



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année 2021

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
**Patients suivis pour une hémopathie maligne atteints de COVID-19  
dans le Nord et le Pas-de-Calais : une cohorte rétrospective.**

Présentée et soutenue publiquement le 25 juin 2021 à 14h00, au Pôle Formation  
par **Nicolas BRANCHE**

---

**JURY :**

**Président : Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur Karine FAURE**

**Monsieur le Professeur Bruno QUESNEL**

**Madame le Docteur Anne-Sophie MOREAU**

**Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI**

**Directeurs de Thèse : Monsieur le Professeur Franck MORSCHHAUSER, Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI**

---

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

# Table des matières

I. INTRODUCTION.....	7
a. Contexte .....	7
<i>SARS-CoV-2 et pandémie de COVID-19.....</i>	<i>7</i>
<i>Facteurs de risque de forme grave de COVID-19 : âge et comorbidités.....</i>	<i>8</i>
<i>Facteurs génétiques associés aux formes graves de COVID-19.....</i>	<i>9</i>
<i>Facteurs de risque de forme grave de COVID-19 liés au virus SARS-CoV-2</i>	<i>11</i>
<i>Facteurs environnementaux associés au développement d'une forme grave de COVID-19 .....</i>	<i>13</i>
<i>Facteurs pronostiques d'évolution vers une forme grave, après le début de l'infection à SARS-CoV-2 .....</i>	<i>14</i>
<i>Cas particulier des patients atteints d'hémopathie maligne .....</i>	<i>16</i>
<i>Rôle des traitements concomitants à l'infection à SARS-CoV-2 .....</i>	<i>19</i>
b. Objectif de l'étude .....	22
II. MATERIEL ET METHODES .....	23
a. Schéma expérimental, lieu et date.....	23
b. Patients.....	23
c. Protocole.....	24
d. Analyses statistiques .....	24
III. RESULTATS .....	26
a. Statistiques descriptives .....	26
<i>Âge et comorbidités .....</i>	<i>27</i>
<i>Hémopathies et paramètres hématologiques .....</i>	<i>29</i>

<i>Epidémiologie de l'infection à SARS-CoV-2</i> .....	33
<i>Formes cliniques de la maladie COVID-19</i> .....	34
<i>Examens biologiques au diagnostic de COVID-19</i> .....	36
<i>Examens radiologiques au cours du COVID-19</i> .....	37
<i>Traitement du COVID-19</i> .....	38
<i>Sérologie SARS-CoV-2</i> .....	40
<i>Cas particulier des patients traités par plasma de donneur convalescent</i> .....	40
<i>Cas particulier des patients allogreffés</i> .....	41
<i>Impact sur la maladie hématologique</i> .....	42
b. <i>Statistiques analytiques</i> .....	43
<i>Facteurs de risque de forme grave de COVID-19, sur l'ensemble de la cohorte</i> .....	43
<i>Facteurs de risque d'aggravation, chez les patients hospitalisés pour COVID-19</i> .....	45
 IV. DISCUSSION .....	 46
 V. BIBLIOGRAPHIE .....	 52
 Annexe.....	 67

## Index des abréviations

ACE-2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

ALAT, ASAT : alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, respectivement

Am AL : amylose AL primitive

ARN : acide ribonucléique

AVC : accident vasculaire cérébral

BNP : peptide B natriurétique

BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive

BTK : tyrosine-kinase de Bruton

CAR-T cells anti-CD19 : cellules T porteuses d'un récepteur chimérique à l'antigène ciblant le CD19

CCL5 : cytokine chimiotactique ligand 5

CD19, CD20 : *cluster* de différenciation 19 et 20, exprimés par les lymphocytes B

CD3 : *cluster* de différenciation 3, exprimé par les lymphocytes T

CD8 : *cluster* de différenciation 8, exprimé par les lymphocytes T cytotoxiques

CO : monoxyde de carbone

COVID-19 : *coronavirus disease 2019*

CPK : créatine phosphokinase

CRP : protéine C réactive

DIM : Département de l'Information Médicale

ECMO : oxygénation par membrane extracorporelle

ECOG : score d'état général de *l'Eastern Cooperative Oncology Group*

G-CSF, GM-CSF : facteur de croissance des colonies de granulocytes, facteur de croissance des colonies de granulocytes et des macrophages, respectivement

GvH : maladie du greffon contre l'hôte

HLA : groupe antigénique leucocytaire humain

HR : *hazard-ratio*

HTA : hypertension artérielle

IC<sub>95%</sub> : intervalle de confiance à 95%

IFN- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  : interféron alpha, interféron gamma, respectivement

IgG : immunoglobuline G

IL-1, IL-6, IL-8 et IL-18 : interleukine 1, 6, 8, 18 respectivement

IMC : indice de masse corporelle

ITK : inhibiteur de tyrosine-kinase

JAK1, JAK2 : *Janus kinase* 1 et 2, respectivement

LAL : leucémie aigüe lymphoblastique

LAM : leucémie aigüe myéloïde  
LBDGC : lymphome B diffus à grandes cellules  
LCM : lymphome à cellules du manteau  
LDH : lactate déshydrogénase  
LF : lymphome folliculaire  
LH : lymphome de Hodgkin  
LLC : leucémie lymphoïde chronique  
LMC : leucémie myéloïde chronique  
LMMC : leucémie myélo-monocytaire chronique  
LNH : lymphome non hodgkinien  
LZM : lymphome de la zone marginale  
MERS-CoV : coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient  
MF : myélofibrose primitive  
MM : myélome multiple  
MW : maladie de Waldenström  
NF-κB : *nuclear factor-kappa B*  
NO<sub>2</sub> : dioxyde d'azote  
ONHD : oxygénothérapie nasale à haut débit  
OR : *odds-ratio*  
PM<sub>2.5</sub> et PM<sub>10</sub> : particules fines de taille inférieure à 2,5 µm et 10 µm, respectivement  
PNN : polynucléaires neutrophiles  
PV : polyglobulie de Vaquez  
RT-PCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*  
SARS-CoV-1 : coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère  
SARS-CoV-2 : coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère  
Score SOFA : *score Sequential Organ Failure Assessment*  
SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigue  
SMD : syndrome myélodysplasique  
SMP : syndrome myéloprolifératif  
SRAS : syndrome respiratoire aigu sévère  
TDM : tomodensitométrie  
TE : thrombocytémie essentielle  
TLR7 : *toll-like receptor 7*  
TMPRSS2 : *transmembrane protease serine 2*  
TNF-α : facteur de nécrose tumorale alpha  
XCR1, CCR2, CCR4, CXCR6 et CCR9 : récepteur aux chimiokines 1, 2, 4, 6 et 9 respectivement

# I. INTRODUCTION

## a. Contexte

### SARS-CoV-2 et pandémie de COVID-19

La maladie COVID-19, causée par le nouveau coronavirus SARS-CoV-2, est une zoonose dont le réservoir animal est la chauve-souris, qui a été transmise à l'homme puis s'est rapidement propagée, causant une pandémie (1). Plus de 100 millions de cas ont été enregistrés à travers le monde, engendrant des conséquences sans précédent sur les systèmes de santé et la communauté médicale oncologique et hématologique (1).

L'agent causal, qui appartient à la famille des beta-coronavirus, est constitué d'un génome d'ARN d'environ 30 kb protégé par une nucléocapside, entouré par une bicouche lipidique, et recouverte par la protéine *Spike* (S), associée aux protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) (2).

La physiopathologie de l'infection est connue. La transmission est interhumaine ; la contamination se fait majoritairement par voie respiratoire via les gouttelettes, aérienne via les aérosols, et manuportée. A la phase initiale de l'infection, l'entrée du virus dans l'organisme se fait par contact et détournement du récepteur ACE-2, exprimé notamment à la membrane des cellules pulmonaires, et couplé à la sérine-protéase TMPRSS2. S'ensuit une phase de réplication virale dans le tractus respiratoire, associée à une virémie modérée. Secondairement, la réponse immunitaire contrôle l'infection et permet la guérison (2).

Dans une faible proportion des cas, la dysrégulation de la réponse immunitaire conduit à une sécrétion excessive de cytokines pro-inflammatoires, provoquant un état inflammatoire majeur et des lésions d'organes, notamment pulmonaires. L'évolution de l'infection est alors biphasique, avec une aggravation clinique secondaire sous forme d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), responsable de l'essentiel de la mortalité liée au COVID-19 (3).

La réponse de l'hôte à l'infection par le SARS-CoV-2 est très hétérogène, engendrant des manifestations cliniques variables, allant de formes asymptomatiques ou bénignes (rhinite, syndrome pseudo-grippal, syndrome anosmie-ageusie) à des formes modérées (pneumonie) ou graves (sepsis, œdème pulmonaire lésionnel, syndrome de détresse respiratoire aiguë, défaillance multiviscérale, décès). Certains patients présentent des symptômes prolongés pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois après le début de l'infection, à la suite de formes sévères comme bénignes. Cette diversité des formes cliniques a de multiples déterminants.

### Facteurs de risque de forme grave de COVID-19 : âge et comorbidités

L'analyse des données épidémiologiques à l'échelle nationale, et des données issues de méta-analyses internationales, a permis d'identifier certains facteurs associés à une augmentation du risque de forme grave de COVID-19 au sein de la population générale.

L'âge est, de loin, le facteur de risque majeur de forme grave et de décès lié au COVID-19. Le risque est significatif après 60 ans et particulièrement important après 70 ans, avec une relation non linéaire : le hazard-ratio pour le décès est de 20 à 70 ans et de 100 à 80 ans (4,5). L'explication est probablement multifactorielle, liée à la variation d'expression de l'ACE-2 sur l'épithélium respiratoire en fonction de l'âge, à la sénescence du système immunitaire inné et adaptatif, et aux comorbidités associées à l'âge.

Les comorbidités associées à un sur-risque de forme grave, décrites dans le Tableau 1, sont principalement l'obésité ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), le diabète, les pathologies cardiovasculaires notamment l'HTA, les pathologies pulmonaires chroniques, l'insuffisance rénale chronique, la transplantation d'organe, la cirrhose, les pathologies neurologiques, les connectivites et vascularites, le cancer évolutif, récemment traité ou en cours de traitement, la trisomie 21, l'immunodépression ou l'asplénie, l'ostéoporose fracturaire. L'existence d'une hémopathie maligne, et l'allogreffe de



cellules souches sont également impliquées dans un risque plus élevé de forme grave (cf. paragraphe ci-dessous « *Cas particulier des patients atteints d'hémopathie maligne* »). Le cumul des comorbidités joue un rôle important (5).

**Tableau 1 : Principaux facteurs de risque de forme grave de COVID-19, au sein de la population générale, selon le Haut Conseil de la Santé Publique (5)**

Facteurs de risque de forme grave de COVID-19	HR (IC <sub>95%</sub> ) de décès par COVID-19*
Âge ≥ 70 ans	20 **
IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	2 **
Diabète	4,74 (3,34 – 6,71) si diabète de type 2
Pathologie cardio-vasculaire (HTA compliquée, AVC, coronaropathie, chirurgie cardiaque, insuffisance cardiaque stade NYHA III/IV)	1,40 (1,24 – 1,59) si insuffisance cardiaque
Pathologie pulmonaire chronique	1,25 (1,11 – 1,42) si BPCO
Maladie rénale chronique (stade ≥ 3)	3,67 (2,02 – 6,66) si dialyse chronique
Cancer évolutif sous traitement	3,37 (1,17 – 9,64) si chimiothérapie grade C
Cirrhose (tous stades)	1,29 (0,83 – 2,02)
Immunodépression congénitale ou acquise	1,58 (0,95 – 2,62) si immunosuppresseur
Asplénie (syndrome drépanocytaire majeur, splénectomie)	4,41 (1,41 – 13,81) si drépanocytose majeure
Pathologie neurologique	1,99 (1,24 – 3,18) si maladie neuromusculaire
Connectivite	1,02 (0,75 – 1,38) si lupus/polyarthrite rhumatoïde
Ostéoporose fracturaire	1,41 (1,24 – 1,61)
Trisomie 21	9,80 (4,62 – 20,78)
Hémopathie maligne	1,29 (0,97 – 1,71)
Allogreffe de cellules souches	6,10 (1,11 – 33,54) si allogreffe < 6 mois

\*pour un homme, ajusté sur l'âge et l'IMC, selon Clift et al (4)

\*\*variable continue, associée à un risque non linéaire de forme grave de COVID-19, pas d'intervalle de confiance

Cependant, ces facteurs n'expliquent qu'en partie la diversité des formes cliniques observées : il existe d'autres facteurs, notamment génétiques, de vulnérabilité.

### Facteurs génétiques associés aux formes graves de COVID-19

En premier lieu, il existe une évidence épidémiologique que l'infection à SARS-CoV-2 conduit à des infections plus sévères et à un taux de mortalité plus élevé chez les individus de sexe masculin, indépendamment de l'âge : le risque relatif de décès est estimé à 1,7 pour les hommes, par rapport aux femmes (6).

Les mécanismes proposés pour expliquer ce biais masculin sont notamment : une différence dans l'expression des protéines ACE-2 et TMPRSS2 permettant l'entrée du virus dans la cellule ; une différence dans la détection précoce de l'infection et la formation de l'inflammasome grâce au TLR7 et aux cellules dendritiques ; une différence dans le recrutement des cellules de l'immunité innée et dans l'intensité de la réponse adaptative B et T (6). De récents travaux suggèrent que l'infection à SARS-CoV-2 aboutit à une production plus importante de cytokines pro-inflammatoires de l'immunité innée (IL-8, IL-18, CCL5) chez les hommes, associée à une réponse adaptative lymphocytaire T CD8 plus faible, deux paramètres liés au développement d'une forme grave de COVID-19 (7).

Par ailleurs, l'impact du groupe sanguin ABO dans l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2 semble clair. De nombreuses cohortes et une méta-analyse ont identifié la sur-représentation systématique des individus de groupe sanguin A, et parfois ceux de groupe AB et B, parmi les patients atteints de COVID-19. Cet effet était observé y compris parmi les patients hospitalisés ou atteints d'une forme grave de la maladie (8–10). De plus, les patients de groupe A ou AB admis en réanimation pour COVID-19 ont un risque majoré de recours à la ventilation mécanique (11). Cela suggère à la fois une plus forte susceptibilité à l'infection par le SARS-CoV-2 et une plus forte sévérité de l'infection, chez les individus de groupe sanguin A, et possiblement ceux de groupe AB et B. Cette hypothèse a été confortée par une étude pangénomique chez des patients atteints d'une forme grave de COVID-19, qui a retrouvé des polymorphismes récurrents au sein du locus 9q34.2, correspondant à la région codante pour le groupe sanguin ABO (12).

Le sur-risque de forme grave de COVID-19 associé au groupe sanguin ABO est cependant modéré, l'odds-ratio est estimé à 1,45 pour le groupe A (12).

Le mécanisme biologique du sur-risque associé au groupe A demeure incertain. Certains auteurs proposent que les anticorps réguliers et naturels anti-A inhibent l'interaction du SARS-CoV-2 avec le récepteur ACE-2 (13) ; ou que les anticorps anti-A et anti-B neutralisent les virions de SARS-CoV-2 quand ceux-ci sont excrétés par des individus de groupe A, B ou AB, car les virions portent alors les motifs antigéniques osidiques A ou/et B (14). Les individus de groupe A présentent des taux plus élevés

d'ACE-1, de facteur von Willebrand et de facteur VIII, ce qui peut également aggraver le pronostic de l'infection (10).

D'autres facteurs génétiques semblent impliqués, notamment au niveau du locus 3p21.31, contenant notamment les gènes CCR2, CCR3, CCR9, CXCR6 et XCR1 codant pour des récepteurs aux cytokines, où l'on retrouve des associations récurrentes liées aux formes graves de COVID-19 (12,15). De nombreux autres polymorphismes sont associés à des formes graves de COVID-19, notamment au locus 12q24.13 au sein d'un groupe de gènes codant pour des activateurs d'enzyme de restriction virale OAS1, OAS2 et OAS3, au locus 19p13.2 et 19p13.3, et également au locus 21q22.1 sur le gène du récepteur à l'interféron alpha (IFNAR2) (15).

De plus, certains polymorphismes du système HLA, comme *HLA B\*46:01*, sont associés à une moindre présentation antigénique des peptides du SARS-CoV-2 et sont corrélés à une évolution clinique défavorable. De même, certains allèles des gènes de l'ACE-2 et TMPRSS2 permettant l'entrée du SARS-CoV-2 dans la cellule-hôte semblent moduler la sévérité de l'atteinte virale. Enfin, certains allèles du gène de l'apolipoprotéine E, du TLR7, ou des gènes codant pour des protéines impliquées dans la signalisation impliquant l'interleukine-1 sont également suspectés d'être associés à un risque plus élevé de forme grave de COVID-19 (16).

L'ensemble de ces polymorphismes contribue, entre autres, aux variations de sévérité de la maladie COVID-19 observées en fonction de l'origine ethnique. Ainsi, un individu originaire de Chine ou d'Afrique subsaharienne a un risque de décès lié au COVID-19 respectivement 2,47 (IC<sub>95%</sub> 1,49 – 4,09) ou 3,03 (IC<sub>95%</sub> 2,42 – 3,80) fois plus élevé qu'un individu caucasien (4).

#### *Facteurs de risque de forme grave de COVID-19 liés au virus SARS-CoV-2*

Chez des jumeaux homozygotes partageant des habitudes de vie et comorbidités similaires, les différences majeures d'évolution clinique de l'infection à SARS-CoV-2 plaident pour l'influence d'autres facteurs dans la survenue des formes graves de COVID-19 (17).

En premier lieu, l'apparition de variants du virus SARS-CoV-2 initial, porteurs chacun de plusieurs mutations sur le gène codant pour la protéine *Spike*, modifie l'histoire naturelle de l'infection. En date du 20/05/2021, cinq variants préoccupants (*variants of concern, VOC*) sont identifiés (18).

Le variant B.1.1.7 (20I/501Y.V1) détecté initialement au Royaume-Uni en septembre 2020, engendre des formes plus sévères de COVID-19, avec un taux d'hospitalisation et de mortalité plus élevé (19–21). Le hazard-ratio de décès est estimé à 1,64 (IC<sub>95%</sub> 1,32 – 2,04) par rapport à la souche historique (22). Le mécanisme associé à cette virulence accrue est incertain, il est possiblement lié à la mutation N501Y sur la protéine *Spike* –qu'il partage avec les variants B.1.351 et P.1– permettant de lier l'ACE-2 avec une plus forte affinité, et par conséquent à l'origine d'une charge virale initiale plus élevée et de formes plus sévères de COVID-19 (23,24). Les caractéristiques cliniques de l'infection engendrée par le variant B.1.1.7 porteur de mutation E484K (VOC 202102/02) sont probablement proches de celles du variant B.1.1.7 (20I/501Y.V1), dont il est issu (19).

Concernant les variants B.1.351 (20H/501.V2) détecté initialement en Afrique du Sud en août 2020, et P.1 (20J/501Y.V3) détecté initialement au Brésil en décembre 2020, les données européennes sont également en faveur d'une augmentation du risque d'infection grave et de décès (21).

Quant au variant B.1.617 (20A/452R) détecté en Inde en décembre 2020, il n'y a pas, à ce jour, de données cliniques ou virologiques en faveur d'une majoration de la gravité de l'infection (18).

En parallèle, certains arguments indirects suggèrent un rôle possible de l'inoculum viral initial. D'abord, la relation entre la dose infectante de virus et la sévérité de la maladie qui en résulte est établie pour de nombreuses infections virales, y compris la grippe et le SARS-CoV-1 (25,26).

Dans le cas du SARS-CoV-2, l'existence d'un effet « dose-réponse » lié à l'inoculum a été établi sur des modèles animaux (26). Chez l'homme, certaines données épidémiologiques suggèrent une relation analogue. L'étude de certains *clusters* plaide en faveur d'une évolution vers une forme plus sévère de COVID-19 chez les individus

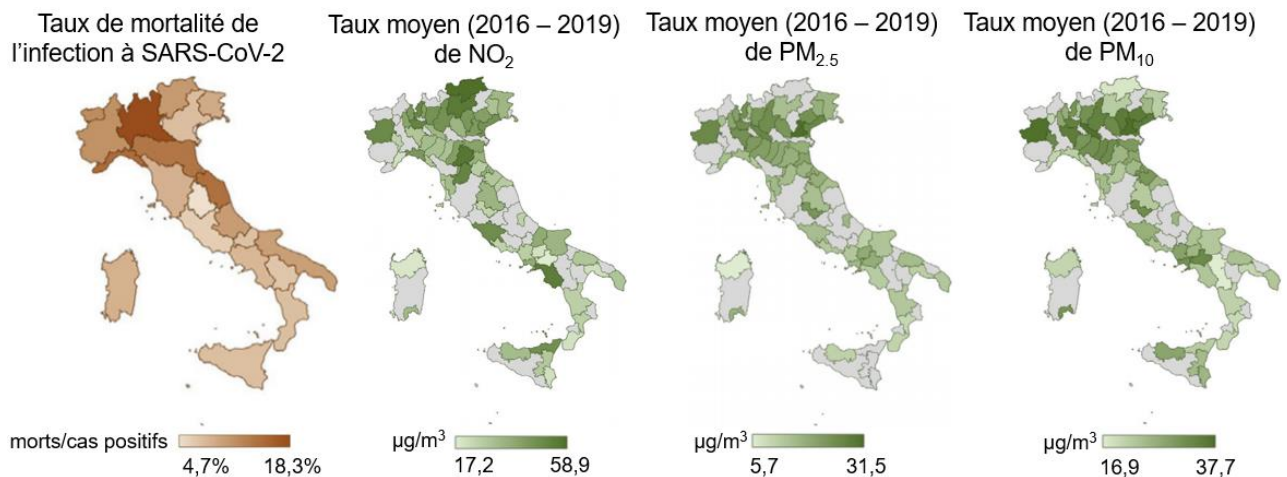
plus fortement exposés au SARS-CoV-2, soit à cause d'une charge virale nasopharyngée élevée chez l'individu contaminant, soit à la suite d'une contagion au sein d'un espace restreint (25,27). A l'inverse, la distanciation physique et le port du masque facial semblent réduire le risque de forme grave de la maladie chez l'individu porteur du masque (26,28,29). Ainsi, plusieurs études rapportent des taux très élevés, jusqu'à 95%, de séroconversion SARS-CoV-2 chez des individus asymptomatiques, au sein de *clusters* dans lesquels tous les individus étaient porteurs d'un masque facial (29). Cela représente d'ailleurs un second argument –outre la diminution de la contagion aérienne– en faveur du port du masque : en filtrant les virions inhalés par son porteur, le masque permettrait d'éviter l'infection à SARS-CoV-2, ou à défaut, de réduire l'inoculum viral initial, conduisant au développement de formes asymptomatiques ou bénignes de l'infection, et permettant ainsi de générer une immunité collective en minimisant l'impact sur la santé publique et les systèmes de soins. Le raisonnement est similaire concernant la distanciation physique ou l'aération des lieux clos (26,30).

### *Facteurs environnementaux associés au développement d'une forme grave de COVID-19*

Comme montré pour le SARS-CoV-1 lors de l'épidémie de SRAS en 2003 (31), plusieurs études retrouvent une corrélation positive entre la pollution de l'air et la morbi-mortalité liée au COVID-19. Cela concerne notamment la pollution au dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), aux particules fines PM<sub>2.5</sub> et PM<sub>10</sub> (*particulate matter* de taille inférieure à 2,5 µm et 10 µm, respectivement), et au monoxyde de carbone. L'effet a été observé en Chine, aux Etats-Unis, aux Pays-Bas et en Italie, à la fois en cas d'exposition aiguë et chronique (32–36). A l'échelle spatiale, le taux de mortalité par COVID-19 coïncide avec le taux moyen annuel de CO, NO<sub>2</sub> et PM<sub>2.5</sub> (Figure 1) (32–34) ; tandis qu'à l'échelle temporelle au sein d'une même ville, un taux plus élevé de PM<sub>10</sub> et PM<sub>2.5</sub> est corrélé avec une augmentation de la mortalité liée au COVID-19 (35). Malgré un possible biais de confusion lié à la densité de population, ces données laissent à penser que la pollution de l'air pourrait jouer à l'échelle collective un rôle d'amplificateur de la transmission virale, et également un rôle aggravant dans l'infection à SARS-CoV-

2 à l'échelle individuelle. On sait que les particules fines sont à l'origine d'une surmortalité importante, en grande partie liée aux pathologies pulmonaires et cardiovasculaires. Dans le cas du COVID-19, le mécanisme qui pourrait sous-tendre l'impact négatif de ces polluants est incertain : il semble que les particules fines induisent une surexpression de l'ACE-2 par l'épithélium respiratoire (37,38) ; il est également possible qu'elles affectent directement la capacité d'élimination virale au niveau pulmonaire, ou encore qu'elles exacerbent une pathologie pulmonaire ou cardiovasculaire sous-jacente (39).

**Figure 1 : Représentation cartographique du lien entre la pollution de l'air et le taux de mortalité de l'infection à SARS-CoV-2**



*Adapté d'après D. Fattorini et al, Environmental Pollution 264 (2020)*

*Facteurs pronostiques d'évolution vers une forme grave, après le début de l'infection à SARS-CoV-2*

Au diagnostic d'infection à SARS-CoV-2, une charge virale initiale élevée, détectée par RT-PCR dans le nasopharynx ou le plasma (virémie) des individus infectés, est associée à un taux plus élevé de formes graves et de décès (40–42). Cela est également retrouvé chez les patients atteints de cancer ou d'hémopathie maligne (43).

Après le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2, l'existence d'une forte réaction inflammatoire est prédictive de l'évolution vers une forme grave de COVID-19. Les

paramètres biologiques traduisant cet état inflammatoire sont une fièvre élevée, un taux élevé de CRP, d'interleukine 6, de fibrinogène, de procalcitonine, de ferritine, une hyperleucocytose, notamment avec polynucléose neutrophile (44).

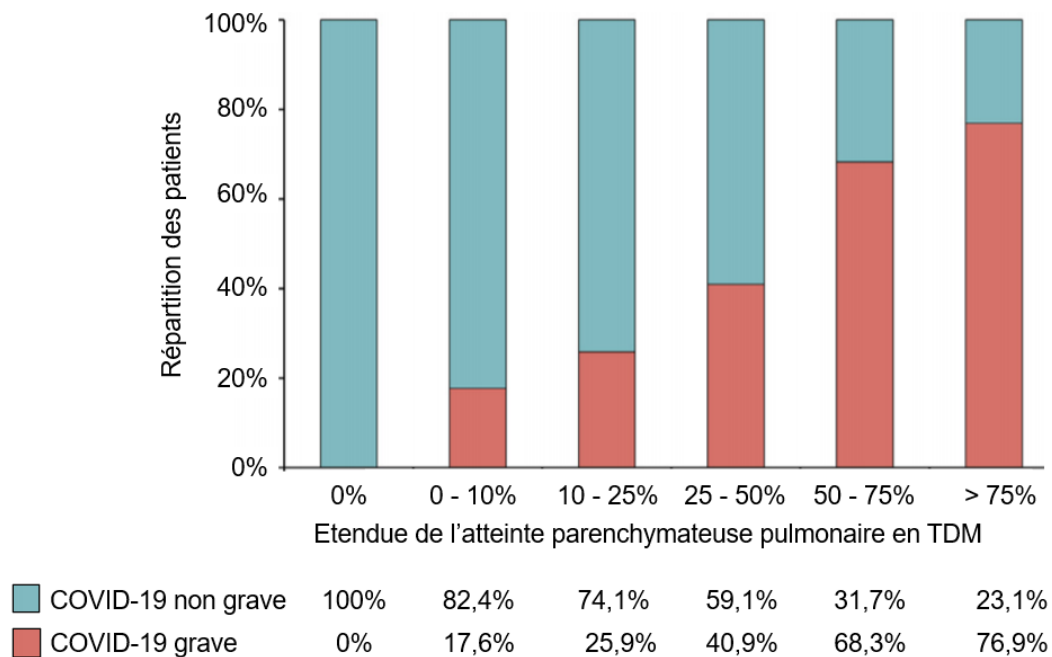
De plus, l'activation de la fibrinolyse, reflétée par une élévation du dosage des produits de dégradation de la fibrine comme les D-Dimères, ou la consommation des facteurs d'hémostase et de coagulation, reflétée par la thrombopénie ou l'allongement du temps de Quick, prédisent également une évolution défavorable (44).

D'autres paramètres biologiques comme une lymphopénie, une diminution de l'albumine ou la préalbumine, une élévation du taux d'ALAT et ASAT, de bilirubine, des enzymes cardiaques troponine et BNP, d'urée ou de créatinine, de LDH, de CPK, sont également des critères de mauvais pronostic (44).

Radiologiquement, l'étendue de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire lors de l'admission à l'hôpital, évaluée par scanner, a un impact pronostique péjoratif, particulièrement en cas d'atteinte supérieure à 50% (45,46, Figure 2).

Evidemment, l'apparition d'une dyspnée, d'une désaturation, d'une douleur thoracique, d'une fièvre élevée, d'une hyperlactatémie, d'un état de choc ou de manière plus globale d'une altération du score SOFA, sont des éléments inquiétants annonçant une aggravation respiratoire.

**Figure 2 : Relation entre atteinte parenchymateuse initiale au scanner thoracique et évolution vers une forme grave de COVID-19**



*Adapté d'après Y. Ruch et al. / Clinical Microbiology and Infection 26 (2020)*

**Cas particulier des patients atteints d'hémopathie maligne**

Les patients traités par immunosuppresseurs pour une transplantation d'organe, ou immunodéprimés à cause d'une néoplasie active, présentent un taux d'incidence de COVID-19 plus élevé, témoignant d'une vulnérabilité particulière vis-à-vis de l'infection par le SARS-CoV-2 (50). De plus, ils présentent plus fréquemment des symptômes et une excrétion virale prolongés, et sont en outre plus exposés au risque de développer une forme grave de COVID-19 (50–53).



A l'inverse, la littérature actuelle suggère que les patients traités par immunosuppresseurs pour une maladie inflammatoire ou auto-immune n'ont pas plus de risque de contracter le COVID-19 ni d'en présenter une forme grave (54,55). Ce paradoxe est probablement lié aux traitements immunosuppresseurs utilisés dans ces indications (cf. paragraphe ci-dessous « *Rôle des traitements concomitants à l'infection à SARS-CoV-2* »).

Du fait de leur pathologie ou de leurs traitements, les patients atteints d'hémopathie maligne sont à haut risque d'infections sévères. Au diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2, ces patients ont d'ailleurs une charge virale nasopharyngée plus élevée que les individus de la population générale (43) ; charge virale initiale dont on connaît le caractère péjoratif sur l'évolution de l'infection. Dans ce contexte, il apparaît probable que les déterminants des formes graves de COVID-19 soient différents dans cette population particulière. Plusieurs grandes cohortes ont été publiées, et mettent fréquemment en avant le rôle de l'âge, du caractère incontrôlé de l'hémopathie (progressive ou en rechute), et le fait d'avoir un pronostic hématologique estimé par le médecin référent à moins de 12 mois. Le fait d'être en cours de traitement pour l'hémopathie est également souvent retrouvé comme étant associé à un risque plus élevé de forme grave (Tableau 2).

Les cohortes ciblées sur des patients atteints de lymphome (56,57) ou de leucémie lymphoïde chronique (58,59) n'ont pas retrouvé de facteurs de risque spécifiques à ces hémopathies. De même, aucun facteur de risque intrinsèque aux syndromes myélodysplasiques, aux leucémies aiguës (60) et aux syndromes myéloprolifératifs (61–63) n'a été mis en évidence. En revanche, chez les patients atteints de myélome, outre les facteurs de risque sus-cités, il semble que le haut risque cytogénétique et l'atteinte rénale soient associés à une évolution défavorable (64–68).

**Tableau 2 : Grandes cohortes (n > 100) de patients suivis pour une hémopathie maligne et atteints de COVID-19**

Méthodologie, pays (référence)	n	Patients	grave / décès	Facteurs de risque de forme grave ou décès	Facteurs protecteurs de forme grave ou de décès
Rétrospectif, multicentrique, Italie (69)	536	adultes	50% / 37%	Âge, hémopathie progressive/en rechute, LAM, LNH, MM, Am AL	Non
Rétrospectif, multicentrique, Espagne (70)	367	adultes, enfants	59% / 29%	Âge, hémopathie progressive/en rechute, ECOG 3-4, CRP > 200 mg/L, PNN < 500/mm <sup>3</sup>	Autogreffe, allogreffe, azithromycine, corticothérapie
Prospectif, multicentrique, Espagne (71)	697	adultes	62% / 33%	Âge, > 2 comorbidités, LAM, traitement en cours pour l'hémopathie	SMP non LMC, traitement hypo-méthylant en cours
Rétrospectif, multicentrique, G-Bretagne (72)	227	adultes	/ 36%	Chimiothérapie < 28 jours	Non
Rétrospectif, multicentrique, International (73)	250	adultes	30% / 28%	Hémopathie progressive /en rechute, pronostic hématologique < 12 mois	Non
Rétrospectif, multicentrique, Turquie (74)	740	adultes	/ 14%	Non	Non
Rétrospectif, multicentrique, Inde (75)	130	adultes	/ 20%	Âge, hémopathie progressive ou en rechute	Non
Rétrospectif, multicentrique, Italie (76)	102	adultes	/ 39%	Traitement en cours pour l'hémopathie	Non
Rétrospectif, multicentrique, international (77)	656	adultes	21% / 20%	Âge, pronostic hématologique < 12 mois	Non
Rétrospectif, multicentrique, Etats-Unis (78)	420	adultes	/ 13%	Non	Non
Rétrospectif, méta-analyse, international (79)	3377	adultes	/ 34%	Âge	Non

Dans le cas particulier des patients allogreffés, le taux de mortalité de l'infection à SARS-CoV-2 est également important, entre 18 et 25% dans les grandes séries (n > 50 patients) (80,81,50,82,83,70). Le délai depuis l'allogreffe semble être un facteur pronostique majeur : en effet, le taux de mortalité liée au COVID-19 est élevé en post-allogreffe immédiat et au cours des 6 à 12 premiers mois suivant l'allogreffe, puis diminue au fur et à mesure que le délai depuis l'allogreffe augmente (81,83,84). Plusieurs études rapportent un rôle délétère de l'immunosuppression dans la survenue d'une forme grave de COVID-19 (50,81,84,85). En revanche, l'impact de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) n'est pas établi.

### Rôle des traitements concomitants à l'infection à SARS-CoV-2

De nombreux auteurs ont cherché à évaluer les conséquences de certains traitements de fond sur l'évolution de l'infection à SARS-CoV-2. Par exemple, les médicaments bloqueurs du système rénine-angiotensine-aldostérone et notamment les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (IEC) sont associés à une moindre incidence de formes graves de COVID-19 (86,87).

Les immunosuppresseurs utilisés pour le traitement des maladies inflammatoires ont possiblement un rôle bénéfique dans l'infection à SARS-CoV-2 en limitant l'orage cytokinique ; plusieurs d'entre eux comme le leflunomide, le tacrolimus, le méthotrexate, certains anti-IL-1, anti-IL-6 et anti-TNF- $\alpha$  sont d'ailleurs en cours d'évaluation dans le traitement du COVID-19 (54,55).

Les corticoïdes, largement utilisés pour le traitement des hémopathies malignes, occupent une place paradoxale vis-à-vis de l'infection à SARS-CoV-2. D'un côté, la corticothérapie majore le risque global d'infections, y compris virales ; et une étude suggère que le traitement par corticoïdes au long cours à plus de 10 mg/j est associé à une mauvaise évolution de l'infection à SARS-CoV-2 et à un taux plus élevé d'hospitalisation (88). D'un autre côté, au cours du COVID-19 et notamment lors de la

phase inflammatoire secondaire, la corticothérapie systémique à faible dose a prouvé son efficacité sur la survie globale (89,90), justifiant son utilisation à grande échelle dans la pneumopathie à SARS-CoV-2 avec oxygénorequérance, et particulièrement dans les formes graves (91). Sur la base de ces données, les recommandations actuelles concernant la prise en charge des patients atteints d'hémopathie maligne sont de maintenir les doses standard de corticothérapie associée à la chimiothérapie (92–94).

De plus, certains auteurs ont montré que les patients en cours de traitement par ibrutinib pour une leucémie lymphoïde chronique ou une maladie de Waldenström, présentaient moins de formes sévères de COVID-19, suggérant un rôle protecteur de l'inhibiteur de la tyrosine-kinase de Bruton (BTK) sur la gravité de l'infection à SARS-CoV-2 (58,95,96). Sur des souris infectées par le virus de la grippe A, l'ibrutinib avait d'ailleurs déjà montré son efficacité sur la survie globale, la résolution de l'infection, la réduction de l'œdème pulmonaire lésionnel et la diminution du niveau des cytokines pro-inflammatoires (97).

Les inhibiteurs de BTK exercent une double action immunomodulatrice. D'une part, sur l'immunité innée, ils induisent une polarisation des macrophages vers un type M2 anti-inflammatoire. D'autre part, sur l'immunité adaptative, ils provoquent une altération de la réponse humorale, comme en atteste une diminution du taux de lymphocytes B et d'IgG (98), mais également une modulation de la réponse cellulaire en favorisant une polarisation Th1 (99,100). La résultante semble limiter l'orage de cytokines pro-inflammatoires responsable des lésions pulmonaires du COVID-19 (101). Une équipe a déjà traité par acalabrutinib hors-AMM 19 patients atteints d'une forme grave de COVID-19 (102). Dans ce contexte, plusieurs études prospectives étudiant l'efficacité de l'ibrutinib, l'acalabrutinib et le zanubrutinib chez des patients atteints de COVID-19 sont actuellement en cours (103–105).

Par ailleurs, les inhibiteurs de tyrosine-kinase (ITK) ciblant la kinase ABL, utilisés dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique, semblent avoir un effet protecteur dans l'infection à SARS-CoV-2 (106,107).

Tout d'abord l'imatinib, tout comme d'autres ITK ciblant la kinase ABL1, a montré une efficacité antivirale *in vitro* contre les autres coronavirus SARS-CoV-1 et MERS-CoV. Il semble que les ITK interfèrent avec l'entrée du virus dans la cellule-cible (107).

De plus, l'imatinib semble avoir une activité anti-inflammatoire, comme en atteste son efficacité dans certaines pathologies inflammatoires digestives, pulmonaires ou articulaires. En outre, l'imatinib améliore la dysfonction endothéliale et l'œdème pulmonaire lésionnel observés dans le sepsis sur des modèles murins. Dans le cas du COVID-19, l'imatinib semble jouer un rôle d'inhibition de la voie de signalisation du facteur de transcription NF- $\kappa$ B, et d'inhibition de production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- $\alpha$  (107).

Sur la base de ces données, une étude a établi la sécurité de l'emploi de l'imatinib chez des patients atteints de COVID-19 (108), et deux études de phase 2 et 3 sont en cours (109,110).

Le ruxolitinib est une autre thérapie ciblée, inhibiteur de JAK1/2, utilisé majoritairement pour le traitement de la myélofibrose primitive et la polyglobulie de Vaquez. Outre son action sur les cellules hématopoïétiques, cette molécule exerce également une activité inhibitrice sur les cellules NK et Th, engendrant un effet anti-inflammatoire qui a permis son enregistrement récent dans le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte (GvH) cortico-réfractaire. D'ailleurs, le baricitinib, un autre inhibiteur de JAK1/2, a montré son efficacité en association avec le remdesivir, sur la durée de résolution des symptômes chez des patients hospitalisés pour COVID-19 (111).

De manière analogue, l'interféron alpha, utilisé pour le traitement de la thrombocytémie essentielle et la polyglobulie de Vaquez, est connu pour ses propriétés antivirales, étudiées notamment dans l'infection à MERS-CoV (62,112).

Chez les patients en cours de traitement par ruxolitinib ou IFN- $\alpha$  pour un syndrome myéloprolifératif qui ont été infectés par le SARS-CoV-2, aucun bénéfice n'a été constaté ; cependant, plusieurs essais cliniques utilisant ces molécules sont en cours chez des patients atteints de COVID-19 (62,112). Dans le cadre des syndromes myéloprolifératifs, les recommandations actuelles déconseillent l'arrêt du ruxolitinib ou de l'IFN- $\alpha$  au cours du COVID-19 (113).

Durant la pneumonie à SARS-CoV-2, plusieurs observations rapportent une évolution clinique défavorable après l'initiation d'un traitement par facteurs de croissance granulocytaires (114–117). Une étude retrouve une association significative et indépendante entre le traitement concomitant par G-CSF et la survenue d'une défaillance respiratoire ou du décès lié au COVID-19 (118). Le G-CSF, largement utilisé en hématologie pour contrebalancer la neutropénie post-chimiothérapie et limiter le risque infectieux, stimule également l'expression d'IL-1, d'IL-6, et de TNF- $\alpha$ , pouvant potentiellement aggraver la réponse inflammatoire et l'orage cytokinique observés lors du COVID-19 (118). Chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, son utilisation est controversée, d'autant plus que la neutropénie n'est pas formellement identifiée comme étant un facteur de risque de forme grave de COVID-19 (118,119). Néanmoins, hormis dans le cas d'infection active à SARS-CoV-2, son utilisation n'est pas remise en question (92,120).

Tout comme le G-CSF, le GM-CSF est retrouvé en quantités plus élevées chez les patients diabétiques, obèses et âgés (121) ; en outre, l'efficacité chez des patients atteints de COVID-19, du lenzilumab (anticorps monoclonal anti-GM-CSF) (122), et du mavrilimumab (anticorps monoclonal anti-GM-CSF-récepteur-alpha) (123), sont autant d'arguments en faveur d'un rôle délétère du G-CSF et du GM-CSF dans l'infection à SARS-CoV-2.

## b. Objectif de l'étude

Dans ce contexte, l'objectif principal de notre étude était de décrire les caractéristiques des patients suivis pour une hémopathie maligne atteints de COVID-19 dans le Nord et le Pas-de-Calais, afin d'établir des données épidémiologiques.

L'objectif secondaire était d'identifier des facteurs de risque de développer une forme grave de COVID-19 au sein de cette population.

## II. MATERIEL ET METHODES

### a. Schéma expérimental, lieu et date

Nous avons conduit une étude de cohorte, observationnelle, rétrospective, en février 2021. Notre étude était multicentrique, régionale, dans sept centres d'hématologie du Nord et du Pas-de-Calais : le CHRU de Lille, le Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille (GHICL), le CH de Roubaix, le CH de Valenciennes, le CH de Lens, le CH de Dunkerque, et le CH d'Arras.

### b. Patients

Les patients éligibles étaient âgés de plus de 18 ans en cours de suivi pour une hémopathie maligne, quel que soit le type, le stade et l'ancienneté du diagnostic, et ayant présenté une infection par le SARS-CoV-2, définie par une RT-PCR SARS-CoV-2 positive ou une sérologie SARS-CoV-2 positive, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2020 et le 31 décembre 2020.

Les critères d'exclusion étaient une hémopathie bénigne (carence martiale ou vitaminique, hémoglobinopathie, maladie de surcharge, aplasie médullaire idiopathique, cytopénie auto-immune, syndrome d'activation macrophagique) ou une hémopathie maligne non prouvée (immunoglobuline monoclonale de signification indéterminée). Dans le cas particulier des syndromes myéloprolifératifs, l'absence de mutation retrouvée (preuve de clonalité) en biologie moléculaire était un critère d'exclusion. Chez les patients pour lesquels le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 était évoqué uniquement sur des critères cliniques ou radiologiques, l'absence de test biologique prouvant l'infection à SARS-CoV-2, constituait également un critère d'exclusion.

### c. Protocole

La définition d'une forme grave de COVID-19 était l'hospitalisation en réanimation pour COVID-19, ou la nécessité d'oxygénothérapie supérieure ou égale à six litres d'oxygène par minute pour COVID-19, ou encore le décès lié au COVID-19.

L'identification des patients atteints de COVID-19 a été réalisée de trois façons : premièrement, via le Département de l'Information Médicale (DIM) de chaque hôpital ; deuxièmement, par l'interrogatoire rétrospectif de tous les hématologues cliniciens de chaque hôpital ; et troisièmement, en croisant la base de données biologiques des patients ayant une RT-PCR ou une sérologie positive pour le SARS-CoV-2 au CHRU de Lille en 2020, avec les patients connus des services d'hématologie depuis les 5 dernières années, dans chacun des centres participants.

Les données personnelles et médicales des patients ont été recueillies de manière rétrospective, sur le dossier médical personnel papier ou informatisé, et colligées sur une base de données numérique anonymisée.

Cette étude a été réalisée dans le respect des règles éthiques en vigueur, avec le soutien du Data Protection Officer (DPO) représentant de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) au CHRU de Lille, et en adhésion à la méthodologie de référence MR-004. Les patients ont été informés individuellement par courrier et ont exprimé leur non-opposition à la participation à cette étude.

### d. Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et de pourcentage. Les variables numériques gaussiennes ont été décrites en termes de moyenne, de déviation standard et d'étendue, et les variables numériques non gaussiennes en termes de médiane et d'étendue. La normalité des variables numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. La durée médiane d'hospitalisation a été calculée à partir de la courbe d'incidence cumulée estimée en



utilisant l'approche de Kalbfleisch et Prentice en considérant le décès comme événement compétitif.

La recherche des facteurs prédictifs d'évolution vers une forme grave de COVID-19 a été réalisée à l'aide d'une régression logistique avec un ajustement prédéfini sur l'âge. Certaines variables associées à une forme grave de COVID-19 au seuil de 20% ont été incluses dans une analyse multivariée réalisée à l'aide d'une régression logistique avec un ajustement prédéfini sur l'âge. Une sélection pas à pas descendante (*backward*) au seuil de 10% a été utilisée afin de sélectionner les meilleurs facteurs prédictifs. Les odds-ratio ainsi que leur intervalle de confiance à 95% ont été calculés, en utilisant une augmentation d'une déviation standard pour les variables continues. Avant de développer le modèle multivarié, l'hypothèse de log-linéarité pour les variables continues a été vérifiée à l'aide des splines cubiques. Les variables ne vérifiant pas l'hypothèse de log-linéarité (même après transformation en logarithme) ont été catégorisées à partir de seuil connus. Nous avons également vérifié l'absence de colinéarité entre les variables en calculant les facteurs d'inflation de variance (VIF).

Des analyses similaires ont été réalisées chez les patients hospitalisés pour COVID-19. Pour éviter la suppression de cas dans l'analyse multivariée chez les patients hospitalisés en raison de données manquantes sur les caractéristiques à l'entrée de l'hospitalisation (Tableau 10 et Annexe 1), les données manquantes ont été estimées par des imputations multiples (méthode des équations chaînées avec  $m = 10$ ). La procédure d'imputation a été réalisée selon l'hypothèse de données « manquante au hasard » (*missing-at-random*) en utilisant toutes les variables énumérées dans le Tableau 10 et l'Annexe 1 (y compris le groupe atteint d'une forme grave de COVID-19) avec une méthode d'appariement des moyennes prédictives pour les variables continues et un modèle de régression logistique binaire pour les variables catégorielles. Les estimations obtenues dans les différents ensembles de données imputées ont été combinées à l'aide des règles de Rubin (124).

Des tests bilatéraux ont été réalisés avec un niveau de significativité de 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'Unité de Méthodologie - Biostatistique du CHU de Lille.

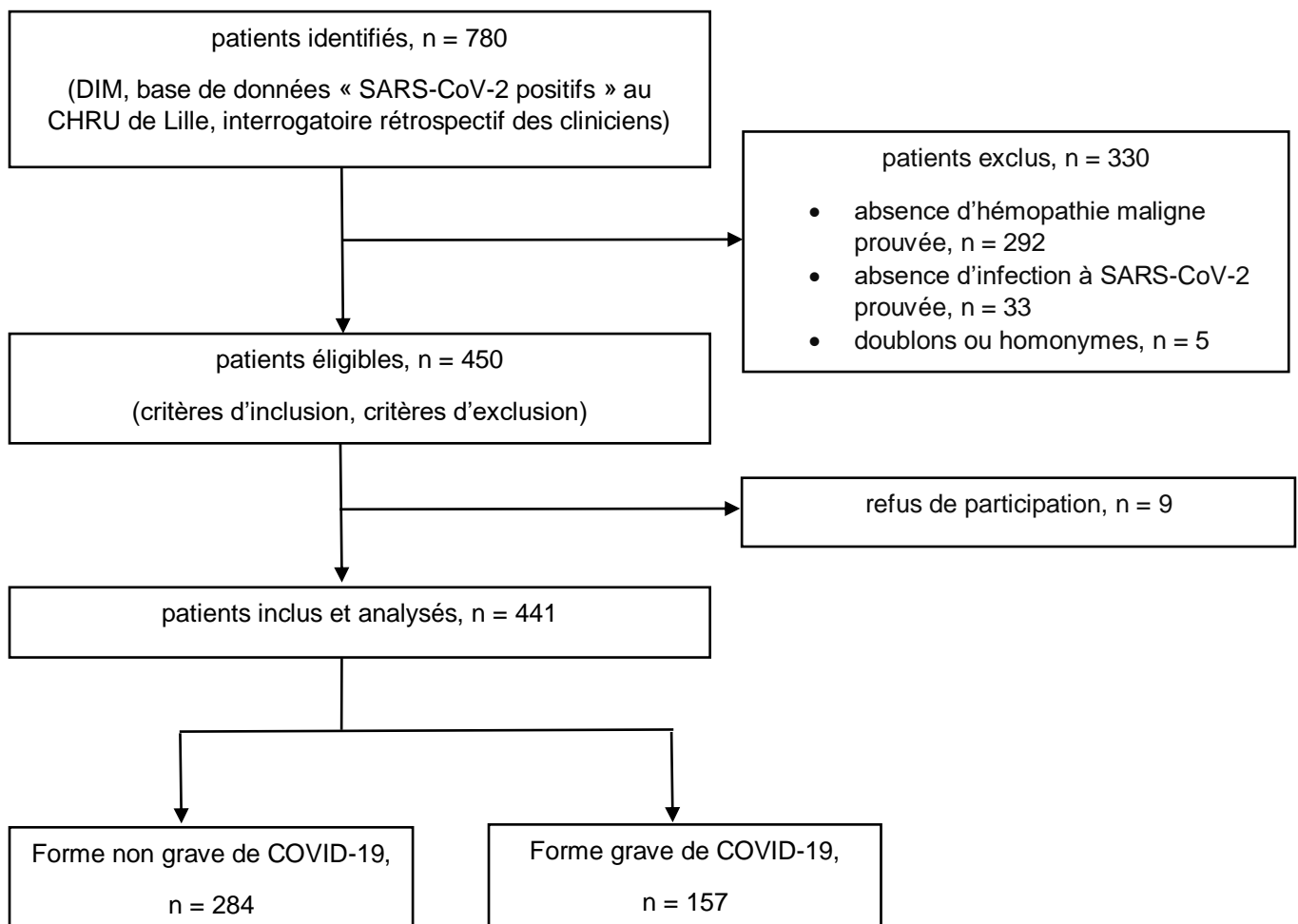
### III. RESULTATS

#### a. Statistiques descriptives

780 patients ont été identifiés, 450 patients étaient éligibles, et 9 ont refusé de participer à l'étude. Au total, 441 patients ont donc été inclus dans la cohorte et analysés (Figure 3). 158 patients (35,8%) étaient suivis au CHRU de Lille, mais la majorité des patients (64,2%) était suivie dans un autre centre hospitalier du Nord ou du Pas-de-Calais.

La durée médiane de suivi était de 123 jours (51 – 350), avec un dernier contact en février 2021.

**Figure 3 : Diagramme de flux**



## Âge et comorbidités

Le Tableau 3 reprend les caractéristiques initiales des patients.

Au sein de la cohorte, la moyenne d'âge était de 69,2 ans [15,7 ; 22 – 96], le sex-ratio H/F était de 1,26.

Le nombre médian de comorbidités était de 3 (0 – 12) ; 252 patients (57,1%) avaient au moins 3 comorbidités ; le score de Charlson –indice de comorbidités– médian était de 5 (0 – 16).

De manière notable, 127 patients (33,7%) étaient en surpoids ( $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) et 90 patients (23,9%) présentaient une obésité ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), sur 377 évaluables pour l'IMC. 94 patients (21,3%) étaient diabétiques, 215 patients (48,8%) étaient hypertendus.

Les autres comorbidités fréquentes étaient une cardiopathie pour 135 patients (30,6%) ; un accident vasculaire cérébral ou une pathologie neurologique chronique pour 88 patients (20,0%) ; un antécédent de cancer pour 84 patients (19,0%) ; une pathologie pulmonaire chronique pour 56 patients (12,7%) ; une insuffisance rénale chronique pour 49 patients (11,1%) ; un cancer solide actif pour 11 patients (2,5%) ; une cirrhose pour 9 patients (2,0%).

Enfin, 9 patients (2,0%) recevaient des immunosuppresseurs, 5 patients (1,1%) étaient aspléniques, 2 patients (0,5%) avaient reçu une transplantation d'organe solide et 1 patiente (0,2%) était enceinte.

18 patients (4,4%) sur 406 évaluables avaient un score d'état général selon l'ECOG à 3 ou 4.

**Tableau 3 : Caractéristiques initiales des patients**

	Évaluables	N = 441
Âge, en années	*	69,2 [15, 7 ; 22 – 96]
0 – 30 ans		12 (2,7)
31 – 40 ans		13 (2,9)
41 – 50 ans		32 (7,3)
51 – 60 ans		60 (13,6)
61 – 70 ans		99 (22,4)
71 – 80 ans		100 (22,7)
> 80 ans		125 (28,3)
Sexe masculin	*	246 (55,8)
Groupe sanguin A ou AB	*	159 (47,3)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	377 (85,5)	26,8 [5,5 ; 14,5 – 49,3]
[25 – 30[		127 (33,7)
≥ 30		90 (23,9)
Diabète	*	94 (21,3)
HTA	*	215 (48,8)
Antécédent de cancer (en rémission)	*	84 (19,0)
Cancer solide actif	*	11 (2,5)
Transplantation d'organe solide	*	2 (0,5)
Immunodépression (hors cause hématologique)	*	9 (2,0)
Cardiopathie	*	135 (30,6)
Pathologie pulmonaire chronique	*	56 (12,7)
Cirrhose	*	9 (2,0)
Insuffisance rénale chronique	*	49 (11,1)
AVC ou pathologie neurologique chronique	*	88 (20,0)
Asplénie	*	5 (1,1)
Grossesse	*	1 (0,2)
Nombre de comorbidités	*	3 (0 – 12)
0		54 (12,2)
1		61 (13,8)
2		74 (16,8)
≥ 3		252 (57,1)
Score de Charlson	*	5 (0 – 16)
ECOG	406 (92,1)	1 (0 – 4)
0		182 (44,8)
1		147 (36,2)
2		59 (14,5)
3		15 (3,7)
4		3 (0,7)

Valeurs exprimées en moyenne [écart-type ; étendue], médiane (étendue) ou effectifs (pourcentage)

\*Aucune donnée manquante, tous les patients sont évaluables pour cette variable.

## Hémopathies et paramètres hématologiques

La cohorte comprenait 287 patients (65,1%) atteints d'hémopathies lymphoïdes, avec par ordre décroissant : 68 patients (15,4% de la cohorte) atteints de leucémie lymphoïde chronique ou lymphome lymphocytaire ; 58 patients (13,2% de la cohorte) atteints de myélome multiple ; 57 patients (12,9% de la cohorte) atteints de lymphome diffus à grandes cellules B ; 26 patients (5,9% de la cohorte) atteints de lymphome folliculaire ; 25 patients (5,7% de la cohorte) atteints de lymphome de la zone marginale ; 17 patients (3,9% de la cohorte) atteints de lymphome de Hodgkin ; 14 patients (3,2% de la cohorte) atteints de maladie de Waldenström ; 8 patients (1,8% de la cohorte) atteints de lymphome à cellules du manteau ; 5 patients (1,1% de la cohorte) atteints de lymphome à cellules T ; 4 patients (0,9% de la cohorte) atteints de leucémie aiguë lymphoïde ; 3 patients (0,7% de la cohorte) atteints de leucémie à tricholeucocytes et 2 patients (0,5% de la cohorte) atteints d'amylose AL primitive (Figure 4, Tableau 4).

Les 154 autres patients (34,9%) étaient atteints d'hémopathie myéloïde, avec par ordre décroissant : 42 patients (9,5% de la cohorte) atteints de syndrome myélodysplasique ; 30 patients (6,8% de la cohorte) atteints de leucémie aiguë myéloïde ; 27 patients (6,1% de la cohorte) atteints de thrombocytémie essentielle ; 21 patients (4,8% de la cohorte) atteints de polyglobulie de Vaquez ; 19 patients (4,3% de la cohorte) atteints de leucémie myéloïde chronique ; 10 patients (2,3% de la cohorte) atteints de leucémie myélo-monocytaire chronique ; 5 patients (1,1% de la cohorte) atteints de myélofibrose primitive (Figure 4).

Le délai médian depuis le diagnostic était de 3 ans (0 – 45).

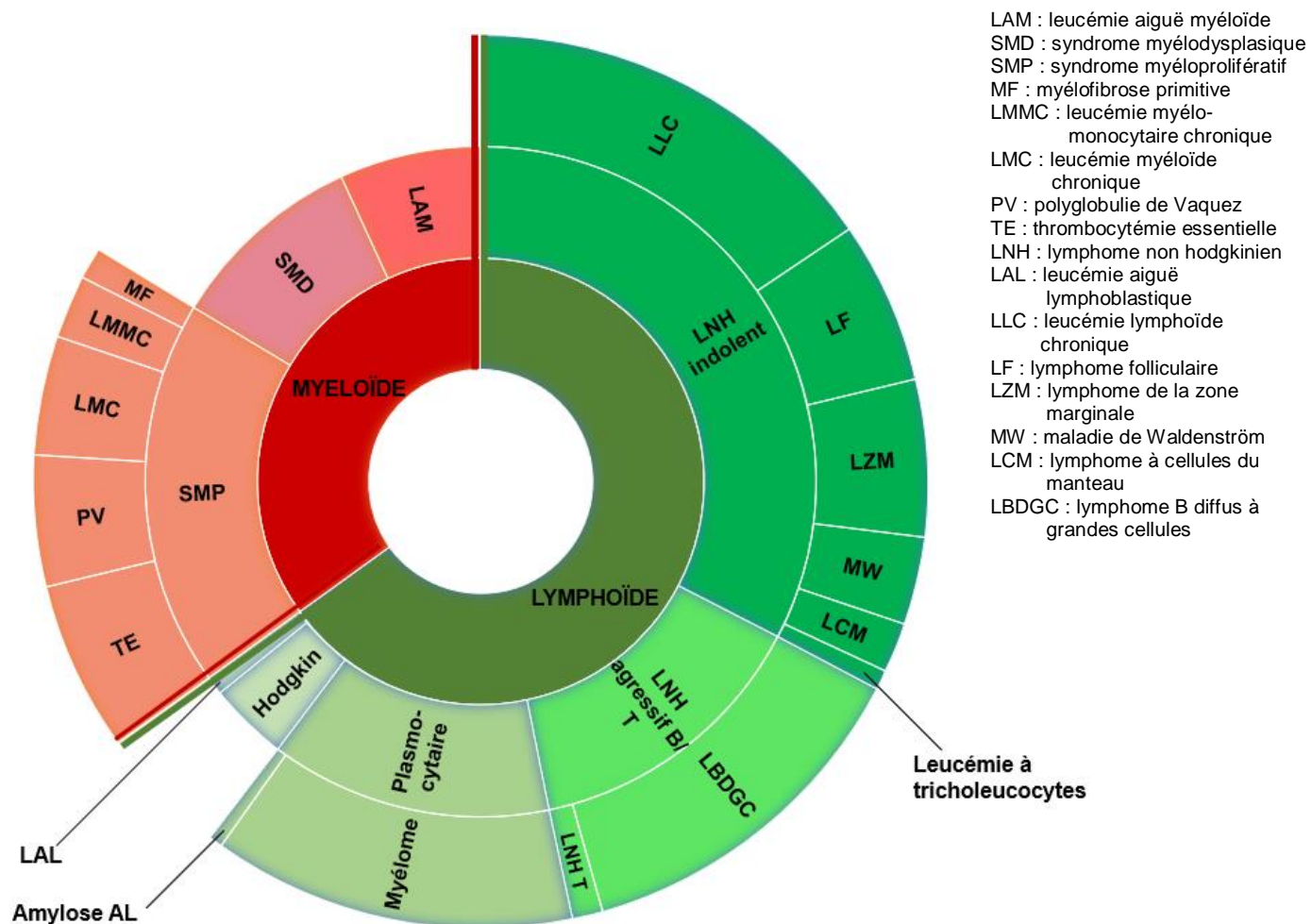
127 patients (28,8%) n'avaient jamais reçu de traitement pour l'hémopathie. A l'inverse, 314 patients (71,2%) avaient déjà été traités, parmi lesquels 165 patients (37,4% de la cohorte) étaient en cours de traitement de l'hémopathie tandis que 149 patients (33,8% de la cohorte) avaient arrêté le traitement après une rémission de l'hémopathie. Dans ce dernier cas, le délai médian depuis le dernier traitement était de 19 mois (0 – 401). Sur l'ensemble de la cohorte, le nombre médian de lignes thérapeutiques reçues était de 1 (0 – 10).

24 patients (5,4%) étaient allogreffés, et 5 patients (1,1%) atteints de GvH active. Le délai médian depuis l'allogreffe était de 1,5 ans (0 – 33). 26 patients (5,9%) avaient reçu une chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de cellules souches ; le délai médian depuis l'autogreffe était de 4,5 ans (0 – 24).

60 patients (13,6%) avaient reçu un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 depuis moins d'un an, parmi lesquels 2 patients (0,5% de la cohorte) avaient également reçu un anticorps bispécifique anti-CD3/CD20 depuis moins d'un an. Par ailleurs, 1 patient (0,2%) avait reçu un traitement par *CAR-T cells* anti-CD19 depuis moins d'un an.

356 patients (80,7%) avaient une hémopathie contrôlée (en réponse partielle, ou rémission complète, ou ne nécessitant pas de nouveau traitement) tandis que 85 patients (19,3%) avaient une hémopathie incontrôlée (progressive, en rechute ou nécessitant un nouveau traitement).

**Figure 4 : Répartition des types d'hémopathie dans la cohorte**



**Tableau 4 : Diagnostics et traitements hématologiques**

	N = 441
Hémopathie lymphoïde	287 (65,1)
Agressive/de haut grade	62 (14,0)
LNH B diffus à grandes cellules	57 (12,9)
LNH à cellules T	5 (1,1)
Indolent/de bas grade	144 (32,7)
LNH B folliculaire	26 (5,9)
LNH B à cellules du manteau	8 (1,8)
LNH B de la zone marginale	25 (5,7)
LNH B lymphocytaire / leucémie lymphoïde chronique	68 (15,4)
Leucémie à tricholeucocytes	3 (0,7)
Maladie de Waldenström	14 (3,2)
Lymphome de Hodgkin	17 (3,9)
Hémopathie plasmocytaire	60 (13,6)
Myélome multiple	58 (13,2)
Amylose AL primitive	2 (0,5)
Leucémie aiguë lymphoïde	4 (0,9)
Hémopathie myéloïde	154 (34,9)
Leucémie aiguë myéloïde	30 (6,8)
Syndrome myélodysplasique	42 (9,5)
Syndrome myéloprolifératif	82 (18,6)
Polyglobulie de Vaquez	21 (4,8)
Thrombocytémie essentielle	27 (6,1)
Leucémie myéloïde chronique	19 (4,3)
Myélofibrose primitive	5 (1,1)
Leucémie myélo-monocytaire chronique	10 (2,3)
Délai depuis le diagnostic, années	3 (0 – 45)
Nombre de lignes thérapeutiques	1 (0 – 10)
0	127 (28,8)
1	211 (47,8)
2	47 (10,7)
≥ 3	56 (12,7)
Traitement en cours pour l'hémopathie	165 (37,4)
Autogreffe	26 (5,9)
1	23 (5,2)
2	3 (0,7)
Délai depuis l'autogreffe, années	4,5 (0 – 24)
Allogreffe	24 (5,4)
Délai depuis l'allogreffe, années	1,5 (0 – 33)
GvH active	5 (1,1)
CAR-T cells anti-CD19	1 (0,2)
Traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 < 1 an	60 (13,6)
Rituximab	48 (10,9)
Obinutuzumab	12 (2,7)
Traitement en cours par immunoglobulines polyvalentes	11 (2,5)
Hémopathie incontrôlée	85 (19,3)

Valeurs exprimées en médiane (étendue) ou effectifs (pourcentage)

Biologiquement, le taux médian de leucocytes avant l'infection à SARS-CoV-2 était de 6700/mm<sup>3</sup> (430 – 196880), le taux médian de PNN avant l'infection à SARS-CoV-2 était de 4000/mm<sup>3</sup> (30 – 66000), le taux médian de lymphocytes avant l'infection à SARS-CoV-2 était de 1800/mm<sup>3</sup> (0 – 187160) ; le taux médian de monocytes avant l'infection à SARS-CoV-2 était de 500/mm<sup>3</sup> (0 – 5900) (Tableau 5 ; Figure 5).

Seulement 199 patients avaient eu une électrophorèse des protéines sériques avant l'infection à SARS-CoV-2, le taux médian de gammaglobulines était de 6,8 g/L (0,8 – 42,2) ; 11 patients (2,5%) recevaient des immunoglobulines polyvalentes substitutives.

Le taux moyen d'albumine avant l'infection à SARS-CoV-2 était de 37,6 g/L [6,7 ; 17 – 52] sur 235 patients évaluables.

**Tableau 5 : Paramètres biologiques avant l'infection à SARS-CoV-2**

	Evaluables	N = 441
Leucocytes avant l'infection, par mm <sup>3</sup>	*	6700 (430 – 196880)
< 4000/mm <sup>3</sup>		91 (20,6)
< 2000/mm <sup>3</sup>		20 (4,5)
< 500/mm <sup>3</sup>		1 (0,2)
PNN avant l'infection, par mm <sup>3</sup>	*	4000 (30 – 66000)
< 1500/mm <sup>3</sup>		49 (11,1)
< 500/mm <sup>3</sup>		14 (3,2)
Lymphocytes avant l'infection, par mm <sup>3</sup>	*	1800 (0 – 187160)
< 1500/mm <sup>3</sup>		187 (42,4)
< 500/mm <sup>3</sup>		33 (7,5)
Monocytes avant l'infection, par mm <sup>3</sup>	*	500 (0 – 5900)
< 800/mm <sup>3</sup>		368 (83,4)
< 200/mm <sup>3</sup>		33 (7,5)
Gammaglobulines avant l'infection, en g/L	199 (45,1)	6,8 (0,8 – 42,2)
< 8 g/L		118 (59,3)
< 5 g/L		63 (31,7)
Albumine avant l'infection, en g/L	235 (53,3)	37,6 [6,7 ; 17,0 – 52,0]
> 35 g/L		168 (71,5)
20 - 35 g/L		65 (27,7)
< 20 g/L		2 (0,9)

Valeurs exprimées en moyenne [écart-type ; étendue], médiane (étendue) ou effectifs (pourcentage)

\*Aucune donnée manquante, tous les patients sont évaluables pour cette variable.



**Figure 5 : Paramètres hématologiques avant l'infection à SARS-CoV-2**

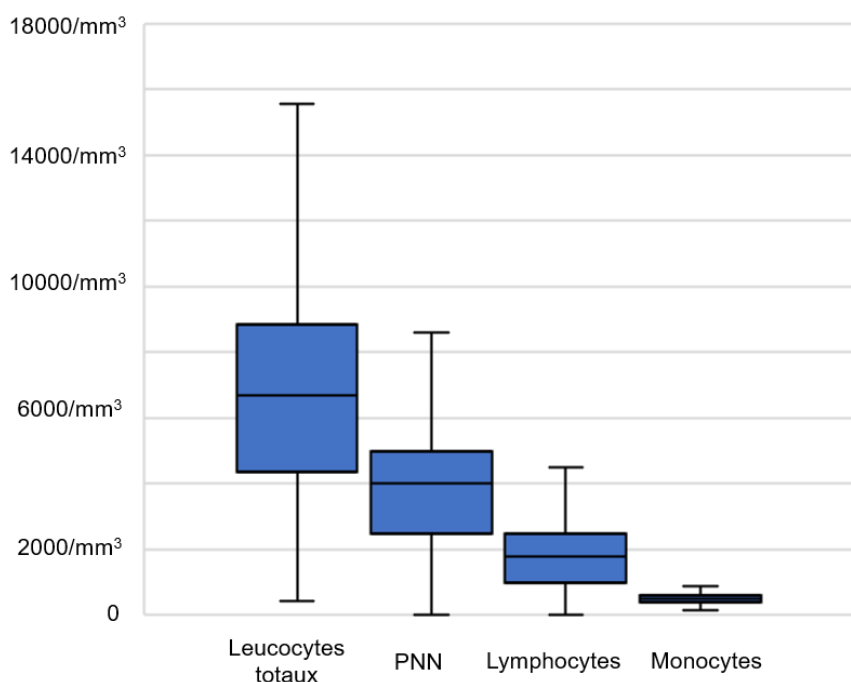


Diagramme « en boîtes » représentant la distribution des leucocytes, PNN, lymphocytes et monocytes avant l'infection, avec médiane, premier et troisième quartile, premier et neuvième décile.

### Epidémiologie de l'infection à SARS-CoV-2

101 patients (22,9%) ont contracté le COVID-19 lors de la première vague (avant le 1<sup>er</sup> septembre 2020) ; et 340 (77,1%) lors de la 2<sup>ème</sup> vague. Le suivi médian à partir du début de l'infection à SARS-CoV-2 était de 123 jours (51 – 350). Le Tableau 7 expose les caractéristiques de l'infection.

La majorité des patients (351 patients, 79,6% de la cohorte) a eu un test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR ou sérologie) réalisé à l'occasion de symptômes. A l'inverse, 90 patients (20,4% de la cohorte) étaient asymptomatiques au diagnostic de l'infection : le test de détection du SARS-CoV-2 (RT-PCR ou sérologie) était alors réalisé dans le cadre de l'enquête autour d'un cas de COVID-19 pour 63 patients (14,3% de la cohorte) ; et avant un traitement programmé ou avant un transfert vers un établissement de soins pour 27 patients (6,1% de la cohorte).

Le lieu d'acquisition était communautaire pour 406 patients (92,1%) et nosocomial pour 35 patients (7,9%).

### Formes cliniques de la maladie COVID-19

48 patients (10,9%) sont restés totalement asymptomatiques de l'infection à SARS-CoV-2 (Figure 6).

245 patients (55,5%) ont été hospitalisés ; la durée médiane d'hospitalisation était de 25 jours (1-112), sur les 242 patients évaluables (Figure 6).

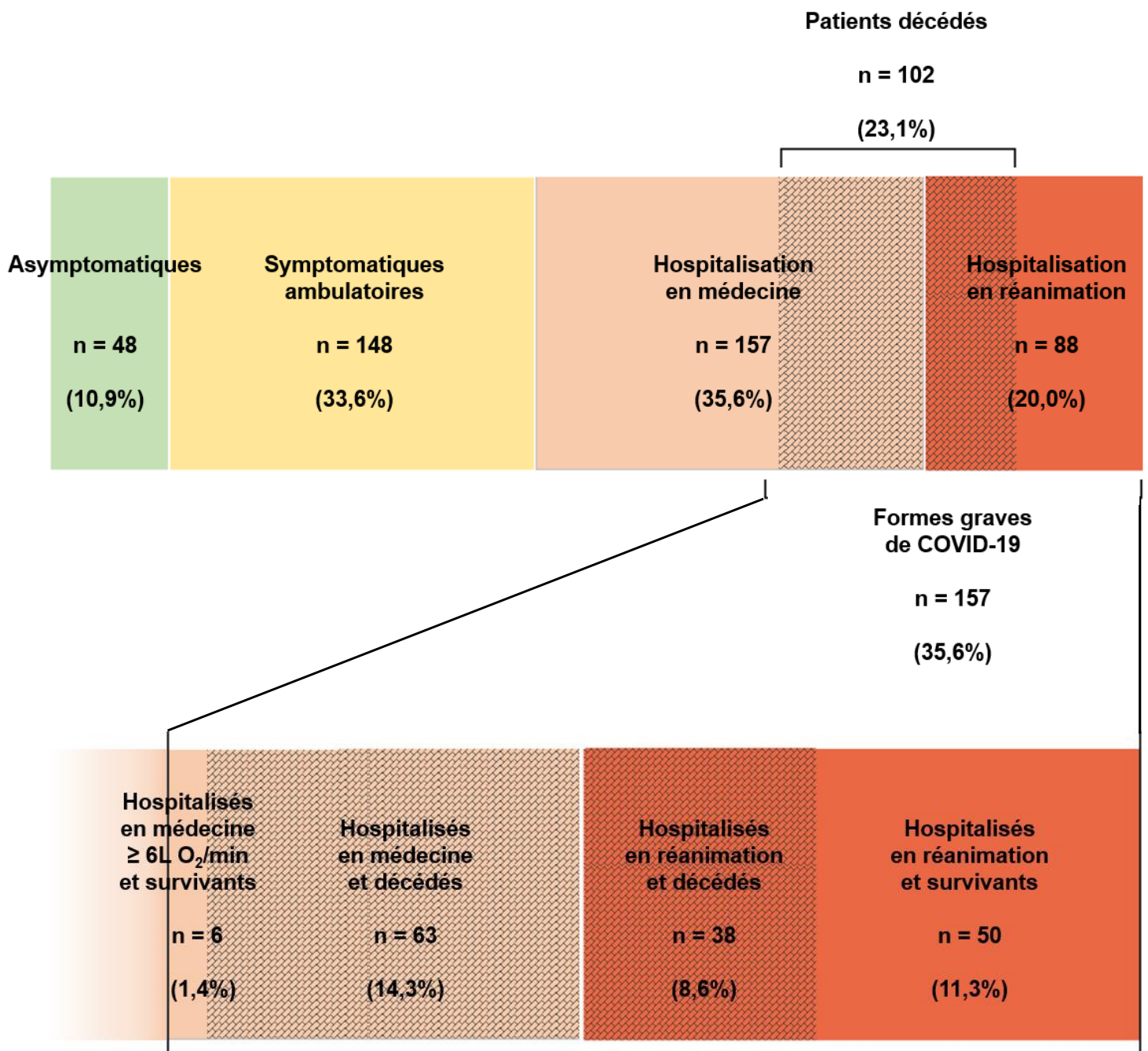
157 patients (35,6%) ont présenté une forme grave de COVID-19. Parmi les 88 patients hospitalisés en réanimation, la durée médiane d'hospitalisation était de 32 jours (1 – 112), sur les 87 patients évaluables (Figure 6). Le délai médian entre premier jour des symptômes de COVID et l'apparition d'une forme grave était de 8,5 jours (0 – 42).

Chez les patients atteints d'une forme grave de COVID-19, l'âge moyen était de 74,2 ans [12,3 ; 22 – 96] ; le sex-ratio H/F était de 1,38. 45 patients (28,7%) étaient diabétiques ; 33 patients (24,4%) étaient obèses sur les 135 patients évaluables ; le nombre médian de comorbidités était de 4 (0 – 11). L'hémopathie majoritaire était la leucémie lymphoïde chronique avec 31 patients (19,7% des patients atteints de forme grave), suivie du myélome avec 26 patients (16,6% des patients atteints de forme grave) puis du lymphome diffus à grandes cellules B avec 19 patients (12,1% des patients atteints de forme grave). 73 patients (46,5% des patients atteints de forme grave) avaient reçu un traitement pour l'hémopathie depuis moins d'un mois. 3 patients (1,9% des patients atteints de forme grave) étaient allogreffés et 9 patients (5,7% des patients atteints de forme grave) avaient reçu une chimiothérapie intensive suivie d'autogreffe de cellules souches. Les caractéristiques des patients atteints d'une forme grave de COVID-19 sont reprises dans le Tableau 9 (cf. III.b. Statistiques analytiques, paragraphe « *Facteurs de risque de forme grave de COVID-19, sur l'ensemble de la cohorte* »). Le taux de forme grave et de mortalité différait en fonction du type d'hémopathie (Tableau 6 et Figure 7).

102 patients sont décédés de COVID-19, ce qui représente un taux de mortalité de 23,1% sur l'ensemble de la cohorte ; et de 65,0% parmi les patients atteints de forme grave (Figure 6).

Parmi les 102 patients décédés, 41 patients étaient en situation de rémission complète à la suite d'un traitement. 7 étaient en rémission complète d'une hémopathie myéloïde (qui était un syndrome myéloprolifératif pour les 7 patients), 34 étaient en rémission complète d'une hémopathie lymphoïde (qui était un lymphome ou une leucémie lymphoïde chronique pour 27 patients, et un myélome pour 7 patients).

**Figure 6 : Représentation schématique des formes cliniques de l'infection à SARS-CoV-2, au sein de la cohorte (N = 441)**

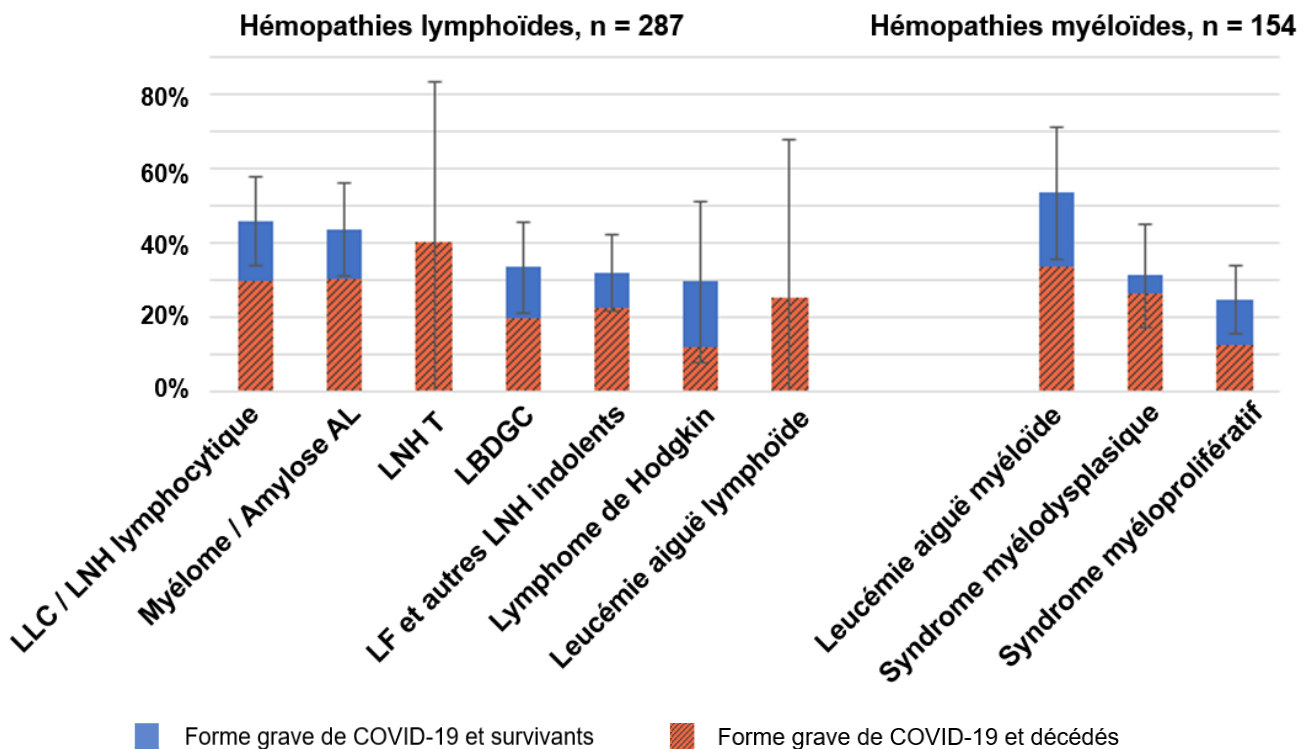


**Tableau 6 : Forme clinique de COVID-19 par type d'hémopathie**

	Forme grave de COVID-19 N = 157	Décès lié au COVID-19 N = 102
Hémopathie lymphoïde	108 / 287 (37,6)	71 / 287 (24,7)
Agressive / de haut grade	21 / 62 (33,9)	13 / 62 (21,0)
LBDGC	19 / 57 (33,3)	11 / 57 (19,3)
LNH T	2 / 5 (40,0)	2 / 5 (40,0)
Indolent / de bas grade	55 / 144 (38,2)	37 / 144 (25,7)
LLC/LNH lymphocytaire	31 / 68 (45,6)	20 / 68 (29,4)
LF	8 / 26 (30,8)	3 / 26 (11,5)
Autres indolents	16 / 50 (32,0)	14 / 50 (28,0)
Lymphome de Hodgkin	5 / 17 (29,4)	2 / 17 (11,8)
Hémopathie plasmocytaire	26 / 60 (43,3)	18 / 60 (30,0)
Leucémie aiguë lymphoïde	1 / 4 (25,0)	1 / 4 (25,0)
Hémopathie myéloïde	49 / 154 (31,8)	31 / 154 (20,1)
Leucémie aiguë myéloïde	16 / 30 (53,3)	10 / 30 (33,3)
Syndrome myélodysplasique	13 / 42 (31,0)	11 / 42 (26,2)
Syndrome myéloprolifératif	20 / 82 (24,4)	10 / 82 (12,2)

Valeurs exprimées en effectifs grave/total (pourcentage) ou effectifs décès/total (pourcentage)

**Figure 7 : Proportion de formes graves de COVID-19 par type d'hémopathie**



Représentation schématique de la proportion de patients atteints d'une forme grave de COVID-19, pour chaque pathologie, avec son IC<sub>95%</sub>. La partie supérieure (en bleu) de chaque histogramme représente les patients survivants, la partie inférieure (orange, hachuré) représente les patients décédés.

### Examens biologiques au diagnostic de COVID-19

Au diagnostic de COVID-19, le taux moyen d'hémoglobine était de 10,9 g/dL [2,5 ; 3,6 – 18,3] sur 228 patients évaluable ; le taux médian de leucocytes était de 5900/mm<sup>3</sup> (0 – 134000) sur 230 patients évaluable ; le taux médian PNN était de 3800/mm<sup>3</sup> (0 – 44620) sur 193 patients évaluable ; taux médian de lymphocytes était de 670/mm<sup>3</sup> (0 – 115000) sur 195 patients évaluable ; taux médian de plaquettes était de 151 G/L (5 – 610) sur 222 patients évaluable (Tableau 7).

Les paramètres inflammatoires au diagnostic de COVID-19 étaient : taux médian de CRP de 107 mg/L (2 – 448) sur 233 patients évaluable ; taux moyen de fibrinogène de 6,1 [1,7 ; 1,5 – 10,1] sur seulement 92 patients évaluable ; taux médian de D-Dimères de 1,2 µg/mL (0,1 – 41,3) sur seulement 102 patients évaluable (Tableau 7).

### Examens radiologiques au cours du COVID-19

162 patients (36,7%) ont eu une radiographie thoracique, qui était anormale dans 84,0% des cas (136 patients) (Tableau 7).

187 patients (42,4% de la cohorte) ont eu un scanner thoracique, qui était anormal dans 94,1% des cas (176 patients). La sévérité de l'atteinte parenchymateuse pulmonaire était précisée pour 150 patients (85,2% des patients ayant un scanner thoracique anormal), et était minime ou faible (0 – 25%) chez 47 patients (31,3%), modérée (25 – 50%) chez 45 patients (30,0%), étendue ou sévère (50 – 75%) chez 44 patients (29,3%) et critique (> 75%) chez 14 patients (9,3%) (Tableau 7).

10 patients (2,3% de l'ensemble de la cohorte) ont présenté une embolie pulmonaire associée au COVID-19 (Tableau 7).

### Traitement du COVID-19

Concernant la prise en charge du COVID-19, 201 patients (45,6%) ont nécessité une oxygénothérapie, dont 44 patients (10,0% de la cohorte) une oxygénothérapie nasale à haut débit ou une ventilation non invasive, 38 patients (8,6% de la cohorte) une ventilation mécanique, et 1 patiente (0,2% de la cohorte) une oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO). 185 patients (42,0%) ont reçu une antibiothérapie probabiliste à visée pulmonaire, le nombre médian de lignes d'antibiothérapie reçues était de 2 (1 – 11), 15 patients (3,4%) ont reçu un traitement antiviral, 120 patients (27,2%) ont reçu une corticothérapie, 7 patients (1,6%) ont reçu de l'hydroxychloroquine, 5 patients (1,1%) ont reçu des immunoglobulines polyvalentes, 3 patients (0,7%) ont reçu du tocilizumab, et 7 patients (1,6%) ont reçu du plasma issu d'un donneur convalescent (Tableau 7).

**Tableau 7 : Caractéristiques de l'infection par le SARS-CoV-2**

	Évaluables	N = 441
1 <sup>ère</sup> vague	*	101 (22,9)
Circonstances du diagnostic	*	
Symptômes		351 (79,6)
<i>Contact tracing</i> (enquête autour d'un cas)		63 (14,3)
Dépistage systématique		27 (6,1)
Acquisition nosocomiale	*	35 (7,9)
Symptômes de COVID-19	*	393 (89,1)
Forme grave de COVID-19	*	157 (35,6)
Décès lié au COVID-19	*	102 (23,1)
Délai (J1 infection – forme grave), en jours	*	8,5 (0 – 42)
Hémoglobine au diagnostic de COVID-19, en g/dL	228 (51,7)	10,9 [2,5 ; 3,6 – 18,3]
Leucocytes au diagnostic de COVID-19, par mm <sup>3</sup>	230 (52,2)	5900 (0 – 134000)
PNN au diagnostic de COVID-19, par mm <sup>3</sup>	193 (43,8)	3800 (0 – 44620)
Lymphocytes au diagnostic de COVID-19, par mm <sup>3</sup>	195 (44,2)	670 (0 – 115000)
Plaquettes au diagnostic de COVID-19, par mm <sup>3</sup>	222 (50,3)	151 (5 – 610)
CRP au diagnostic de COVID-19, en mg/L	233 (52,8)	107 (2 – 448)
Fibrinogène au diagnostic de COVID-19, en g/L	92 (20,9)	6,1 [1,7 ; 1,5 – 10,1]
D-Dimères au diagnostic de COVID-19, en µg/mL	102 (23,1)	1,2 (0,1 – 41,3)
Radiographie thoracique anormale	162 (36,7)	136 (84,0)
TDM thoracique anormal	187 (42,4)	176 (94,1)
Dont atteinte parenchymateuse < 25%		47 (31,3)
Dont atteinte parenchymateuse 25 – 50%		45 (30,0)
Dont atteinte parenchymateuse 50 – 75%		44 (29,3)
Dont atteinte parenchymateuse > 75%		14 (9,3)
Embolie pulmonaire	104 (23,6)	10 (9,6)
Hospitalisation	*	245 (55,6)
Durée d'hospitalisation, en jours		25 (1 – 112)
Hospitalisation en réanimation	*	88 (20,0)
Durée d'hospitalisation en réanimation, en jours		32 (1 – 112)
Oxygénothérapie	*	201 (45,6)
Dont aux lunettes		61 (30,3)
Dont au masque à moyenne/haute concentration		57 (28,4)
Dont ventilation non invasive (VNI) ou ONHD		44 (21,9)
Dont ventilation mécanique		38 (18,9)
Dont ECMO		1 (0,5)
Antibiothérapie probabiliste au cours du COVID-19	*	185 (42,0)
Nombre de lignes d'antibiothérapie		2 (1 – 11)
Traitement antiviral pour le COVID-19	*	15 (3,4)
Corticothérapie pour le COVID-19	*	120 (27,2)
Hydroxychloroquine pour le COVID-19	*	7 (1,6)
Immunoglobulines polyvalentes pour le COVID-19	*	5 (1,1)
Plasma de convalescent pour le COVID-19	*	7 (1,6)
Tocilizumab pour le COVID-19	*	3 (0,7)
Coinfection avec le SARS-CoV-2	*	52 (11,8)
Dont coinfection bactérienne		49 (94,2)
Dont coinfection virale		4 (7,7)
Dont coinfection fongique		9 (17,3)

Valeurs exprimées en moyenne [écart-type ; étendue], médiane (étendue) ou effectifs (pourcentage)

\*Aucune donnée manquante, tous les patients sont évaluables pour cette variable

### Sérologie SARS-CoV-2

96 patients (21,8%) ont eu au moins une sérologie au décours de l'infection à SARS-CoV-2. Parmi ces 96 patients, 72 (75,0% des patients ayant eu une sérologie) ont eu au moins une sérologie positive, 18 (18,8% des patients ayant eu une sérologie) n'ont jamais eu de sérologie positive, et 6 (6,3% des patients ayant eu une sérologie) ont eu une sérologie artificiellement positive, à la suite de la perfusion de plasma issu de donneurs convalescents.

Pour les 72 patients séropositifs pour le SARS-CoV-2, le délai médian entre le début de l'infection à SARS-CoV-2 et la sérologie positive était de 35,5 jours (0 – 259).

Parmi les 18 patients n'ayant jamais eu de séroconversion, 10 patients avaient reçu un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 depuis de moins d'un an ; 5 patients n'avaient développé aucun symptôme de l'infection à SARS-CoV-2 et 5 patients avaient eu une sérologie précoce datant de moins de 7 jours après le début de l'infection. 1 patient n'était dans aucune de ces trois situations. Le traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 datant de moins d'un an était significativement associé à la non-séroconversion pour le SARS-CoV-2 ( $p < 0,001$ ).

### Cas particulier des patients traités par plasma de donneur convalescent

7 patients (1,6%) ont reçu du plasma issu de donneur convalescent pour le traitement d'une forme grave ou prolongée de COVID-19. Le Tableau 8 détaille leurs caractéristiques cliniques et biologiques. Ces patients avaient tous en commun une forte immunodépression humorale, liée au traitement d'un lymphome non hodgkinien à cellules B par anticorps monoclonal anti-CD20 il y a moins d'un an. Ils présentaient tous une lymphopénie profonde inférieure à  $200/\text{mm}^3$  avec un effondrement du compartiment B, et quasiment tous avaient une hypogammaglobulinémie profonde. Tous avaient une sérologie négative avant administration du plasma, et 5 patients sur



6 évaluable avaient une RT-PCR SARS-CoV-2 positive dans le sang avant l'administration du plasma. Aucun de ces 7 patients n'est décédé.

**Tableau 8 : Patients traités par plasma de donneurs convalescents**

	Numéro du patient						
	Pt 29	Pt 33	Pt 74	Pt 190	Pt 211	Pt 292	Pt 329
Hémopathie	LBDGC	LLC	LF	LF	LZM	LBDGC	LLC
Dernier traitement	R-ACVBP	R-FC	G-CVP	G-Benda	R-Chlora	G-Glofi	R-FC
Délai depuis le dernier traitement	en cours	0 mois	8 mois	1 mois	4 mois	en cours	en cours
Leucocytes*	2860/mm <sup>3</sup>	780/mm <sup>3</sup>	3470/mm <sup>3</sup>	200/mm <sup>3</sup>	3500/mm <sup>3</sup>	8150/mm <sup>3</sup>	1760/mm <sup>3</sup>
Lymphocytes*	200/mm <sup>3</sup>	100/mm <sup>3</sup>	200/mm <sup>3</sup>	<200/mm <sup>3</sup>	200/mm <sup>3</sup>	200/mm <sup>3</sup>	10/mm <sup>3</sup>
Lymphocytes CD19+*	0/mm <sup>3</sup>	0/mm <sup>3</sup>	0/mm <sup>3</sup>	1/mm <sup>3</sup>	0/mm <sup>3</sup>	0/mm <sup>3</sup>	0/mm <sup>3</sup>
Gammaglobulines*		2,0 g/L	2,4 g/L	4,3 g/L	2,6 g/L	3,8 g/L	
Forme grave / décès	non / non	oui / non	oui / non	non / non	non / non	oui / non	oui / non
Délai J1 de l'infection – perfusion de plasma	40 jours	73 jours	64 jours	126 jours	44 jours	29 jours	31 jours
Virémie pré-plasma	négative	positive	positive		positive	positive	positive
Sérologie pré-plasma	négative	négative	négative	négative	négative	négative	négative
Sérologie post-plasma	positive	positive	positive	positive		positive	positive
Délai plasma – séropositivité	7 jours	7 jours	4 jours	6 jours		7 jours	11 jours
Issue	survie	survie	survie	survie	survie	survie	survie

\*au diagnostic de COVID-19

R : rituximab, anticorps monoclonal anti-CD20

G : GA101, obinutuzumab, anticorps monoclonal anti-CD20

Glofi : glofitamab, anticorps monoclonal bispécifique anti-CD3 / anti-CD20

ACVBP : schéma de polychimiothérapie associant adriamycine, cyclophosphamide, vincristine, bléomycine et prednisone

FC : schéma de polychimiothérapie associant fludarabine et cyclophosphamide

CVP : schéma de polychimiothérapie associant cyclophosphamide, vincristine et prednisone

Benda : chimiothérapie par bendamustine

Chlora : chimiothérapie par chloraminophène

### Cas particulier des patients allogreffés

Parmi les 24 patients allogreffés, 3 patients (12,5%) ont présenté une forme grave de COVID-19, et parmi eux 1 patient (4,2%) est décédé. Ces 3 patients étaient respectivement allogreffés depuis 28 ans et 7 ans pour les deux survivants, depuis 5 jours pour le patient décédé, lors du diagnostic d'infection à SARS-CoV-2.

### Impact sur la maladie hématologique

Parmi les 339 patients survivants au COVID-19, 120 patients (35,4%) étaient en cours de traitement. Parmi eux, 52 patients (43,3% des survivants en cours de traitement) ont arrêté leur traitement, de manière définitive pour 16 d'entre eux, et temporairement pour les 36 autres. L'arrêt temporaire a duré en médiane 23 jours ; et concernait pour 13 patients le traitement d'une hémopathie agressive, ou incontrôlée (progressive, en rechute ou nécessitant un nouveau traitement).

Au total, sur l'ensemble de la cohorte, 29 patients (6,6%) ont subi une perte de chance significative due au COVID-19, dans le traitement de leur hémopathie maligne.

## b. Statistiques analytiques

### Facteurs de risque de forme grave de COVID-19, sur l'ensemble de la cohorte

En analyse univariée, les facteurs associés à un sur-risque de forme grave de COVID-19 étaient le diabète, la pathologie pulmonaire chronique, le score de Charlson, le score ECOG, le nombre de lignes thérapeutiques, la chimiothérapie datant de moins d'un mois, le traitement par venetoclax en cours, le traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 datant de moins d'un an, le traitement par obinutuzumab datant de moins d'un an, l'hémopathie incontrôlée (progressive, en rechute ou nécessitant un nouveau traitement), la leucopénie avant l'infection, la neutropénie avant l'infection, la lymphopénie avant l'infection, la monocytopénie avant l'infection et l'hypogammaglobulinémie avant l'infection (Tableau 9).

Après analyse multivariée, nous avons identifié quatre variables associées à un sur-risque de forme grave de COVID-19 : le score de Charlson élevé (OR 1,69 IC<sub>95%</sub> 1,18 – 2,43, p = 0,005), le traitement par chimiothérapie datant de moins d'un mois (OR 1.83, IC<sub>95%</sub> 1,14 – 2,92, p = 0,012) le traitement par obinutuzumab datant de moins d'un an (OR 4,34 IC<sub>95%</sub> 1,11 – 16,96, p = 0,035) et le fait d'avoir une hémopathie incontrôlée (progressive, en rechute ou nécessitant un nouveau traitement ; OR 2,41 IC<sub>95%</sub> 1,40 – 4,14, p = 0,001). La neutropénie sévère (PNN < 500/mm<sup>3</sup>) avant l'infection était à la limite de la significativité statistique (OR 3,80 IC<sub>95%</sub> 0,96 – 15,09, p = 0,058) (Tableau 9).

A l'inverse, le traitement en cours par inhibiteur de tyrosine-kinase ciblant ABL était significativement moins fréquent chez les patients atteints de formes graves de COVID-19 (OR 0,12 IC<sub>95%</sub> 0,02 – 0,99, p = 0,049).

**Tableau 9 : Facteurs prédictifs de développer une forme grave de COVID-19, sur l'ensemble de la cohorte, avec ajustement sur l'âge**

	Analyse univariée			Analyse multivariée	
	Absence de forme grave n = 284	Présence de forme grave n = 157	p	OR [IC95%]	p
Sexe masculin	155 (54,6)	91 (58,0)	0,38		
Groupe sanguin A ou AB	93 (44,7)	66 (51,6)	0,16		
Obésité (IMC $\geq$ 30 kg/m <sup>2</sup> )	57 (23,6)	33 (24,4)	0,66		
Diabète	49 (17,3)	45 (28,7)	<b>0,043</b>		
HTA	122 (43,0)	93 (59,2)	0,24		
Cardiopathie	78 (27,5)	57 (36,3)	0,85		
Pathologie pulmonaire	28 (9,9)	28 (17,8)	<b>0,036</b>		
Antécédent de cancer	45 (15,8)	39 (24,8)	0,15		
Score de Charlson	4 (0 – 16)	6 (0 – 15)	<b>0,012</b>	1,69* [1,18 – 2,43]	<b>0,005</b>
ECOG	0 (0 – 4)	1 (0 – 4)	<b>&lt; 0,001</b>		
Hémopathie lymphoïde	179 (63,0)	108 (68,8)	0,18		
Lignes thérapeutiques	1 (0 – 10)	1 (0 – 9)	<b>0,003</b>		
Allogreffe	21 (7,4)	3 (1,9)	0,16		
Autogreffe	17 (6,0)	9 (5,7)	0,45		
Chimiothérapie < 1 mois	97 (34,2)	73 (46,5)	<b>0,011</b>	1,83 [1,14 – 2,92]	<b>0,012</b>
Corticothérapie en cours	31 (10,9)	27 (17,2)	0,062		
Ibrutinib en cours	5 (1,8)	4 (2,5)	0,67		
Inhibiteur d'ABL en cours	15 (5,3)	1 (0,6)	0,058	0,12 [0,02 – 0,99]	<b>0,049</b>
Ruxolitinib en cours	5 (1,8)	4 (2,5)	0,33		
Venetoclax en cours	0 (0,0)	7 (4,5)	<b>0,035</b>		
Anticorps anti-CD20 < 1 an	32 (11,3)	28 (17,8)	<b>0,046</b>		
Dont obinutuzumab < 1 an	4 (1,4)	8 (5,1)	<b>0,012</b>	4,34 [1,11 – 16,96]	<b>0,035</b>
Dont rituximab < 1 an	28 (9,9)	20 (12,7)	0,42		
Bendamustine < 1 an	4 (1,4)	4 (2,5)	0,31		
Hémopathie incontrôlée	36 (12,7)	49 (31,2)	<b>&lt; 0,001</b>	2,41 [1,40 – 4,14]	<b>0,001</b>
Leucocytes avant infection			<b>0,007</b>		
< 2000/mm <sup>3</sup>	6 (2,1)	14 (8,9)	<b>0,002</b>		
[2000/mm <sup>3</sup> – 4000/mm <sup>3</sup> [	45 (15,8)	26 (16,6)	0,62		
PNN avant infection			<b>&lt; 0,001</b>		
< 500/mm <sup>3</sup>	3 (1,1)	11 (7,0)	<b>0,002</b>	3,80 [0,96 – 15,09]	0,058
[500/mm <sup>3</sup> – 1500/mm <sup>3</sup> [	15 (5,3)	20 (12,7)	<b>0,007</b>	1,93 [0,89 – 4,19]	0,10
Lymphocytes avant infection			<b>0,005</b>		
< 500/mm <sup>3</sup>	13 (4,6)	20 (12,7)	<b>0,002</b>		
[500/mm <sup>3</sup> – 1500/mm <sup>3</sup> [	103 (36,3)	51 (32,5)	0,84		
Monocytes avant infection			0,060		
< 200/mm <sup>3</sup>	14 (4,9)	19 (12,1)	<b>0,046</b>		
[200 – 800/mm <sup>3</sup> [	225 (79,2)	110 (70,1)	0,92		
$\gamma$ -globulines avant infection (g/L)	7,6 (1,0 – 42,2)	6,0 (0,8 – 16,8)	<b>0,008</b>		
Albumine avant infection (g/L)	38,1 [7,0 ; 19,0 – 52,0]	36,7 [6,1 ; 17,0 – 48,0]	0,33		

Valeurs exprimées en moyenne [écart-type ; étendue], médiane (étendue), effectifs (pourcentage) ou odds-ratio [IC<sub>95%</sub>].

Régression logistique multivariée avec une sélection pas à pas descendante au seuil de 10% sur les variables candidates suivantes : diabète, pathologie pulmonaire, antécédent de cancer, score de Charlson, hémopathie lymphoïde, allogreffe, chimiothérapie < 1 mois, inhibiteur d'ABL en cours, obinutuzumab < 1 an, maladie incontrôlée, leucocytes avant l'infection, PNN avant l'infection, lymphocytes avant l'infection, monocytes avant l'infection.

Pour les facteurs prédictifs quantitatifs, l'odds-ratio a été calculé pour une augmentation d'une déviation standard (\*après transformation logarithmique).

Facteurs de risque d'aggravation, chez les patients hospitalisés pour COVID-19

En analyse univariée dans le sous-groupe des 245 patients hospitalisés pour une forme modérée de COVID-19, la CRP, le fibrinogène et la thrombopénie à l'entrée en hospitalisation, ainsi que l'atteinte pulmonaire supérieure à 50% au scanner thoracique étaient associés à un sur-risque d'évolution vers une forme grave.

Après analyse multivariée, l'atteinte parenchymateuse pulmonaire supérieure à 50% au scanner thoracique (OR 7,88, IC<sub>95%</sub> 2,79 – 22,22, p < 0,001) et la CRP élevée à l'entrée en hospitalisation (OR 2,24, IC<sub>95%</sub> 1,54 – 3,26, p < 0,001) étaient associées à un sur-risque d'évolution vers une forme grave (Tableau 10 et Annexe 1).

**Tableau 10 : Facteurs prédictifs d'évolution vers une forme grave de COVID-19, chez les patients hospitalisés pour COVID-19, avec ajustement sur l'âge**

	Analyse univariée			Analyse multivariée	
	Absence de forme grave n = 93	Présence de forme grave n = 152	p	OR [IC95%]	p
Acquisition nosocomiale	7 (7,5)	13 (8,6)	0,78		
Atteinte pulmonaire TDM > 50%	6 (10,7)	51 (53,7)	<b>&lt; 0,001</b>	7,88 [2,79 – 22,22]	<b>&lt; 0,001</b>
CRP à l'entrée (mg/L)	71 (2 – 314)	134 (6 – 448)	<b>&lt; 0,001</b>	2,24* [1,54 – 3,26]	<b>&lt; 0,001</b>
Fibrinogène à l'entrée (g/L)	5,7 [1,8 ; 1,5 – 9,7]	6,6 [1,5 ; 2,4 – 10,1]	<b>0,028</b>		
D-Dimères à l'entrée (µg/mL)	1,0 (0,1 – 21,3)	1,6 (0,3 – 41,3)	0,051		
Hémoglobine à l'entrée			0,23		
< 7 g/dL	2 (2,4)	10 (8,4)	0,087		
[7 g/dL – 10 g/dL[	24 (29,3)	35 (29,4)	0,69		
Leucocytes à l'entrée			0,52		
< 2000/mm <sup>3</sup>	16 (19,8)	16 (13,0)	0,31		
[2000/mm <sup>3</sup> – 4000/mm <sup>3</sup> [	13 (16,0)	23 (18,7)	0,77		
PNN à l'entrée			0,094		
< 500/mm <sup>3</sup>	5 (6,9)	11 (11,0)	0,39		
[500/mm <sup>3</sup> – 1500/mm <sup>3</sup> [	13 (18,1)	7 (7,0)	0,059		
Lymphocytes à l'entrée			0,12		
< 500/mm <sup>3</sup>	33 (46,5)	40 (38,8)	0,56		
[500/mm <sup>3</sup> – 1500/mm <sup>3</sup> [	19 (26,8)	43 (41,7)	0,054		
Plaquettes à l'entrée (G/L)	165 (12 – 602)	126 (5 – 610)	<b>0,036</b>		

Valeurs exprimées en moyenne [écart-type ; étendue], médiane (étendue) ou effectifs (pourcentage).

Régression logistique multivariée avec une sélection pas à pas descendante au seuil de 10% sur les variables candidates suivantes : diabète, chimiothérapie < 1 mois, obinutuzumab < 1 an, hémopathie incontrôlée, atteinte pulmonaire > 50% en TDM, CRP à l'entrée en hospitalisation, PNN à l'entrée en hospitalisation, lymphocytes à l'entrée en hospitalisation, plaquettes à l'entrée en hospitalisation. Pour les facteurs prédictifs quantitatifs, l'odds-ratio a été calculé pour une augmentation d'une déviation standard (\*après transformation logarithmique).

#### IV. DISCUSSION

Notre cohorte comportait 441 patients ayant présenté une infection à SARS-CoV-2 durant l'année 2020, suivis pour une hémopathie maligne dans les 7 centres participants du Nord et du Pas-de-Calais. La majorité des infections (77,1%) a eu lieu lors de la seconde vague épidémique de l'année 2020, c'est-à-dire après le 1<sup>er</sup> septembre.

Les patients atteints d'hémopathie maligne sont sévèrement touchés lors de l'infection à SARS-CoV-2 : plus de la moitié (55,6%) a été hospitalisée, un tiers (35,6%) a présenté une forme grave de COVID-19, et presque un quart (23,1%) est décédé. Ce taux de mortalité est très nettement supérieur au taux de mortalité de 1,8% rapporté sur l'ensemble de la population française (125). Il est, par contre, peu différent de la mortalité hospitalière qui était, par exemple, de 19% lors de la première vague en France (126).

De manière notable, les patients autogreffés n'avaient pas un pronostic plus sévère, et paradoxalement, le taux de mortalité n'était que de 4,2% chez les patients allogreffés. Une explication pourrait être la réduction de la réponse inflammatoire liée aux traitements de ces derniers patients.

Outre la mortalité propre à l'infection, il faut également ajouter la surmortalité des hémopathies, liée, en particulier, aux retards de prise en charge. Dans notre cohorte, 6,6% des patients ont subi une perte de chance significative pour le traitement de leur hémopathie maligne.

Il n'y avait pas plus d'événements thrombo-emboliques dans notre population (2,3%) que dans la population générale (127). Nous retrouvons en revanche une fréquence des coinfections de 11,8%, soit légèrement supérieure à celle rapportée dans la littérature pour la population générale, située entre 6,5 et 8% (128,129).

Il est intéressant de constater la présence d'anticorps anti-SARS-CoV-2 chez la majorité (75%) des patients ayant eu une sérologie. Néanmoins, nous ne disposons pas du taux d'anticorps d'une part, et d'autre part, la sérologie pouvait reposer sur la détection d'anti-nucléocapside, non neutralisants, ou d'anti-protéine *Spike*, neutralisants, selon le moment de prélèvement et le laboratoire concerné. De manière logique, le traitement par anticorps monoclonal ciblant le CD20 datant de moins d'un an était associé à l'absence de séroconversion, rejoignant certaines observations de cas (130,131). On ne dispose malheureusement pas, faute de test diagnostique disponible en routine, d'une évaluation de l'immunité cellulaire anti-SARS-CoV-2.

Concernant les facteurs de risque de forme grave de COVID-19, nous confirmons chez les patients hématologiques l'importance de facteurs de risque de mortalité bien identifiés dans la population générale : l'ECOG et le score de Charlson, la sévérité de l'atteinte pulmonaire radiologique et l'importance de la réaction inflammatoire.

Nous avons aussi identifié des facteurs de risque spécifiques liés à l'hémopathie maligne, comme le statut incontrôlé de l'hémopathie ou le traitement par chimiothérapie datant de moins d'un mois.

Cependant, si certains traitements sont suspectés d'être pourvoyeurs de forme grave de COVID-19, l'évaluation de la balance bénéfique/risque entre le maintien d'un traitement ou son interruption est délicate en hématologie maligne : en effet, un retard ou un arrêt de traitement peut conduire à une perte de chance de guérison, comme pour les lymphomes de haut grade, ou à une perte de la réponse biologique, comme pour la leucémie myéloïde chronique. Avec notre étude, nous ne trouvons pas d'argument fort pour proposer l'interruption des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant ABL, JAK1/2 (ruxolitinib) ou BTK (ibrutinib) chez les patients qui en reçoivent, de manière cohérente avec les recommandations en vigueur (120,132).

En revanche, nous attirons l'attention sur les 7 patients en cours de traitement par venetoclax, qui ont tous présenté une forme grave de COVID-19, bien que le faible nombre d'observations ne permette pas une conclusion statistiquement significative. Une étude récente rapporte également un taux très élevé de formes graves (50%) chez des patients recevant du venetoclax dans le cadre du traitement d'une leucémie lymphoïde chronique (133), malgré un biais de confusion lié au fait qu'il est

systématiquement donné en association avec un anticorps monoclonal anti-CD20 dans cette indication.

Les anticorps monoclonaux anti-CD20 sont largement utilisés en hématologie comme dans d'autres disciplines, et sont considérés comme un facteur de risque de gravité de l'infection à SARS-CoV-2 (134,135). Nous n'avons pas mis en évidence un surrisque associé à la molécule la plus utilisée, le rituximab, peut-être par manque de puissance en raison d'un effectif insuffisant. En revanche, malgré un faible nombre d'observations (n = 12), l'obinutuzumab apparaît comme significativement associé à un risque de forme grave en analyse multivariée. L'obinutuzumab possède une plus forte affinité pour le CD20 que le rituximab, provoquant une déplétion lymphocytaire B plus importante et une hypogammaglobulinémie plus profonde. Une étude actuellement sous presse conforte ces résultats en montrant que le traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 pour un lymphome non hodgkinien majore le risque de forme prolongée de COVID-19 et de décès (136). Cela concorde également avec les observations de patients porteurs d'agammaglobulinémie de Bruton, fréquemment atteints de formes graves mais surtout prolongées de COVID-19 (137–141).

En miroir, il y a des éléments en faveur de l'efficacité du plasma issu de patients convalescents pour le traitement du COVID-19, chez les patients immunodéprimés ou atteints d'hémopathie maligne, et notamment dans le cadre de lymphopénie B sévère post-traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 (142–149). De même, ce traitement semble particulièrement profitable aux patients atteints d'hypo- ou d'agammaglobulinémie (137–139,150,151). Cette efficacité reflète le succès du transfert passif d'anticorps spécifiques, notamment d'IgG neutralisants anti-*Spike*, détectables chez le receveur dès le lendemain de la perfusion du plasma (150). Cela renforce l'importance de l'immunité humorale et des anticorps neutralisants dans le contrôle de cette infection.

Une inquiétude existe cependant quant à la possibilité de favoriser, avec le plasma de donneurs convalescents, l'émergence de variants du SARS-CoV-2 porteurs de mutations de la protéine *Spike* (152), conférant une résistance aux anticorps neutralisants. Ce phénomène a été observé *in vitro* (153) et *in vivo* (154), et peut être particulièrement craint pour les individus immunodéprimés, chez qui la charge virale



est plus importante. L'impact réel du traitement par plasma de convalescents sur l'écologie des souches de SARS-CoV-2, mis en balance avec son efficacité à l'échelle individuelle, reste à évaluer (152).

La physiopathologie du SDRA secondaire à l'infection à SARS-CoV-2 est complexe, mettant en scène l'épithélium pulmonaire, la production excessive de cytokines pro-inflammatoires –notamment IL-6, TNF- $\alpha$  et IFN- $\gamma$ , la dysrégulation de la réponse T, et le recrutement de monocytes, macrophages et PNN pro-inflammatoires dans les alvéoles pulmonaires. La gravité du COVID-19 sur terrain de lymphopénie B profonde pose la question du rôle des lymphocytes B et de leur interaction avec les autres effecteurs de l'immunité adaptative dans la genèse de l'orage cytokinique (155).

Avec plus de 4 millions d'habitants, les départements du Nord et du Pas-de-Calais sont densément peuplés, et ont été très fortement touchés au cours des deux vagues épidémiques de l'année 2020 (124). L'analyse des données issues de ces départements apporte donc un éclairage intéressant, « en vie réelle », au sein de l'expérience française.

Notre étude comporte plusieurs limites.

Tout d'abord, elle est rétrospective, avec un recueil de données parfois incomplet et pouvant différer entre les centres. Néanmoins, nous avons très peu de données manquantes, particulièrement concernant la gravité et le devenir des patients.

Il existe ensuite un risque de biais lié à la sélection incomplète de certains patients au sein de la population source. On peut craindre dans notre cohorte la sur-représentation des patients atteints de forme grave de l'infection, pour deux raisons : premièrement, l'absence de test diagnostique RT-PCR des patients atteints d'une forme bénigne de COVID-19 durant la 1<sup>ère</sup> vague épidémique ; et deuxièmement, le fait que les patients atteints des formes les plus graves de COVID-19 (hospitalisés, *a fortiori* en réanimation, ou décédés) sont plus rapidement portés à la connaissance et « marquent » plus les cliniciens, ce qui a pu créer un biais de mémorisation dans l'interrogatoire rétrospectif des cliniciens.

Cependant, le mode de recrutement multimodal croisant plusieurs sources d'information est l'une des forces de notre étude, car il a permis d'optimiser l'exhaustivité de la cohorte et donc de minimiser ce biais autant que possible. D'ailleurs, le taux de mortalité retrouvé dans notre étude est parmi les taux de mortalité les plus bas rapportés dans la littérature (Tableau 2).

Par ailleurs, à cause de l'absence de dépistage systématique en hématologie, et ne connaissant pas la file active entière des patients en cours de suivi, nous ne pouvons pas estimer l'incidence de COVID-19 parmi nos patients. Notre étude porte donc principalement sur les patients présentant une infection à SARS-CoV-2 symptomatique : le taux de patients asymptomatiques était de 10,9% dans notre cohorte. La proportion de patients asymptomatiques est cependant très difficile à évaluer en population générale : la dernière méta-analyse rapporte un taux de 8,4% de patients asymptomatiques (156), quand d'autres études en population générale rapportent des taux allant jusqu'à 42,5% (157).

Enfin, notre cohorte n'est pas assez importante pour espérer obtenir des résultats détaillés par pathologie, par stade ou par traitement spécifique. Elle a cependant permis de soulever deux alertes, l'une significative, l'autre pas, sur deux traitements, l'obinutuzumab et le venetoclax.

Il est difficile de renoncer à utiliser ces molécules tant elles occupent une place majeure dans le traitement des hémopathies lymphoïdes à cellules B. Néanmoins, dans certaines indications comme la leucémie lymphoïde chronique, le lymphome à cellules du manteau et la maladie de Waldenström, on pourrait discuter, durant cette période épidémique et au regard de nos données, de privilégier lorsque c'est possible un traitement par ibrutinib, plutôt qu'un schéma à base d'anticorps monoclonal anti-CD20 associé à la chimiothérapie ou au venetoclax.

En conclusion, les patients atteints d'hémopathie maligne méritent une vigilance accrue vis-à-vis de l'infection à SARS-CoV-2. Cela apparaît d'autant plus important que leur réponse vaccinale est probablement médiocre. On ne dispose que de peu de

données, car les individus immunodéprimés étaient exclus des essais vaccinaux. Chez les patients traités par immunosuppresseurs après une transplantation d'organe solide, le taux de séroconversion varie entre 6,2% et 17,4% après une injection de vaccin à ARN messager (158–160). Dans le cas des patients atteints d'hémopathie maligne, une étude rapporte 53,7% de séroconversion après une injection (161). Pour les hémopathies lymphoïdes, le résultat est encore plus médiocre : chez les patients atteints de myélome, le taux de séroconversion est de 25,0% après une injection (162), chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, ce taux est de 23,1% après une injection, et de 39,5% à 52% après deux injections (161,163,164). Sans surprise, le taux de réponse vaccinale est effondré chez les patients traités par inhibiteurs de BTK ou anticorps monoclonaux anti-CD20 (163,164).

## V. BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Disponible sur: <https://covid19.who.int/>
2. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 27 mars 2020;12(4):372.
3. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. *BMJ*. 10 mars 2021;n436.
4. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Diaz-Ordaz K, Williamson E, Harrison EM, et al. Living risk prediction algorithm (QCOVID) for risk of hospital admission and mortality from coronavirus 19 in adults: national derivation and validation cohort study. *BMJ*. 20 oct 2020;m3731.
5. Haut Conseil de la santé publique. Avis du 29 octobre 2020 relatif à l'actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave de Covid-19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=942>.
6. Scully EP, Haverfield J, Ursin RL, Tannenbaum C, Klein SL. Considering how biological sex impacts immune responses and COVID-19 outcomes. *Nat Rev Immunol*. juill 2020;20(7):442-7.
7. Yale IMPACT Research Team, Takahashi T, Ellingson MK, Wong P, Israelow B, Lucas C, et al. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*. 10 déc 2020;588(7837):315-20.
8. Li J, Wang X, Chen J, Cai Y, Deng A, Yang M. Association between ABO blood groups and risk of SARS-CoV-2 pneumonia. *Br J Haematol*. juill 2020;190(1):24-7.
9. Liu N, Zhang T, Ma L, Zhang H, Wang H, Wei W, et al. The impact of ABO blood group on COVID-19 infection risk and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Blood Reviews*. déc 2020;100785.
10. Goel R, Bloch EM, Pirenne F, Al-Riyami AZ, Crowe E, Dau L, et al. ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 working group. *Vox Sang*. 12 févr 2021;vox.13076.
11. Hoiland RL, Fergusson NA, Mitra AR, Griesdale DEG, Devine DV, Stukas S, et al. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. *Blood Advances*. 27 oct 2020;4(20):4981-9.
12. The Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 15 oct 2020;383(16):1522-34.

13. Gérard C, Maggipinto G, Minon J. COVID-19 and ABO blood group: another viewpoint. *Br J Haematol* [Internet]. juill 2020 [cité 3 avr 2021];190(2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16884>
14. Breiman A, Ruvën-Clouet N, Le Pendu J. Harnessing the natural anti-glycan immune response to limit the transmission of enveloped viruses such as SARS-CoV-2. Coyne CB, éditeur. *PLoS Pathog*. 21 mai 2020;16(5):e1008556.
15. Pairo-Castineira E. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19. :26.
16. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics*. déc 2020;14(1):40.
17. Lazzeroni D. Simultaneous COVID-19 in Homozygous Twins [Internet]. *Ann Intern Med*.; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7756243/pdf/aim-olf-L201207.pdf>
18. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-COV-2, 12/05/21. :14.
19. Analyse de risque liée aux variants émergents de SARS-COV-2, 08/04/21. :8.
20. CMMID COVID-19 Working Group, Davies NG, Jarvis CI, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* [Internet]. 15 mars 2021 [cité 24 avr 2021]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41586-021-03426-1>
21. Funk T, Pharris A, Spiteri G, Bundle N, Melidou A, Carr M, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 variants of concern B.1.1.7, B.1.351 or P.1: data from seven EU/EEA countries, weeks 38/2020 to 10/2021. *Eurosurveillance* [Internet]. 22 avr 2021 [cité 29 avr 2021];26(16). Disponible sur: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.16.2100348>
22. Challen R, Brooks-Pollock E, Read JM, Dyson L, Tsaneva-Atanasova K, Danon L. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ*. 9 mars 2021;n579.
23. Villoutreix BO, Calvez V, Marcelin A-G, Khatib A-M. In Silico Investigation of the New UK (B.1.1.7) and South African (501Y.V2) SARS-CoV-2 Variants with a Focus at the ACE2–Spike RBD Interface. *IJMS*. 8 févr 2021;22(4):1695.
24. Ramanathan M, Ferguson ID, Miao W, Khavari PA. SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 Spike variants bind human ACE2 with increased affinity [Internet]. *Pathology*; 2021 févr [cité 29 avr 2021]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.22.432359>
25. Guallar MP, Meiriño R, Donat-Vargas C, Corral O, Juvé N, Soriano V. Inoculum at the time of SARS-CoV-2 exposure and risk of disease severity. *International Journal of Infectious Diseases*. août 2020;97:290-2.

26. Spinelli MA, Glidden DV, Gennatas ED, Bielecki M, Beyrer C, Rutherford G, et al. Importance of non-pharmaceutical interventions in lowering the viral inoculum to reduce susceptibility to infection by SARS-CoV-2 and potentially disease severity. *The Lancet Infectious Diseases*. févr 2021;S1473309920309828.
27. Marks M, Millat-Martinez P, Ouchi D, Tebé C, Ballana E, Bassat Q, et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: a cohort study. *2021;21:9*.
28. Bielecki M, Züst R, Siegrist D, Meyerhofer D, Cramer AG, Stanga ZG, et al. Social distancing alters the clinical course of COVID-19 in young adults: A comparative cohort study. :24.
29. Gandhi M, Beyrer C, Goosby E. Masks Do More Than Protect Others During COVID-19: Reducing the Inoculum of SARS-CoV-2 to Protect the Wearer. *J GEN INTERN MED*. oct 2020;35(10):3063-6.
30. Gandhi M, Rutherford GW. Facial Masking for Covid-19 — Potential for “Variolation” as We Await a Vaccine. *N Engl J Med*. 29 oct 2020;383(18):e101.
31. Cui Y, Zhang Z-F, Froines J, Zhao J, Wang H, Yu S-Z, et al. Air pollution and case fatality of SARS in the People’s Republic of China: an ecologic study. *Environ Health*. déc 2003;2(1):15.
32. Pansini R. Initial evidence of higher morbidity and mortality due to SARS-CoV-2 in regions with lower air quality. :17.
33. Fattorini D, Regoli F. Role of the chronic air pollution levels in the Covid-19 outbreak risk in Italy. *Environmental Pollution*. 2020;6.
34. Wu X, Nethery RC, Sabath MB, Braun D, Dominici F. Air pollution and COVID-19 mortality in the United States: Strengths and limitations of an ecological regression analysis. *Sci Adv*. nov 2020;6(45):eabd4049.
35. Yao Y, Pan J, Liu Z, Med B, Meng X, Wang W, et al. Temporal Association Between Particulate Matter Pollution and Case Fatality Rate of COVID-19 in Wuhan, China. :13.
36. Cole MA. Air Pollution Exposure and Covid-19 in Dutch Municipalities. :30.
37. Traffic-derived particulate matter and angiotensin-converting enzyme 2 expression in human airway epithelial cells. :19.
38. Frontera A, Cianfanelli L, Vlachos K, Landoni G, Cremona G. Severe air pollution links to higher mortality in COVID-19 patients: The “double-hit” hypothesis. *Journal of Infection*. 2020;6.
39. Brandt EB, Beck AF, Mersha TB. Air pollution, racial disparities, and COVID-19 mortality. :4.

40. Pujadas E, Chaudhry F, McBride R, Richter F, Zhao S, Wajnberg A, et al. SARS-CoV-2 viral load predicts COVID-19 mortality. *The Lancet Respiratory Medicine*. sept 2020;8(9):e70.
41. The Massachusetts Consortium for Pathogen Readiness, Fajnzyblber J, Regan J, Coxen K, Corry H, Wong C, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun*. déc 2020;11(1):5493.
42. Magleby R, Westblade LF, Trzebucki A, Simon MS, Rajan M, Park J, et al. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Viral Load on Risk of Intubation and Mortality Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019. *Clinical Infectious Diseases*. 30 juin 2020;ciaa851.
43. Westblade LF, Brar G, Pinheiro LC, Paidoussis D, Rajan M, Martin P, et al. SARS-CoV-2 Viral Load Predicts Mortality in Patients with and without Cancer Who Are Hospitalized with COVID-19. *Cancer Cell*. nov 2020;38(5):661-671.e2.
44. Zhang JJY, Lee KS, Ang LW, Leo YS, Young BE. Risk Factors for Severe Disease and Efficacy of Treatment in Patients Infected With COVID-19: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 19 nov 2020;71(16):2199-206.
45. Ruch Y, Kaeuffer C, Ohana M, Labani A, Fabacher T, Bilbault P, et al. CT lung lesions as predictors of early death or ICU admission in COVID-19 patients. *Clinical Microbiology and Infection*. oct 2020;26(10):1417.e5-1417.e8.
46. Liu F, Zhang Q, Huang C, Shi C, Wang L, Shi N, et al. CT quantification of pneumonia lesions in early days predicts progression to severe illness in a cohort of COVID-19 patients. *Theranostics*. 2020;10(12):5613-22.
47. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev saúde pública*. 10 juill 2020;54:60.
48. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *Lazzeri C, éditeur. PLoS ONE*. 17 nov 2020;15(11):e0241955.
49. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol*. mars 2021;93(3):1449-58.
50. Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE, Martínez-Fernández JR, Crespo M, Gayoso J, et al. COVID-19 in transplant recipients: The Spanish experience. *Am J Transplant*. 10 nov 2020;ajt.16369.
51. Belsky JA, Tullius BP, Lamb MG, Sayegh R, Stanek JR, Auletta JJ. COVID-19 in immunocompromised patients: A systematic review of cancer, hematopoietic cell and solid organ transplant patients. *Journal of Infection*. mars 2021;82(3):329-38.

52. GECOVID study group, Vena A, Taramasso L, Di Biagio A, Mikulska M, Dentone C, et al. Prevalence and Clinical Significance of Persistent Viral Shedding in Hospitalized Adult Patients with SARS-CoV-2 Infection: A Prospective Observational Study. *Infect Dis Ther.* mars 2021;10(1):387-98.
53. Raja MA, Mendoza MA, Villavicencio A, Anjan S, Reynolds JM, Kittipibul V, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis of current literature. *Transplantation Reviews.* janv 2021;35(1):100588.
54. Manansala M, Baughman R, Novak R, Judson M, Sweiss N. Management of immunosuppressants in the era of coronavirus disease-2019. *Current Opinion in Pulmonary Medicine.* mai 2021;27(3):176-83.
55. Scribano ML. Why Do Immunosuppressed Patients with Inflammatory Bowel Disease Not Seem to Be at a Higher Risk of COVID-19? *Dig Dis Sci [Internet].* 19 oct 2020 [cité 2 mai 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-020-06624-5>
56. Lamure S, Duléry R, Di Blasi R, Chauchet A, Laureana C, Deau-Fischer B, et al. Determinants of outcome in Covid-19 hospitalized patients with lymphoma: A retrospective multicentric cohort study. *EClinicalMedicine.* oct 2020;27:100549.
57. Regalado-Artamendi I, Jiménez-Ubieto A, Hernández-Rivas JÁ, Navarro B, Núñez L, Alaez C, et al. Risk Factors and Mortality of COVID-19 in Patients With Lymphoma: A Multicenter Study. *HemaSphere.* mars 2021;5(3):e538.
58. Scarfò L. COVID-19 severity and mortality in patients with chronic lymphocytic leukemia: a joint study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, and CLL Campus. . :10.
59. Mato AR, Roeker LE, Lamanna N, Allan JN, Leslie L, Pagel JM, et al. Outcomes of COVID-19 in patients with CLL: a multicenter international experience. *Blood.* 3 sept 2020;136(10):1134-43.
60. Singh S, Singh J, Paul D, Jain K. Treatment of Acute Leukemia During COVID-19: Focused Review of Evidence. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia.* janv 2021;S2152265021000045.
61. Breccia M. COVID-19 in Philadelphia-negative myeloproliferative disorders: a GIMEMA survey. :2.
62. Barbui T, Vannucchi AM, Alvarez-Larran A, Iurlo A, Masciulli A, Carobbio A, et al. High mortality rate in COVID-19 patients with myeloproliferative neoplasms after abrupt withdrawal of ruxolitinib. *Leukemia.* févr 2021;35(2):485-93.
63. Salisbury RA, Curto-Garcia N, O'Sullivan J, Chen F, Polzella P, Godfrey AL, et al. Results of a national UK physician reported survey of COVID-19 infection in patients with a myeloproliferative neoplasm. *Leukemia [Internet].* 12 févr 2021 [cité 23 avr 2021]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41375-021-01143-2>



64. Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum C, Patel D, Smith E, Korde N, et al. COVID-19 infections and outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers [Internet]. *Hematology*; 2020 juin [cité 21 avr 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.09.20126516>
65. Chari A. Clinical Features Associated with COVID-19 Outcome in MM: First Results from International Myeloma Society Dataset. :20.
66. Cook G, John Ashcroft A, Pratt G, Popat R, Ramasamy K, Kaiser M, et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with multiple myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. *Br J Haematol* [Internet]. juill 2020 [cité 21 avr 2021];190(2). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16874>
67. Wang B, Van Oekelen O, Mouhieddine TH, Del Valle DM, Richter J, Cho HJ, et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. *J Hematol Oncol*. déc 2020;13(1):94.
68. Martínez-López J, Mateos M-V, Encinas C, Sureda A, Hernández-Rivas JÁ, Lopez de la Guía A, et al. Multiple myeloma and SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics and prognostic factors of inpatient mortality. *Blood Cancer J*. oct 2020;10(10):103.
69. Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. *The Lancet Haematology*. oct 2020;7(10):e737-45.
70. Infectious Complications Subcommittee of the Spanish Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cell Therapy Group (GETH), Piñana JL, Martino R, García-García I, Parody R, Morales MD, et al. Risk factors and outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Exp Hematol Oncol*. déc 2020;9(1):21.
71. García-Suárez\* J, Cruz\* J de la, Cedillo Á, Llamas P, Duarte R, Jiménez-Yuste V, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study [Internet]. In Review; 2020 sept [cité 15 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.researchsquare.com/article/rs-69133/v1>
72. Lee LYW, Cazier J-B, Starkey T, Briggs SEW, Arnold R, Bisht V, et al. COVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patient demographics: a prospective cohort study. 2020;21:8.
73. Wood WA, Neuberg DS, Thompson JC, Tallman MS, Sekeres MA, Sehn LH, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a report from the ASH Research Collaborative Data Hub. *Blood Advances*. 8 déc 2020;4(23):5966-75.

74. Yigenoglu TN, Ata N, Altuntas F, Bascı S, Dal MS, Korkmaz S, et al. The outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancy. *J Med Virol*. févr 2021;93(2):1099-104.
75. Borah P, Mirgh S, Sharma SK, Bansal S, Dixit A, Dolai TK, et al. Effect of age, comorbidity and remission status on outcome of COVID-19 in patients with hematological malignancies. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. mars 2021;87:102525.
76. Cattaneo C, Daffini R, Pagani C, Salvetti M, Mancini V, Borlenghi E, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality in hematologic patients affected by COVID-19. *Cancer*. déc 2020;126(23):5069-76.
77. ASH Registry Offers Insights on COVID-19 in Patients with Hematologic Malignancies. :2.
78. Wang Q, Berger NA, Xu R. When hematologic malignancies meet COVID-19 in the United States: Infections, death and disparities. *Blood Reviews*. nov 2020;100775.
79. Vijenthira A, Gong IY, Fox TA, Booth S, Cook G, Fattizzo B, et al. Outcomes of patients with hematologic malignancies and COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 3377 patients. *Blood*. 17 déc 2020;136(25):2881-92.
80. Malek AE, Adachi JA, Mulanovich VE, Sassine J, Raad II, McConn K, et al. Immune reconstitution and severity of COVID-19 among hematopoietic cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis [Internet]*. 3 avr 2021 [cité 29 avr 2021]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13606>
81. Xhaard A, Xhaard C, D'Aveni M, Salvator H, Chabi M, Berceanu A, et al. Risk factors for a severe form of COVID-19 after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire (SFGM-TC) multicentre cohort study. *Br J Haematol [Internet]*. mars 2021 [cité 28 mars 2021];192(5). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17260>
82. Shah GL, DeWolf S, Lee YJ, Tamari R, Dahi PB, Lavery JA, et al. Favorable outcomes of COVID-19 in recipients of hematopoietic cell transplantation. *Journal of Clinical Investigation*. 16 nov 2020;130(12):6656-67.
83. Sharma A, Bhatt NS, St Martin A, Abid MB, Bloomquist J, Chemaly RF, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in haematopoietic stem-cell transplantation recipients: an observational cohort study. *The Lancet Haematology*. mars 2021;8(3):e185-93.
84. Varma A, Kosuri S, Ustun C, Ibrahim U, Moreira J, Bishop MR, et al. COVID-19 infection in hematopoietic cell transplantation: age, time from transplant and steroids matter. *Leukemia*. oct 2020;34(10):2809-12.
85. On Behalf of Turkish Ministry of Health, Hematology Scientific Working Group, Altuntas F, Ata N, Yigenoglu TN, Bascı S, Dal MS, et al. COVID-19 in

- hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* avr 2021;56(4):952-5.
86. Pirola CJ, Sookoian S. Estimation of Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS)-Inhibitor effect on COVID-19 outcome: A Meta-analysis. *Journal of Infection.* août 2020;81(2):276-81.
  87. Zhang G, Wu Y, Xu R, Du X. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on disease severity and mortality in patients with COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol.* avr 2021;93(4):2287-300.
  88. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* juill 2020;79(7):859-66.
  89. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 6 oct 2020;324(13):1330.
  90. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 25 févr 2021;384(8):693-704.
  91. National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines.
  92. Brissot E, Labopin M, Baron F, Bazarbachi A, Bug G, Ciceri F, et al. Management of patients with acute leukemia during the COVID-19 outbreak: practical guidelines from the acute leukemia working party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* mars 2021;56(3):532-5.
  93. Dreyling M, Aurer I, Federico M, Jerkeman M, Kersten MJ, Linton K, et al. EHA/ESMO Clinical Practice Guidelines for the Management of Malignant Lymphoma: Recommendations for the Second Phase of the COVID-19 Pandemic. *HemaSphere.* févr 2021;5(2):e529.
  94. Terpos E, Engelhardt M, Cook G, Gay F, Mateos M-V, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Management of patients with multiple myeloma in the era of COVID-19 pandemic: a consensus paper from the European Myeloma Network (EMN). *Leukemia.* août 2020;34(8):2000-11.
  95. Treon SP, Castillo JJ, Skarbnik AP, Soumerai JD, Ghobrial IM, Guerrero ML, et al. The BTK inhibitor ibrutinib may protect against pulmonary injury in COVID-19-infected patients. :5.
  96. Thibaud S, Tremblay D, Bhalla S, Zimmerman B, Sigel K, Gabilove J. Protective role of Bruton tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic lymphocytic leukaemia and COVID-19. *Br J Haematol [Internet].* juill 2020 [cité 21

avr 2021];190(2). Disponible sur:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bjh.16863>

97. Florence JM, Krupa A, Booshehri LM, Davis SA, Matthay MA, Kurdowska AK. Inhibiting Bruton's tyrosine kinase rescues mice from lethal influenza-induced acute lung injury. :7.
98. Chong EA, Roeker LE, Shadman M, Davids MS, Schuster SJ, Mato AR. BTK inhibitors in cancer patients with COVID19: "The winner will be the one who controls that chaos" (Napoleon Bonaparte). 2021;5.
99. McGee MC, August A, Huang W. BTK/ITK dual inhibitors: Modulating immunopathology and lymphopenia for COVID-19 therapy. *J Leukoc Biol.* janv 2021;109(1):49-53.
100. Dubovsky JA, Beckwith KA, Natarajan G, Woyach JA, Jaglowski S, Zhong Y, et al. Ibrutinib is an irreversible molecular inhibitor of ITK driving a Th1-selective pressure in T lymphocytes. 2013;122(15):12.
101. Fiorcari S, Atene CG, Maffei R, Debbia G, Potenza L, Luppi M, et al. Ibrutinib interferes with innate immunity in chronic lymphocytic leukemia patients during COVID-19 infection. *haematol* [Internet]. 11 mars 2021 [cité 21 avr 2021]; Disponible sur: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2020.277392>
102. Roschewski M, Lionakis MS, Sharman JP, Roswarski J, Goy A, Andrew M, et al. Inhibition of Bruton tyrosine kinase in patients with severe. 2020;18.
103. ClinicalTrial.gov. Study of Oral Ibrutinib Capsules to Assess Respiratory Failure in Adult Participants With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and Pulmonary Injury (iNSPIRE) [Internet]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04375397>
104. ClinicalTrial.gov. Acalabrutinib Study With Best Supportive Care Versus Best Supportive Care in Subjects Hospitalized With COVID-19. (CALAVI) [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346199>
105. ClinicalTrial.gov. Covid-19 Infection and Pulmonary Distress Treatment With Zanubrutinib in Hospitalized Participants [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382586>
106. Abruzzese E, Luciano L, D'Agostino F, Trawinska MM, Pane F, De Fabritiis P. SARS-CoV-2 (COVID-19) and Chronic Myeloid Leukemia (CML): a case report and review of ABL kinase involvement in viral infection: CML and COVID-19. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 27 avr 2020;12(1):e2020031.
107. Bernal-Bello D, Jaenes-Barrios B, Morales-Ortega A, Ruiz-Giardin JM, García-Bermúdez V, Frutos-Pérez B, et al. Imatinib might constitute a treatment option for lung involvement in COVID-19. *Autoimmunity Reviews.* juill 2020;19(7):102565.
108. Morales-Ortega A, Rivas-Prado L, Frutos-Pérez B, Jaenes-Barrios B, Farfán-Sedano AI, García-Parra CJ, et al. Early clinical experience with imatinib in

COVID-19: Searching for a dual effect. *Journal of Infection*. févr 2021;S0163445321000517.

109. EU Clinical Trials Register. COUNTER-COVID - Oral imatinib to prevent pulmonary vascular leak in Covid19 – a randomized, double --blind, placebo controlled, clinical trial in patients with severe Covid19 disease [Internet]. Disponible sur: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-001236-10/NL>
110. ClinicalTrial.gov. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial on the Safety and Efficacy of Imatinib for Hospitalized Adults With COVID-19 [Internet]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04394416>
111. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, Tomashek KM, Wolfe CR, Ghazaryan V, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 4 mars 2021;384(9):795-807.
112. Kamaz B. COVID-19 and myeloproliferative neoplasms: some considerations. :3.
113. Ruben M. COVID-19 and Myeloproliferative Neoplasms - ASH 2021 [Internet]. Disponible sur: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-myeloproliferative-neoplasms>
114. Nawar T, Morjaria S, Kaltsas A, Patel D, Perez-Johnston R, Daniyan AF, et al. Granulocyte-colony stimulating factor in COVID -19: Is it stimulating more than just the bone marrow? *Am J Hematol* [Internet]. août 2020 [cité 2 mai 2021];95(8). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25870>
115. Yerushalmi R, Sagi M, Goldvaser H, Daliot J, Mutai R, Krause I. COVID-19 in a patient receiving adjuvant breast cancer chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) support: A case report. *Mol Clin Oncol*. 8 avr 2021;14(6):117.
116. Taha M, Sharma A, Soubani A. Clinical deterioration during neutropenia recovery after G-CSF therapy in patient with COVID-19. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2020;31:101231.
117. Mertens J, Laghrib Y, Kenyon C. A Case of Steroid-Responsive, COVID-19 Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome Following the Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Open Forum Infectious Diseases*. 1 août 2020;7(8):ofaa326.
118. Morjaria S. The Effect of Neutropenia and Filgrastim (G-CSF) in Cancer Patients With COVID-19 Infection [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7430626/>
119. Malek AE. Time to revisit the use of G-CSF after allogeneic haematopoietic cell transplantation in COVID-19 era? *Br J Cancer*. 30 mars 2021;124(7):1183-1183.

120. Zeidan AM, Boddu PC, Patnaik MM, Bewersdorf JP, Stahl M, Rampal RK, et al. Special considerations in the management of adult patients with acute leukaemias and myeloid neoplasms in the COVID-19 era: recommendations from a panel of international experts. *The Lancet Haematology*. août 2020;7(8):e601-12.
121. Moss DL, Rappaport J. The good, the bad and the ugly: G-CSF, ageing and neutrophils—Implications for severe COVID-19. *J Leukoc Biol*. 18 avr 2021;JLB.3CE0121-002R.
122. Temesgen Z, Assi M, Shweta FNU, Vergidis P, Rizza SA, Bauer PR, et al. GM-CSF Neutralization With Lenzilumab in Severe COVID-19 Pneumonia. *Mayo Clinic Proceedings*. nov 2020;95(11):2382-94.
123. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, Della-Torre E, Angelillo P, Tomelleri A, et al. GM-CSF blockade with mavrilimumab in severe COVID-19 pneumonia and systemic hyperinflammation: a single-centre, prospective cohort study. *The Lancet Rheumatology*. août 2020;2(8):e465-73.
124. Buuren S van, Groothuis-Oudshoorn K. **mice** : Multivariate Imputation by Chained Equations in *R*. *J Stat Soft [Internet]*. 2011 [cité 20 mai 2021];45(3). Disponible sur: <http://www.jstatsoft.org/v45/i03/>
125. Santé Publique France. Coronavirus : chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde>
126. Golberg E (DREES/DIRECTION). Parcours hospitalier des patients atteints de la Covid-19 lors de la première vague de l'épidémie. 2020;39.
127. Wu T, Zuo Z, Yang D, Luo X, Jiang L, Xia Z, et al. Venous thromboembolic events in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*. 26 févr 2021;50(2):284-93.
128. Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and Fungal Coinfection in Individuals With Coronavirus: A Rapid Review To Support COVID-19 Antimicrobial Prescribing. *Clinical Infectious Diseases*. 2 mai 2020;ciaa530.
129. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. déc 2020;26(12):1622-9.
130. Bose G, Galetta K. Reactivation of SARS-CoV-2 after Rituximab in a Patient with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. juill 2021;52:102922.
131. Yasuda H, Tsukune Y, Watanabe N, Sugimoto K, Uchimura A, Tateyama M, et al. Persistent COVID-19 Pneumonia and Failure to Develop Anti-SARS-CoV-2

Antibodies During Rituximab Maintenance Therapy for Follicular Lymphoma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*. nov 2020;20(11):774-6.

132. Percival M-EM, Lynch RC, Halpern AB, Shadman M, Cassaday RD, Ujjani C, et al. Considerations for Managing Patients With Hematologic Malignancy During the COVID-19 Pandemic: The Seattle Strategy. *JCO Oncology Practice*. sept 2020;16(9):571-8.
133. Fürstenau M, Langerbeins P, De Silva N, Fink AM, Robrecht S, von Tresckow J, et al. COVID-19 among fit patients with CLL treated with venetoclax-based combinations. *Leukemia*. août 2020;34(8):2225-9.
134. Avouac J, Drumez E, Hachulla E, Seror R, Georgin-Lavialle S, El Mahou S, et al. COVID-19 outcomes in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases treated with rituximab: a cohort study. *The Lancet Rheumatology*. mars 2021;S266599132100059X.
135. Langer-Gould A, Smith JB, Li BH, the KPSC MS Specialist Group, Beaver BE, Brara SM, et al. Multiple sclerosis, rituximab, and COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. avr 2021;8(4):938-43.
136. Duléry R. Prolonged in-hospital stay and higher mortality after Covid-19 among patients with non-Hodgkin lymphoma treated with B-cell depleting immunotherapy [Internet]. *American Journal of Hematology*; 2021. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33909916/>
137. Mira E, Yarce OA, Ortega C, Fernández S, Pascual NM, Gómez C, et al. Rapid recovery of a SARS-CoV-2–infected X-linked agammaglobulinemia patient after infusion of COVID-19 convalescent plasma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. sept 2020;8(8):2793-5.
138. Hovey JG, Tolbert D, Howell D. Burton’s Agammaglobulinemia and COVID-19. *Cureus* [Internet]. 25 nov 2020 [cité 23 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/40472-burtons-agammaglobulinemia-and-covid-19>
139. Jin H, Reed JC, Liu STH, Ho H, Lopes JP, Ramsey NB, et al. Three patients with X-linked agammaglobulinemia hospitalized for COVID-19 improved with convalescent plasma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. nov 2020;8(10):3594-3596.e3.
140. Loh SY, Bassett J, Hoodless EJ, Walshaw M. Possible COVID-19 reinfection in a patient with X-linked agammaglobulinaemia. *BMJ Case Rep*. mars 2021;14(3):e240765.
141. Guetl K, Loubes J-M, Mansuy J-M, Izopet J. SARS-CoV-2 positive virus culture 7 weeks after onset of COVID-19 in an immunocompromised patient suffering from X chromosome-linked agammaglobulinemia. *Journal of Infection*. mars 2021;82(3):414-51.

142. Hueso T, Pouderoux C, Péré H, Beaumont A-L, Raillon L-A, Ader F, et al. Convalescent plasma therapy for B-cell-depleted patients with protracted COVID-19. *Blood*. 12 nov 2020;136(20):2290-5.
143. Rodionov RN, Biener A, Spieth P, Achleitner M, Hölig K, Aringer M, et al. Potential benefit of convalescent plasma transfusions in immunocompromised patients with COVID-19. *The Lancet Microbe*. avr 2021;2(4):e138.
144. Ferrari S, Caprioli C, Weber A, Rambaldi A, Lussana F. Convalescent hyperimmune plasma for chemo-immunotherapy induced immunodeficiency in COVID-19 patients with hematological malignancies. *Leukemia & Lymphoma*. 18 janv 2021;1-9.
145. Biernat MM, Kolasińska A, Kwiatkowski J, Urbaniak-Kujda D, Biernat P, Janocha-Litwin J, et al. Early Administration of Convalescent Plasma Improves Survival in Patients with Hematological Malignancies and COVID-19. *Viruses*. 8 mars 2021;13(3):436.
146. Kenig A, Ishay Y, Kharouf F, Rubin L. Treatment of B-cell depleted COVID-19 patients with convalescent plasma and plasma-based products. *Clinical Immunology*. juin 2021;227:108723.
147. McKemey E, Shields AM, Faustini SE, Hill HJ, Barnskaya A, Stamataki Z, et al. Resolution of Persistent COVID-19 After Convalescent Plasma in a Patient with B Cell Aplasia. *J Clin Immunol* [Internet]. 20 févr 2021 [cité 23 mai 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-021-00996-7>
148. Malsy J, Veletzky L, Heide J, Hennigs A, Gil-Ibanez I, Stein A, et al. Sustained response after remdesivir and convalescent plasma therapy in a B-cell depleted patient with protracted COVID-19. :11.
149. Ormazabal Vélez I, Induráin Bermejo J, Espinoza Pérez J, Imaz Aguayo L, Delgado Ruiz M, García-Erce JA. Two patients with rituximab associated low gammaglobulin levels and relapsed covid-19 infections treated with convalescent plasma. *Transfusion and Apheresis Science*. févr 2021;103104.
150. Luetkens T, Metcalf R, Planelles V, Zheng Y, Larragoite ET, Spivak ES, et al. Successful transfer of anti-SARS-CoV-2 immunity using convalescent plasma in an MM patient with hypogammaglobulinemia and COVID-19. *Blood Advances*. 13 oct 2020;4(19):4864-8.
151. Iaboni A, Wong N, Betschel SD. A Patient with X-Linked Agammaglobulinemia and COVID-19 Infection Treated with Remdesivir and Convalescent Plasma. *J Clin Immunol* [Internet]. 6 févr 2021 [cité 23 mai 2021]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s10875-021-00983-y>
152. Casadevall A, Henderson JP, Joyner MJ, Pirofski L. SARS-CoV-2 variants and convalescent plasma: reality, fallacies, and opportunities. *Journal of Clinical Investigation*. 1 avr 2021;131(7):e148832.
153. Andreano E, Piccini G, Licastro D, Casalino L, Johnson NV, Paciello I, et al. SARS-CoV-2 escape *in vitro* from a highly neutralizing COVID-19 convalescent



plasma [Internet]. *Immunology*; 2020 déc [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.12.28.424451>

154. The CITIID-NIHR BioResource COVID-19 Collaboration, The COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium, Kemp SA, Collier DA, Datir RP, Ferreira IATM, et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature*. 8 avr 2021;592(7853):277-82.
155. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, Mezzaroma I, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. juill 2020;146(1):211-213.e4.
156. Chen C, Zhu C, Yan D, Liu H, Li D, Zhou Y, et al. The epidemiological and radiographical characteristics of asymptomatic infections with the novel coronavirus (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. mars 2021;104:458-64.
157. Imperial College COVID-19 Response Team, Imperial College COVID-19 Response Team, Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 20 août 2020;584(7821):425-9.
158. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* [Internet]. 15 mars 2021 [cité 15 avr 2021]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777685>
159. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, Olagne J, Heibel F, Braun-Parvez L, et al. Weak anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 antibody response after the first injection of an mRNA Coronavirus Disease 2019 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney International*. mars 2021;S0085253821003483.
160. Yi SG, Knight RJ, Graviss EA, Nguyen DT, Ghobrial RM, Gaber AO, et al. Kidney Transplant Recipients Rarely Show an Early Antibody Response Following the First COVID-19 Vaccine Administration. *Transplantation* [Internet]. 19 mars 2021 [cité 15 avr 2021]; Publish Ahead of Print. Disponible sur: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003764>
161. Agha M, Blake M, Chilleo C, Wells A, Haidar G. Suboptimal response to COVID-19 mRNA vaccines in hematologic malignancies patients. :9.
162. Terpos E, Trougakos IP, Gavriatopoulou M, Papassotiriou I, Sklirou AD, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Low Neutralizing Antibody Responses Against SARS-CoV-2 in Elderly Myeloma Patients After the First BNT162b2 Vaccine Dose. *Blood*. 16 avr 2021;blood.2021011904.
163. Herishanu Y, Avivi I, Aharon A, Shefer G, Levi S, Bronstein Y, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood*. 16 avr 2021;blood.2021011568.

164. Roeker LE, Knorr DA, Thompson MC, Nivar M, Lebowitz S, Peters N, et al. COVID-19 vaccine efficacy in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* [Internet]. 13 mai 2021 [cité 20 mai 2021]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41375-021-01270-w>

## Annexe 1 : Facteurs prédictifs d'évolution vers une forme grave de COVID-19, chez les patients hospitalisés pour COVID-19, avec ajustement sur l'âge (analyses complètes)

	Analyse univariée			Analyse multivariée	
	Absence de forme grave n = 93	Présence de forme grave n = 152	p	OR [IC95%]	p
Sexe masculin	56 (60,2)	88 (57,9)	0,77		
Groupe sanguin A ou AB	32 (46,4)	64 (51,6)	0,49		
Obésité (IMC ≥ 30 kg/m <sup>2</sup> )	15 (18,3)	33 (25,2)	0,24		
Diabète	18 (19,4)	44 (28,9)	0,11	2,31 [1,04 – 5,14]	<b>0,039</b>
HTA	53 (57,0)	88 (57,9)	0,91		
Cardiopathie	32 (34,4)	54 (35,5)	0,98		
Pathologie pulmonaire	11 (11,8)	26 (17,1)	0,26		
Antécédent de cancer	21 (22,6)	37 (24,3)	0,82		
Score de Charlson	5 (1 – 15)	6 (0 – 15)	0,47		
ECOG	1 (0 – 4)	1 (0 – 4)	<b>0,017</b>		
Hémopathie lymphoïde	60 (64,5)	107 (70,4)	0,31		
Lignes thérapeutiques	1 (0 – 5)	1 (0 – 9)	<b>0,011</b>		
Allogreffe	5 (5,4)	3 (2,0)	0,21		
Autogreffe	3 (3,2)	9 (5,9)	0,27		
Chimiothérapie < 1 mois	35 (37,6)	71 (46,7)	0,15		
Corticothérapie en cours	17 (18,3)	26 (17,1)	0,84		
Ibrutinib en cours	2 (2,2)	4 (2,6)	0,84		
Inhibiteur d'ABL en cours	1 (1,1)	1 (0,7)	0,69		
Ruxolitinib en cours	2 (2,2)	4 (2,6)	0,79		
Venetoclax en cours	0 (0,0)	7 (4,6)	0,15		
Anticorps anti-CD20 < 1 an	18 (19,4)	27 (17,8)	0,83		
Dont obinutuzumab < 1 an	2 (2,2)	8 (5,3)	0,20		
Dont rituximab < 1 an	16 (17,2)	19 (12,5)	0,33		
Bendamustine < 1 an	2 (2,2)	4 (2,6)	0,76		
Hémopathie incontrôlée	10 (10,8)	48 (31,6)	<b>&lt; 0,001</b>	5,37 [2,17 – 13,30]	<b>&lt; 0,001</b>
Leucocytes avant infection			0,24		
< 2000/mm <sup>3</sup>	4 (4,3)	14 (9,2)	0,17		
[2000/mm <sup>3</sup> – 4000/mm <sup>3</sup> [	19 (20,4)	23 (15,1)	0,42		
PNN avant infection			0,14		
< 500/mm <sup>3</sup>	1 (1,1)	11 (7,2)	0,055		
[500/mm <sup>3</sup> – 1500/mm <sup>3</sup> [	9 (9,7)	17 (11,2)	0,52		
Lymphocytes avant infection			0,14		
< 500/mm <sup>3</sup>	5 (5,4)	20 (13,2)	0,060		
[500/mm <sup>3</sup> – 1500/mm <sup>3</sup> [	33 (35,5)	47 (30,9)	0,79		
Monocytes avant infection			0,36		
< 200/mm <sup>3</sup>	6 (6,5)	18 (11,8)	0,36		
[200 – 800/mm <sup>3</sup> [	72 (77,4)	107 (70,4)	0,63		
γ-globulines avant infection (g/L)	6,4 (1,0 – 18,0)	5,9 (0,8 – 16,8)	0,10		
Albumine avant infection (g/L)	36,7 [7,8 ; 20,0 – 51,0]	36,8 [6,1 ; 17,0 – 48,0]	0,93		

Valeurs exprimées en moyenne [écart-type ; étendue], médiane (étendue), effectifs (pourcentage) ou odds-ratio [IC<sub>95%</sub>].

Régression logistique multivariée avec une sélection pas à pas descendante au seuil de 10% sur les variables candidates suivantes : diabète, pathologie pulmonaire, antécédent de cancer, score de Charlson, hémopathie lymphoïde, allogreffe, chimiothérapie < 1 mois, inhibiteur d'ABL en cours, obinutuzumab < 1 an, maladie incontrôlée, leucocytes avant l'infection, PNN avant l'infection, lymphocytes avant l'infection, monocytes avant l'infection.

Pour les facteurs prédictifs quantitatifs, l'odds-ratio a été calculé pour une augmentation d'une déviation standard (\*après transformation logarithmique).

**Annexe 1 (suite) : Facteurs prédictifs d'évolution vers une forme grave de COVID-19, chez les patients hospitalisés pour COVID-19, avec ajustement sur l'âge (analyses complètes)**

	Analyse univariée			Analyse multivariée	
	Absence de forme grave n = 93	Présence de forme grave n = 152	p	OR [IC95%]	p
Acquisition nosocomiale	7 (7,5)	13 (8,6)	0,78		
Atteinte pulmonaire TDM > 50%	6 (10,7)	51 (53,7)	<b>&lt; 0,001</b>	7,88 [2,79 – 22,22]	<b>&lt; 0,001</b>
CRP à l'entrée (mg/L)	71 (2 – 314)	134 (6 – 448)	<b>&lt; 0,001</b>	2,24* [1,54 – 3,26]	<b>&lt; 0,001</b>
Fibrinogène à l'entrée (g/L)	5,7 [1,8 ; 1,5 – 9,7]	6,6 [1,5 ; 2,4 – 10,1]	<b>0,028</b>		
D-Dimères à l'entrée (µg/mL)	1,0 (0,1 – 21,3)	1,6 (0,3 – 41,3)	0,051		
Hémoglobine à l'entrée			0,23		
< 7 g/dL	2 (2,4)	10 (8,4)	0,087		
[7 g/dL – 10 g/dL[	24 (29,3)	35 (29,4)	0,69		
Leucocytes à l'entrée			0,52		
< 2000/mm <sup>3</sup>	16 (19,8)	16 (13,0)	0,31		
[2000/mm <sup>3</sup> – 4000/mm <sup>3</sup> [	13 (16,0)	23 (18,7)	0,77		
PNN à l'entrée			0,094		
< 500/mm <sup>3</sup>	5 (6,9)	11 (11,0)	0,39		
[500/mm <sup>3</sup> – 1500/mm <sup>3</sup> [	13 (18,1)	7 (7,0)	0,059		
Lymphocytes à l'entrée			0,12		
< 500/mm <sup>3</sup>	33 (46,5)	40 (38,8)	0,56		
[500/mm <sup>3</sup> – 1500/mm <sup>3</sup> [	19 (26,8)	43 (41,7)	0,054		
Plaquettes à l'entrée (G/L)	165 (12 – 602)	126 (5 – 610)	<b>0,036</b>		

Valeurs exprimées en moyenne [écart-type ; étendue], médiane (étendue) ou effectifs (pourcentage).

Régression logistique multivariée avec une sélection pas à pas descendante au seuil de 10% sur les variables candidates suivantes : diabète, chimiothérapie < 1 mois, obinutuzumab < 1 an, hémopathie incontrôlée, atteinte pulmonaire > 50% en TDM, CRP à l'entrée en hospitalisation, PNN à l'entrée en hospitalisation, lymphocytes à l'entrée en hospitalisation, plaquettes à l'entrée en hospitalisation.

Pour les facteurs prédictifs quantitatifs, l'odds-ratio a été calculé pour une augmentation d'une déviation standard (\*après transformation logarithmique).