : 93 +/- 2,8 mmHg) et dans le groupe 4 (94 +/- 3 mmHg) par rapport aux patients rentrés rapidement à domicile (groupe 7 : 97 +/- 2,3 mmHg) (**Figure 26A**). Le meilleur paramètre est le rapport PaO₂/FiO₂ qui est le plus faible dans les groupes 1 et 2 (226 +/- 96,9 et 223 +/- 103,7 respectivement). Celui-ci augmente progressivement jusqu'au groupe 7 (390 +/- 73) ($R^2 : 0,96 ; p < 0,05$) (**Figure 26B**).

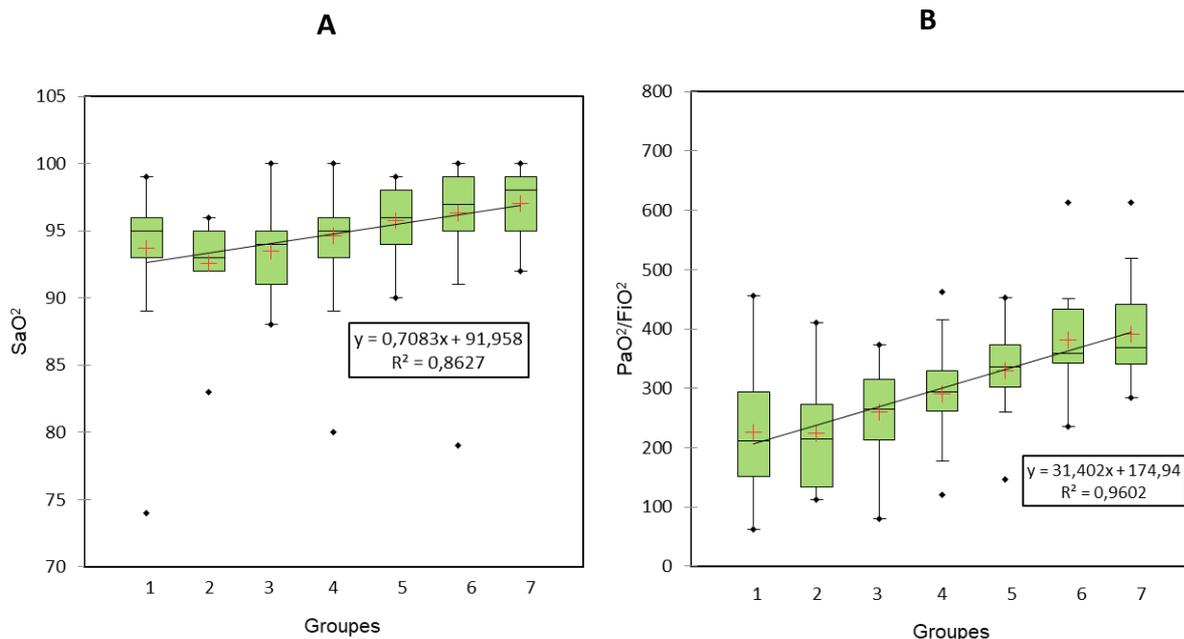


Figure 26 : Valeurs de la saturation en O₂ (A) et de la PaO₂/FiO₂ (B) en fonction des groupes de patients

Groupes : 1 : décès, 2 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), 3 : ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d’oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures
 Valeurs exprimées en moyenne (croix rouge dans la box), médiane (trait horizontal vert dans la box). La limite inférieure de la box correspond à la valeur du 1^{er} quartile, la supérieure à celle du 3^{eme} quartile. L’écart type est représenté par les traits horizontaux verts centrés par la moyenne. L’intervalle de confiance (IC95) autour de la médiane est schématisé par les traits horizontaux extérieurs à la box. Les valeurs extérieures aux limites sont représentées par des points noirs.

4.2.5. Scanner pulmonaire (TDM)

Rappelons que l’étendue des lésions pulmonaires au scanner permet d’estimer la gravité de l’atteinte du COVID-19. Celle ci est plus importante chez les patients des groupes 2 (2 +/-1), 3 (2,3 +/- 1) et 4 (2,4 +/- 0,8). La dispersion des valeurs du score au TDM est importante pour le groupe 1, ces patients peuvent présenter une forme étendue de lésions pulmonaire mais aussi, peuvent ne pas avoir eu de TDM réalisé si leur état a d’emblée été jugé critique dès l’admission. Par ailleurs, beaucoup de patients du groupe 7 n’ont pas eu de TDM à l’admission. La différence de cotation de l’information apportée par le TDM est statistiquement significativement différente entre les groupes 2 à 6 (R² : 0,90 ; p < 0,05). (Figure 27)

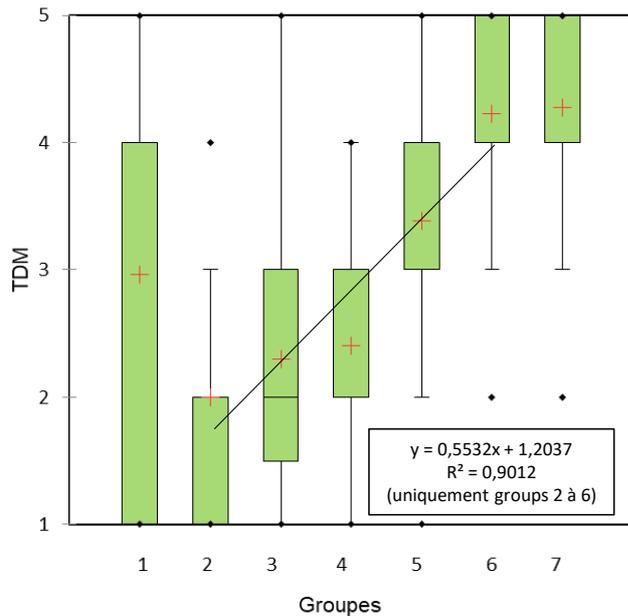


Figure 27 : Résultat du TDM en fonction des groupes de patients

Groupes : 1 : décès, 2 : intubation oro-trachéale ou oxygénation par membrane extra-corporelle (ECMO), 3 : ventilation non invasive ou oxygène à haut débit, 4 : oxygénorequérant, 5 : étiologie pulmonaire sans addition d’oxygène, 6 : hospitalisation pour une étiologie non pulmonaire, 7 : retour à domicile dans les 24 heures

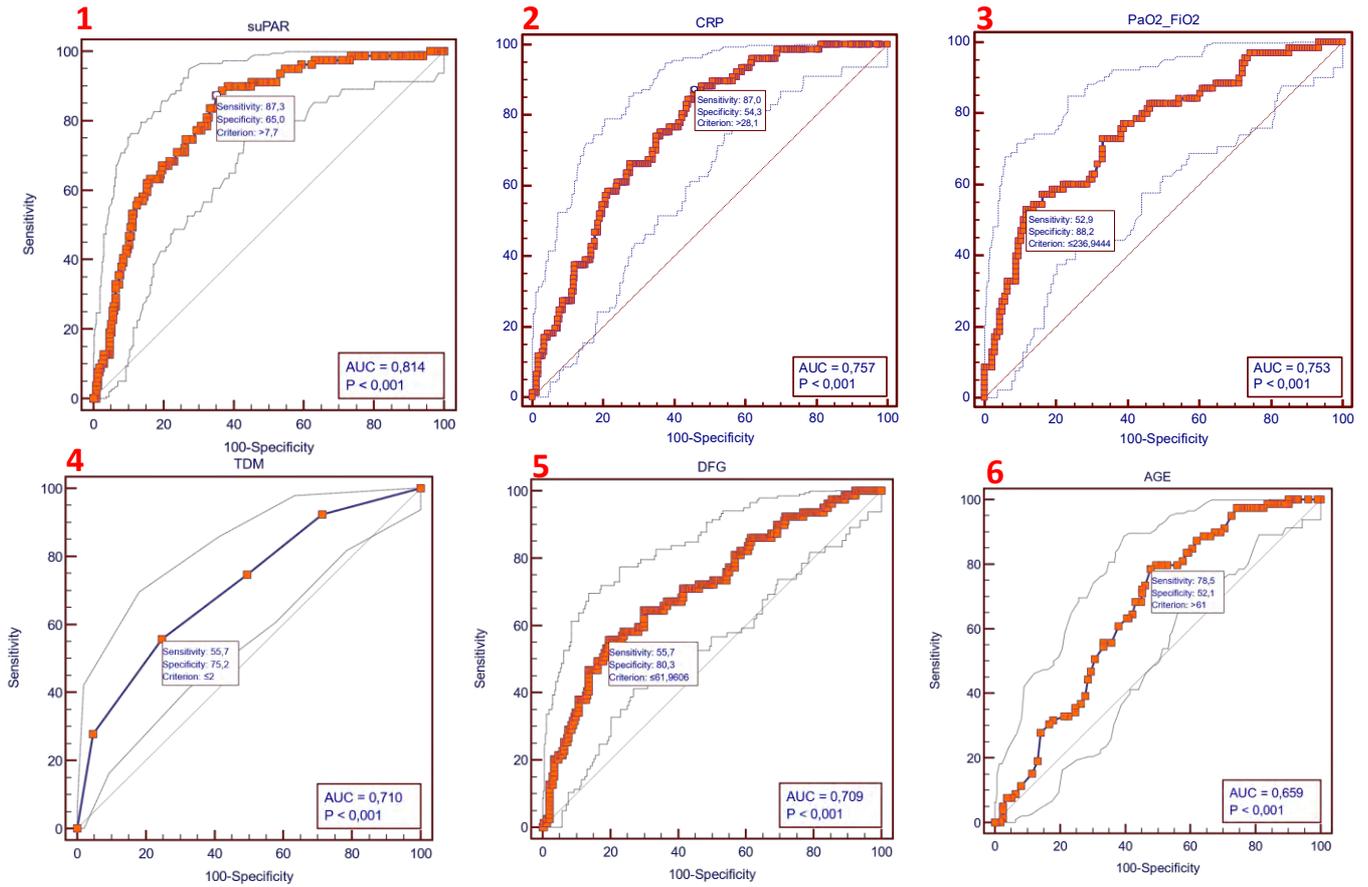
Valeurs exprimées en moyenne (croix rouge dans la box), médiane (trait horizontal vert dans la box). La limite inférieure de la box correspond à la valeur du 1^{er} quartile, la supérieure à celle du 3^{eme} quartile. L’écart type est représenté par les traits horizontaux verts centrés par la moyenne. L’intervalle de confiance (IC95) autour de la médiane est schématisé par les traits horizontaux extérieurs à la box. Les valeurs extérieures aux limites sont représentées par des points noirs.

5. Comparaison du suPAR aux variables clinico-biologiques ayant montré un intérêt prédictif

5.1. Courbes ROC

Nous avons réalisé les courbes ROC de la CRP, de la PaO₂/FiO₂, du TDM, du DFG, et de l’âge en comparant les patients graves (groupe 1, 2 et 3) versus les patients non graves (groupe 4,5,6 et 7). Nous pouvons constater que les AUC de tous les paramètres sont toutes statistiquement significativement différentes de 50 % (p < 0,001). Le suPAR détient la meilleure AUC à 81,4 % (IC95% : 76,7 à 85,6 %) juste devant la CRP avec une AUC à 75,5 % (IC95% : 70,5 à 85,6 %). On trouve une AUC à 75,3 % (IC95% : 68,8 à 81 %) pour la PaO₂/FiO₂, puis le TDM, le DFG et l’âge ont respectivement une AUC à 71 % (IC95% : 65,6 à 75,9 %), 70,9 % (IC95% : 65,5 à 75,69%), 65,9 % (IC95% : 60,4 à 71,2 %). Néanmoins, comparativement à l’AUC du suPAR, on ne note pas de différence significative pour l’AUC des autres variables, hormis pour l’âge qui dispose d’une AUC statistiquement significativement inférieure à celle du suPAR (p = 0, 0219). (**Figure 28A et 28B**)

A



B

Variable	AUC en % (IC95% en %)
suPAR	81.4 (76,7 - 85,6)
CRP	75.5 (70,5 - 85,6) ^{ns}
PaO ₂ /FiO ₂	75.3 (68,8 - 81) ^{ns}
TDM	71 (65,6 - 75,9) ^{ns}
DFG	70.9 (65,5 - 75,69) ^{ns}
Âge	65.9 (60,4 - 71,2) *

Figure 28 : Courbes ROC (A) et tableau de l'AUC (B) du suPAR et des autres variables clinico-biologiques d'intérêt (1 : suPAR, 2 : CRP, 3 : PaO₂/FiO₂, 4 : TDM, 5 : DFG, 6 : âge) déterminées chez les patients de groupes 1,2,3 comparés aux patients de groupes 4, 5, 6, et 7

AUC : Aire sous la courbe

Les valeurs des AUC de chaque courbe sont exprimées en % (IC95%) et comparées à l'AUC de la courbe ROC du suPAR (B)

(* : p < 0,05 ; ns : non significatif)

5.2. Régression logistique

Quand nous réalisons une régression logistique (stepwise) avec les variables d'intérêts autres que le suPAR : la CRP, la PaO₂/FiO₂, le TDM, le DFG, l'âge, en classant les patients des groupes 1, 2 et 3 comparativement aux autres, nous remarquons que seules deux variables sont retenues dans le modèle, le DFG et la PaO₂/FiO₂ avec une précision intéressante : AUC = 78,7 % (IC95% : 72,5 à 84,1), une bonne spécificité de 90,6% et 74,15 % de cas correctement classés. Ainsi, le DFG et la PaO₂/FiO₂ semblent, parmi les variables testées, les plus intéressantes pour apporter une information significative sur la prédiction de développer une forme grave de COVID-19. En incluant secondairement le suPAR (avec une répartition des patients en fonction de leur valeur de suPAR supérieure ou non à la valeur seuil d'intérêt de 7,7 ng/mL) au modèle multivarié précédant (qui comporte la CRP, la PaO₂/FiO₂, le TDM, le DFG, l'âge), nous constatons que les variables retenues dans le modèle sont toujours le DFG et la PaO₂/FiO₂, mais aussi le suPAR qui dispose alors d'un OR à 2,84 (IC95% : 1,25 à 6,44). Ceci améliore discrètement l'AUC à 80 % (IC95% : 74,3 à 85,6 %) ainsi que le pourcentage de patients correctement classés (74,63 %) tout en maintenant une spécificité de 90 %. Il semble donc que le suPAR porte une information indépendante utile à la prédiction des formes graves de COVID-19, en complément des variables DFG et PaO₂/FiO₂.

6. Comparaison du suPAR aux scores prédictifs de gravité (SAPSII et Fine)

6.1. Courbes ROC

Nous avons comparé les courbes ROC des 3 variables : suPAR, score Fine et score SAPSII en classant les patients graves (groupe 1, 2 et 3) comparativement aux patients non graves (groupe 4, 5, 6 et 7). Le suPAR détient la meilleure AUC à 81,4 % (IC95% : 76,7 à 85 %) devant le score SAPSII avec une AUC à 76,7 % (IC95% : 71 à 81,3 %) et le score Fine avec une AUC à 73 % (IC95% : 67,7 à 77,8 %). De plus, l'AUC du suPAR, est statistiquement significativement supérieure à celle du score Fine (p = 0,0083) (**Figure 29A et 29B**).

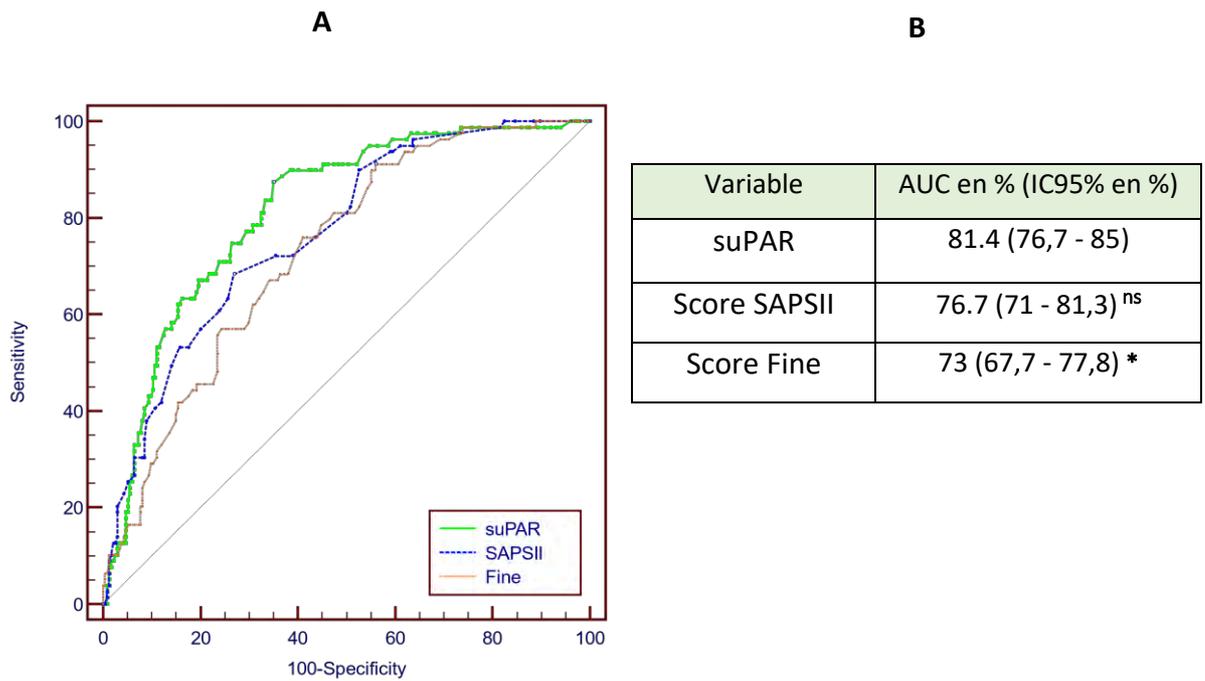


Figure 29 : Courbes ROC (A) et tableau de l’AUC (B) du suPAR et des scores SapsII et Fine déterminées chez les patients de groupes 1,2,3 comparés aux patients de groupes 4, 5, 6, et 7

AUC : Aire sous la courbe

Les valeurs des AUC de chaque courbe sont exprimées en % (IC95%) et comparées à l’AUC de la courbe ROC du suPAR (B) (* : $p < 0,05$; ns : non significatif)

D’après la matrice de corrélation que nous avons réalisée, nous pouvons constater que le suPAR semble plus indépendant des 2 scores utilisés, tandis le score SapsII et le score Fine sont eux fortement corrélés (0.839) (**Figure 30**). Le suPAR apporte donc une information supplémentaire indépendante de celle des scores SapsII et Fine.

Matrice de corrélation :			
	SapsII	Fine	suPAR
SapsII	1	0,839	0,567
Fine	0,839	1	0,501
suPAR	0,567	0,501	1

Figure 30 : Matrice de corrélation du suPAR, du score Fine et du score SapsII

6.2. Régression logistique

Lorsque nous réalisons une régression logistique (stepwise) avec les scores SAPSII et Fine, et le suPAR, avec une répartition des patients en fonction de leur valeur de suPAR supérieure ou non à la valeur seuil d'intérêt de 7,7 ng/mL, seul le score Fine n'est pas retenu. Le modèle associant suPAR et SAPSII dispose d'une précision intéressante avec une AUC = 78,7 % (IC95% : 72,5 à 84,1). Néanmoins, le suPAR semble avoir une meilleure performance que le score de SAPSII avec un OR respectivement à 7,3 (IC95% : 3,41 à 15,61) pour le suPAR, et un OR à 1,06 (IC95% : 1,03 à 1,09) pour le SAPSII.

DISCUSSION, PERSPECTIVES

L'infection au virus SARS-CoV-2 entraîne une clinique très hétérogène allant d'une infection asymptomatique à une infection potentiellement mortelle. En conséquence, dès le début des symptômes il existe une difficulté à prédire l'évolution des patients. Plusieurs stratégies à visée pronostique ont été proposées au cours de la pandémie afin d'optimiser la prise en charge des patients atteints de COVID-19. Ainsi, des biomarqueurs cliniques et paracliniques faciles d'accès ont été utilisés, tel que la CRP, la PaO₂/FiO₂, le TDM, le score SOFA et Quick-SOFA pour la prise de décision de triage des patients mais sans atteindre une sensibilité et une spécificité élevées^{24, 35, 41}.

D'après nos résultats, la durée d'hospitalisation est corrélée à la gravité du COVID-19, sauf pour les patients décédés, ce qui est en accord avec l'étude d'Enocsson et al⁵⁴. Les taux élevés de suPAR sont donc associés à un séjour prolongé à l'hôpital. Le suPAR semble avoir un intérêt prometteur indépendant des autres paramètres clinico-biologiques actuellement à disposition des cliniciens aux urgences pour prédire le risque de décès et de réanimation des patients atteints de COVID-19.

Dans notre étude observationnelle rétrospective, portant sur 313 patients atteints de COVID-19, les concentrations de suPAR élevés étaient significativement corrélées au degré de gravité du COVID-19. Nos données ont montré que des taux de suPAR $\geq 7,7$ ng/mL chez les patients hospitalisés pour COVID-19 sont prédictifs d'un mauvais pronostic (décès, ECMO, intubation orotrachéale ou OHD). D'après la littérature, une concentration de suPAR ≥ 6 ng/mL a été identifiée comme étant un marqueur précoce de gravité de l'infection par le SARS-CoV-2 ou du décès chez les patients hospitalisés pour une pneumonie à COVID-19⁵⁵. Cette différence de valeur seuil peut être due à notre manière de classer les patients. En effet, nous avons choisi d'organiser la répartition des patients en 7 groupes en accord avec d'autres études telles que « Discovery » coordonnée par l'INSERM⁵⁶. Nous avons considéré les patients des groupes 1, 2 et 3 comme ayant présenté une forme grave de COVID-19, mais dans certaines études, les patients oxygénorequérants (groupe 4 de notre étude) ont pu être associé aux patients de réanimation ou décédés, ce qui, puisque les valeurs de suPAR décroissent avec la gravité, a pu conduire à une valeur seuil sensiblement inférieure à la nôtre⁵⁴.

Dans notre étude, le suPAR semble avoir une meilleure performance que les autres biomarqueurs ayant montré un intérêt prédictif dans le COVID-19 (comparaison des courbes ROC du suPAR avec la CRP, de la PaO₂/FiO₂, du TDM, du DFG et de l'âge et analyse multivariée) (cf Résultats, Partie 5.1 et 5.2). Nos résultats sont en accord avec une étude prospective qui a également montré que le suPAR et l'IL-6 avaient les meilleures performances pronostiques par rapport aux autres biomarqueurs chez des patients atteints de COVID-19⁵⁷.

Le suPAR semble avoir également une meilleure performance que les scores prédictifs de gravité, utilisés valider dans notre étude le profil de gravité des patients, les scores SAPSII et Fine. Néanmoins, ont été validés chez des patients hospitalisés en soins intensifs et réanimation et non chez des patients admis aux urgences. Ceci peut en partie expliquer qu'ils sont probablement de moindre performance dans notre étude dans laquelle nous avons inclus des patients de moindre gravité que les patients de réanimation ou soins intensifs. Par ailleurs, il a été trouvé que le score SAPSII ne conviendrait pas aux patients atteints de COVID-19, car il pronostiquerait mal la gravité de la maladie en sous-estimant le risque de mortalité ⁵⁸.

Les principaux points forts de cette étude sont le nombre relativement important de patients positifs au SARS-CoV-2 collectés et le recueil assez exhaustif d'informations démographiques, cliniques, biologiques collectées dans le dossier de chaque patient. La cohorte de patient répartie en groupe de gravité selon le diagnostic à l'issue de l'hospitalisation initiale bien caractérisée est également un point fort. En effet, elle représente les caractéristiques habituellement décrites des patients hospitalisés pour une forme grave de COVID-19 (âge élevé, CRP augmentée, DFG diminué, SaO₂ et PaO₂/FiO₂ diminués, étendue des lésions importantes ^{24,35}) et est corrélée avec la gravité des patients selon les scores SAPSII et Fine, ce qui permet une comparaison intéressante des différents groupes entre eux. Nous pouvons souligner que le groupe 2 (patients sous ECMO ou intubation orotrachéale) possède l'effectif le plus faible. Ceci peut s'expliquer par l'évolution des recommandations thérapeutiques en privilégiant les techniques moins invasives de ventilation par oxygénothérapie haut-débit et est donc en cohérence avec le profil actuel des patients de réanimation qui sont majoritairement ventilés de manière non invasive. Nous aurions pu classer différemment les patients en groupant tous les patients ayant eu un besoin en oxygène > 5 L/min, comme dans l'étude d'Enocsson et al ⁵⁴. Cependant le faible effectif de ce groupe 2 n'a pas eu d'incidence sur la méthodologie, étant donné que nous avons regroupé les patients des groupes 1, 2 et 3 comme ayant un risque de faire une forme grave de COVID-19 pour les comparer aux autres.

Une des limites de notre étude est que nous avons inclus tous les patient admis à l'hôpital avec un test PCR positif, quelle que soit la gravité de la maladie au départ et que la cohorte de patients est plutôt âgée avec un risque élevé de maladie sous-jacente et de comorbidités. Il y a donc un risque que nos des taux de suPAR soit en partie affecté par les pathologies préexistantes influencent le taux de suPAR ⁵. Une autre limite est le fait que nous ne connaissons pas l'évolution des patients du groupe 7 qui sont rentrés à domicile. Il est possible qu'ils aient secondairement évolué vers une forme grave de la maladie (complications, décès) ayant pu nécessiter une ré-hospitalisation ⁵⁹.

Aussi, comme perspective à cette étude, évaluer l'intérêt prédictif du suPAR sur le devenir à 30 jours après la sortie de l'hôpital serait intéressant. Cela permettrait d'évaluer si le taux de suPAR mesuré dans l'étude correspond réellement à l'évolution clinique du patient, et donc de confirmer ou

infirmier les résultats de notre étude, surtout pour les patients ayant présenté une forme peu grave dans notre étude.

CONCLUSION

Nos résultats ont montré que le suPAR peut être considéré comme un marqueur précoce de gravité du COVID-19. En effet, les concentrations du suPAR mesurées dans les 24 premières heures d'hospitalisation sont associées à la gravité du COVID-19. Le suPAR combiné avec d'autres biomarqueurs clinico-biologiques ou avec des scores prédictifs de gravité, apporte une information supplémentaire sur le risque de ventilation mécanique ou de mortalité. L'installation du dosage du suPAR en routine au CHU de Toulouse paraît intéressante et pourrait aider les cliniciens à une meilleure prise en charge des patients, avec un test automatisable permettant une réponse rapide et utile à la stratification pronostique d'une primo-infection à SARS-CoV-2. Par ailleurs, l'étude SAVE-MORE (suPAR-guided Anakinra treatment for Validation of the risk and Early Management Of severe respiratory failure by COVID-19) valide l'utilisation du dosage de suPAR pour l'administration de l'Anakinra (antagoniste du récepteur de l'IL-1 α/β) chez les patients à risque de progresser vers une insuffisance respiratoire sévère si leur concentration plasmatique en suPAR est ≥ 6 ng/mL. Ainsi, il semble pertinent d'envisager que le dosage du suPAR puisse avoir un intérêt pour la prise en charge en routine des patients présentant un COVID-19, à visée d'évaluation du pronostic des patients, ou utile à guider leur traitement et probablement dans d'autres pathologies inflammatoires et infectieuses. Il pourrait ainsi s'intégrer à une prise en charge plus globale des patients notamment en infectiologie.

RESSOURCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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. *La Revue de Médecine Interne* **41**, 308–318 (2020).
2. World Health Organization 2020. Origin of SARS-CoV-2.
3. Umakanthan, S. *et al.* Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J* **96**, 753–758 (2020).
4. Müller, O., Neuhann, F. & Razum, O. [Epidemiology and control of COVID-19]. *Dtsch Med Wochenschr* **145**, 670–674 (2020).
5. Thunø, M., Macho, B. & Eugen-Olsen, J. suPAR: The Molecular Crystal Ball. *Disease Markers* **27**, 157–172 (2009).
6. Jamai Amir, I., Lebar, Z., yahyaoui, G. & Mahmoud, M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. *Option/Bio* **31**, 15–20 (2020).
7. Jeffrey K Aronson. “When will it be over?”: An introduction to viral reproduction numbers, R0 and Re.
8. Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L. & Richier, Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne* **41**, 375–389 (2020).
9. Mousavizadeh, L. & Ghasemi, S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect* **54**, 159–163 (2021).
10. Kirtipal, N., Bharadwaj, S. & Kang, S. G. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution* **85**, 104502 (2020).
11. Marian, A. J. Current state of vaccine development and targeted therapies for COVID-19: impact of basic science discoveries. *Cardiovascular Pathology* **50**, 107278 (2021).
12. Organisation mondiale de la Santé. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic — Emergency Use Listing Procedure (EUL) open for IVDs.
13. Vandenberg, O., Martiny, D., Rochas, O., van Belkum, A. & Kozlakidis, Z. Considerations for diagnostic COVID-19 tests. *Nat Rev Microbiol* **19**, 171–183 (2021).
14. Waechter, C. Manifestations cliniques et paracliniques de la COVID-19, diagnostic virologique. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* **21**, 297–303 (2021).
15. Haute autorité de santé. Tests RT-PCR salivaires : la HAS étend leur utilisation et définit les modalités pratiques de réalisation.
16. Organisation mondiale de la Santé 2021. Recommandations pour les stratégies de dépistage

et les capacités de diagnostic du SARS-CoV-2 à l'échelle nationale.

17. Lefevre, C., Przyrowski, É. & Ataire-Marchais, V. Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualités Pharmaceutiques* **59**, 18–23 (2020).
18. Yüce, M., Filiztekin, E. & Özkaya, K. G. COVID-19 diagnosis —A review of current methods. *Biosensors and Bioelectronics* **172**, 112752 (2021).
19. Hsiao, W. W.-W. *et al.* Recent Advances in Novel Lateral Flow Technologies for Detection of COVID-19. *Biosensors* **11**, 295 (2021).
20. Organisation mondiale de la Santé. Prise en charge clinique de la COVID-19 : orientations provisoires.
21. Oran, D. P. & Topol, E. J. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review. *Annals of Internal Medicine* **173**, 362–367 (2020).
22. Gautret, P. *et al.* Natural history of COVID-19 and therapeutic options. *Expert Review of Clinical Immunology* **16**, 1159–1184 (2020).
23. Pfeifer, M. & Hamer, O. W. COVID-19-Pneumonie. *Internist* **61**, 793–803 (2020).
24. Tjendra, Y. *et al.* Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **144**, 1465–1474 (2020).
25. Azizi, M. & De Freminville, J. B. Inhibiteurs du système-rénine-angiotensine au cours de la covid-19 : protecteurs ou dangereux ? *Annales d'Endocrinologie* **82**, 229 (2021).
26. Desvaux, É. & Faucher, J.-F. Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge. *Revue Francophone des Laboratoires* **2020**, 40–47 (2020).
27. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* **307**, (2012).
28. Tirolien, J.-A. & Garnier, M. COVID-19, un syndrome de détresse respiratoire aigu atypique. *Le Praticien en Anesthésie Réanimation* **24**, 225–229 (2020).
29. Gralinski, L. E. & Baric, R. S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J. Pathol.* **235**, 185–195 (2015).
30. Krähenbühl, M., Oddo, M., Piquilloud, L. & Pantet, O. COVID-19 : Prise en charge aux soins intensifs. *Revue Médicale Suisse* **16**, 863–868 (2020).
31. Breville, G., Accorroni, A., Allali, G. & Adler, D. Physiopathologie de l'hypoxémie silencieuse dans le Covid-19. *Revue Médicale Suisse* **17**, 831–834 (2021).
32. l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques. En quatre vagues, l'épidémie de Covid-19 a causé 116 000 décès et lourdement affecté le système de soin.
33. Université Johns-Hopkins. Our World in Data.
34. Lodé, B. *et al.* Imagerie de la pneumonie COVID-19. *Journal d'imagerie diagnostique et*

interventionnelle **3**, 249–258 (2020).

35. Muller, M., Bulubas, I. & Vogel, T. Les facteurs pronostiques dans la Covid-19. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* **21**, 304–312 (2021).
36. Mina, A., van Besien, K. & Plataniias, L. C. Hematological manifestations of COVID-19. *Leukemia & Lymphoma* **61**, 2790–2798 (2020).
37. Xu, P., Zhou, Q. & Xu, J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* **99**, 1205–1208 (2020).
38. Zuo, Y. *et al.* Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* (2020) doi:10.1172/jci.insight.138999.
39. Godoy, L. C., Goligher, E. C., Lawler, P. R., Slutsky, A. S. & Zarychanski, R. Prévoir et gérer la coagulopathie et les manifestations thrombotiques de la COVID-19 sévère. *CMAJ* **192**, E1816–E1822 (2020).
40. Kim, C. W. & Aronow, W. S. COVID-19, cardiovascular diseases and cardiac troponins. *Future Cardiology* **18**, 135–142 (2022).
41. I. Ouanes. Indices et scores de gravité. Indices de défaillance viscérale et valeur pronostique.
42. Moreno, R. *et al.* The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Medicine* **25**, 686–696 (1999).
43. <https://rea.icu/score-sofa/>.
44. Fine, M. J. *et al.* A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients with Community-Acquired Pneumonia. *N Engl J Med* **336**, 243–250 (1997).
45. Nicolas Garin. Pneumonie sévère : scores à utiliser pour orienter la prise en charge intrahospitalière.
46. Le Gall, J.-R. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* **270**, 2957 (1993).
47. Allyn, J. *et al.* Simplified Acute Physiology Score II as Predictor of Mortality in Intensive Care Units: A Decision Curve Analysis. *PLoS ONE* **11**, e0164828 (2016).
48. Nebuloni, M. *et al.* HIV-1 Infected Lymphoid Organs Upregulate Expression and Release of the Cleaved Form of uPAR That Modulates Chemotaxis and Virus Expression. *PLoS ONE* **8**, e70606 (2013).
49. Rovina, N. *et al.* Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as an early predictor of severe respiratory failure in patients with COVID-19 pneumonia. *Crit Care* **24**, 187 (2020).
50. Rasmussen, L. J. H., Petersen, J. E. V. & Eugen-Olsen, J. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) as a Biomarker of Systemic Chronic Inflammation. *Front. Immunol.* **12**, 780641 (2021).

51. D'Alonzo, D., De Fenza, M. & Pavone, V. COVID-19 and pneumonia: a role for the uPA/uPAR system. *Drug Discovery Today* **25**, 1528–1534 (2020).
52. Chalkias, A. *et al.* Circulating suPAR associates with severity and in-hospital progression of COVID-19. *Eur J Clin Investigation* **52**, (2022).
53. Burmester, Color Atlas of Immunology © 2003Thieme.
54. Enocsson, H. *et al.* Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Independently Predicts Severity and Length of Hospitalisation in Patients With COVID-19. *Front. Med.* **8**, 791716 (2021).
55. Altintas, I. *et al.* suPAR Cut-Offs for Risk Stratification in Patients With Symptoms of COVID-19. *Biomark Insights* **16**, 117727192110346 (2021).
56. Beta.ClinicalTrials.gov.
57. Arnold, D. T. *et al.* Predicting outcomes of COVID-19 from admission biomarkers: a prospective UK cohort study. *Emerg Med J* **38**, 543–548 (2021).
58. Stephens, J. R. *et al.* Analysis of Critical Care Severity of Illness Scoring Systems in Patients With Coronavirus Disease 2019: A Retrospective Analysis of Three U.K. ICUs. *Critical Care Medicine* **49**, e105–e107 (2021).
59. Imzil, A., Oulahbib, A., Essaid, Y., Moubachir, H. & Serhane, H. Caractéristiques et prise en charge des patients réhospitalisés en post-COVID-19 au service de pneumologie du CHR-Hassan II d'Agadir. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités* **14**, 124–125 (2022).

AUTEUR : NEGRE Pauline

TITRE : Place du suPAR dans la stratification pronostique d'une primo-infection à SARS-CoV-2

DIRECTRICE DE THÈSE : Docteure MAUPAS-SCHWALM Françoise

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : Faculté de Purpan, Allées Jules Guesde le mardi 06 juin 2023

Le suPAR semble avoir un intérêt pour prédire précocement le risque de décès et de réanimation des patients infectés par le SARS-CoV-2.

L'étude COVID-suPAR a inclus 313 patients hospitalisés au CHU de Toulouse avec une primo infection à SARS-CoV-2, pour lesquels un tube hépariné, prélevé dans les 24 heures après le test PCR diagnostique, a permis de réaliser le dosage du suPAR en complément du bilan habituel. Les variables cliniques et paracliniques ont été recueillies de manière exhaustive dans le dossier des patients, regroupés en fonction de leur gravité. Elles ont été évaluées sur leur potentiel intérêt pronostique. Les concentrations élevées de suPAR étaient significativement corrélées au degré de gravité du COVID-19. De plus, le suPAR semble posséder des performances supérieures aux autres variables chez les patients présentant une primo-infection à SARS-CoV-2.

Le suPAR pourrait être considéré comme un biomarqueur précoce de gravité des primo-infections à SARS-CoV-2.

Place of suPAR in the prognostic stratification of primary SARS-CoV-2 infection

The suPAR seems to be of interest for early prediction of the risk of death and resuscitation of patients infected with SARS-CoV-2.

The COVID-suPAR study included 313 patients hospitalized at the Toulouse University Hospital with a primary SARS-CoV-2 infection, for whom a heparinized tube, collected within 24 hours after the diagnostic PCR test, allowed the suPAR assay to be performed in addition to the usual work-up. Clinical and paraclinical variables were collected in an exhaustive manner from the patients' files, grouped according to their severity. They were evaluated for their potential prognostic value.

Elevated suPAR concentrations were significantly correlated with the degree of severity of COVID-19. Furthermore, suPAR appeared to perform better than the other variables in patients with primary SARS-CoV-2 infection.

The suPAR could be considered as an early biomarker of severity of SARS-CoV-2 primary infections.

MOTS-CLES : Biomarqueur innovant, suPAR, Primo-infection à SARS-CoV-2, Marqueurs précoces de gravité, Étude observationnelle

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Biologie médicale