

## ARTICLE ORIGINAL

**UN SCORE BIOLOGIQUE POUR LA PREDICTION PRECOCE DU PRONOSTIC DU COVID-19 : ETABLISSEMENT ET VALIDATION DANS DEUX COHORTES DISTINCTES****A BIOLOGICAL SCORE FOR EARLY PREDICTION OF COVID-19 PROGNOSIS: ESTABLISHMENT AND VALIDATION IN TWO SEPARATE COHORTS**Salam BENNOUAR<sup>1</sup>, Abdelghani BACHIR CHERIF<sup>2</sup>, Samia ABDI<sup>1</sup>.

1 : Laboratoire central. CHU Blida

2 : Service de médecine interne. CHU Blida

salambennouar@gmail.com / Salam\_phr2004@yahoo.fr

**Introduction/ objectifs :** Le COVID-19 se caractérise par un spectre clinique très hétérogène ; allant des formes asymptomatiques aux formes sévères, voire critiques, nécessitant l'admission dans les services de soins intensifs. Dans une étude antérieure, nous avons identifié, en plus de l'âge avancé, six anomalies biologiques pouvant servir de marqueurs prédictifs précoces et indépendants de progression du COVID-19 vers des formes sévères : il s'agit de l'élévation de l'urée, de la CRP, de la LDH, et du ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR), en plus de la baisse de la natrémie et de l'albumine. Pour des raisons de commodité clinique, cette étude visait à établir, à partir de ces marqueurs, un score permettant d'identifier, dès l'admission, les patients à haut risque, à valider ce score dans une cohorte séparée, mais aussi à tester sa capacité prédictive de la mortalité hospitalière. **Méthodes :** Dans cette étude cohorte mono-centrique, 570 patients atteints de Covid-19, admis à l'hôpital universitaire de Blida, ont été inclus, répartis entre deux groupes ; un groupe d'établissement et un groupe de validation. Les données de 330 patients, ont été utilisées pour établir un score de risque permettant de prédire la progression vers la sévérité. Ce même score a été également testé pour prédire la mortalité dans la même cohorte. Dans un deuxième temps, les données de 240 patients supplémentaires ont été utilisées pour valider ce score. La précision du score a été mesurée par l'aire sous la courbe ROC (ASC). **Résultats :** Dans la cohorte d'établissement, une augmentation progressive de l'incidence de la gravité et de la mortalité a été observée avec l'augmentation du score de risque ( $p < 0,0001$ ). Inversement, une diminution progressive de la durée moyenne de survie a été constatée avec l'augmentation du score de risque ( $p_{ANOVA} < 0,0001$ ). Une tendance similaire a été confirmée lors de l'analyse de cette association dans la cohorte de validation ( $p < 0,0001$ ). L'ASC dans la cohorte de validation était de 0,74 [0,66-0,82] et de 0,90 [0,87-0,94],  $p < 0,0001$ , respectivement pour la prédiction de la gravité et de la mortalité. **Conclusion :** Cette étude fournit un score de risque utile basé sur des paramètres biologiques de routine évalués au moment de l'admission, qui a prouvé son efficacité pour prédire à la fois la gravité et la mortalité à court terme par le COVID-19. **Mots-clés :** COVID-19, score de risque, biomarqueurs, sévérité, mortalité à court terme.

**Abstract Background and aims:** Coronavirus Disease 2019 is characterized by a spectrum of clinical severity ranging from asymptomatic to severe or even critical forms requiring intensive care services. In a previous published work we have identified, along with advanced age, six biological abnormalities as potential risk markers independently related to the severity: elevated urea nitrogen, elevated CRP, decreased natremia, decreased albumin, elevated LDH and elevated neutrophil to lymphocyte ratio. For a clinical convenience, this study aimed to establish a score system to identify, open admission, high-risk patients, to validate this score in a separate cohort, but also to test its accuracy in the prediction of in-hospital mortality. **Methods:** In this is retrospective, single-center, cohort study, data from 330 SARS-CoV-2 infected patients, who were admitted at the University Hospital of Blida, Algeria, were used to establish a risk score system to predict progression toward severity. Then, the same score was tested to predict mortality in the same cohort. In a second stage, data from 240 additional COVID-19 patients were used to validate this score. Accuracy of the score was measured by the area under the receiver operating characteristic curve (AUC). **Results:** In the establishment cohort, a step-wise increase in the incidence of both severity and mortality was observed with the increment of the risk score ( $p < 0.0001$ ). Conversely, a progressive decrease in the average survival duration was noted with the increment of the risk score ( $p_{ANOVA} < 0.0001$ ). A similar trend was confirmed when analyzing this association in the validation cohort ( $p < 0.0001$ ). The AUC in the validation cohort was 0.74 [0.66-0.82] and 0.90 [0.87-0.94],  $p < 0.0001$ , respectively for severity and mortality prediction. **Conclusion:** This study provides a useful risk score based on biological routine parameters assessed at the time of admission, which has proven its effectiveness in predicting both severity and short-term mortality of COVID-19 **Keywords:** COVID-19, risk score, biomarkers, severe COVID-19, short-term mortality.

**Introduction :**

La maladie au Coronavirus 2019 (COVID-19) est une maladie infectieuse caractérisée par un taux d'émergence sans précédent [1, 2]. En Algérie, le premier cas confirmé de COVID-19 a été déclaré le 25 Février 2020, peu après, un foyer de contagion a été formé dans la région de Blida, devenue alors, à partir du mois de Mars 2020, l'épicentre de la pandémie dans le pays [3].

L'expression clinique du COVID-19 est connue pour son caractère très hétérogène ; si dans la plupart des cas, la maladie reste silencieuse ou se limite à quelques symptômes respiratoires bénins, elle peut prendre dans certains cas, des formes sévères voir critiques, nécessitant une prise en charge adéquate dans les services de soin intensif [4-6]. La gravité des formes sévères est liée au taux particulièrement élevé de mortalité à court terme [7, 8].

Face au COVID-19, le plus grand défi à relever est d'éviter la progression vers les formes sévères. Il est donc crucial de disposer d'un système de stratification précoce du risque. Ce système permettra d'identifier, dès les premiers stades, les patients à haut risque, d'optimiser leur prise en charge, et de pallier au déficit de ressources médicales et matérielles particulièrement fréquent dans de telles situations d'urgence [9-12].

Dans une étude antérieure, nous avons identifié, en plus de l'âge avancé, six anomalies biologiques qui pourraient servir de marqueurs précoces de risque. Il s'agit de l'élévation de l'urée sanguine, de la C-reactive protein (CRP), de la lactate déshydrogénase (LDH) et du ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR), en plus de la baisse de la natrémie et de l'albuminémie [13]. Ces paramètres biologiques sont présentés dans le tableau 1, avec les risques relatifs de sévérité liés à chaque perturbation. Pour des raisons de convenance clinique, la présente étude avait pour objectif d'établir, à partir de ces facteurs, un système de notation permettant d'identifier, dès l'étape d'admission, les patients à haut risque, de valider ce score dans une cohorte distincte, mais aussi de tester les performances de ce score dans la prédiction de la mortalité à court terme.

#### **Matériel et méthodes :**

##### Type de l'étude et cohorte de l'établissement du score :

Il s'agit d'une étude cohorte, rétrospective et unicentrique. La cohorte d'établissement [13] a inclut 329 patients infectés par le SARS-COV-2, admis entre le 27 Mars et le 22 Avril 2020 au niveau de l'hôpital Frantz-Fanon du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Blida. Les critères d'exclusion étaient : les sujets de moins de 18 ans, les femmes enceintes ainsi que les patients décédés au cours des 48 heures suivant l'admission. Les sujets inclus ont bénéficié, dès l'étape d'admission, d'un bilan biologique, et ont été suivis pendant une période de 28 jours.

Le critère de jugement final était la progression vers une forme sévère, définie par le recours à une ventilation mécanique, l'admission au service de soin intensif, ou le décès.

	Modèle ajusté		
	RR	IC 95%	P
Na <sup>+</sup> < 133.6 mmol/l	6.0	[2.0-17.4]	0.001
Urée > 0.5 g/l	9.3	[2.7-31.7]	<0.0001
CRP > 42 mg/l	7.5	[2.4-23.3]	0.001
NLR >7.99	4.2	[1.4-12.2]	0.009
LDH > 367 UI/l	4.9	[1.7-14.2]	0.003
Albumine < 33.5 g/l	5.2	[1.7-16.6]	0.003

NLR: Ratio neutrophiles/ lymphocytes. RR : risque relatif. IC95% : intervalle de confiance à 95%. Modèle ajusté : ajusté au sexe et à l'âge.

##### Etablissement du score de risque :

Un système de notation 1-0 a été utilisé. Le chiffre 1 a été attribué à l'âge avancé et aux différentes perturbations biologiques présentées dans le tableau 1. Un score de risque a ainsi été établi, comprenant huit niveaux successifs (S0-S7) (tableau 2).

Tableau 2 : Système de notation utilisé dans l'établissement du score de risque		
Variables		Score
Age	<60 ans	0
	≥60 ans	1
Natrémie	<133.6mmol/l	1
	≥133.6mmol/l	0
Urée sanguine	<8.0mmol/l	0
	≥8.0mmol/l	1
CRP	<42 mg/l	0
	>42 mg/l	1
NLR	<7.99	0
	≥7.99	1
LDH	<367 UI/l	0
	≥367 UI/l	1
Albumine sérique	<33.5 g/l	1
	>33.5 g/l	0
Total	-	7

##### Cohorte de validation du score de risque :

La significativité de l'association entre le niveau de risque et l'incidence des formes sévères a été testée d'abord sur la cohorte d'établissement, puis sur une cohorte additionnelle de validation composé de 247 cas de COVID-19 confirmés, et admis dans les services du même hôpital, entre le 25 Avril et le 20 Juin 2020.

Dans une seconde étape, la capacité de ce score a été testée pour la prédiction de la mortalité dans les deux cohortes séparément.

##### Considérations éthiques :

Cette étude a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki. L'exigence d'un consentement éclairé écrit a été levée étant donné le contexte de l'émergence rapide de cette maladie infectieuse.

##### Analyses statistiques :

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel SPSS version 25.0. Les variables continues sont comparées par le test t Student, U de Mann-Whitney ou ANOVA selon la normalité de la distribution et le nombre de groupes à comparer. Les variables qualitatives sont comparées par le test  $\chi^2$  de Pearson pour la tendance.

Afin d'évaluer les performances prédictives du score établie, dans la détection précoce de la sévérité et de la mortalité en milieu hospitalier, l'air sous la courbe (ASC) ROC (receiver operating characteristic) accompagnée de son intervalle de confiance à 95% a été calculée. Les valeurs seuils ont été déterminées en utilisant l'indice de Youden, la valeur maximale correspond à la meilleure balance entre la sensibilité et la spécificité. Pour l'ensemble des tests statistiques, une valeur de  $p < 0.05$  est jugée statistiquement significative.

**Résultats :****Caractéristiques de base de la population étudiée :**

Dans les deux cohortes, une nette prédominance masculine et de sujets âgés de plus de 60 ans, a été notée. Au cours de la période de suivi, 43.5% des patients de la cohorte d'établissement ont progressé vers une forme sévère, nécessitant le recours au service de soin intensif, dans la cohorte de validation, ce pourcentage était de 34% ( $p=0.02$ ). Le taux de mortalité était de 13.4% et de 26.7% dans la cohorte d'établissement et de validation respectivement. La durée moyenne de survie était de  $22.8\pm 9.4$  jours et  $25.0\pm 7.7$  jours, respectivement (tableau 3).

**Score de risque, incidence de formes sévères et de mortalité :** L'incidence des formes sévères, le taux de mortalité et la durée de survie par niveau du score de risque, dans les deux cohortes, sont présentés dans la figure 1(a-f).

Dans les deux cohortes, les incidences des formes sévères et de mortalité les plus basses étaient observées dans le niveau 0 et 1 du score. Ces incidences augmentent progressivement et significativement avec l'augmentation du niveau du score. Tous les patients classés dans les niveaux de risque S6 et S7 ont développé une forme sévère ( $p_{\text{pour tendance}} < 0.0001$ ) (figure 1-a et 1-b). De plus, la durée moyenne de survie tend à baisser progressivement en passant du niveau de risque le plus bas (S0) au niveau de risque le plus élevé (S7) (figure 1-e et 1-f).

	Cohorte d'établissement n= 329	Cohorte de validation n= 247	p
Age(ans)	66.6±8.9	65.1±10.6	0.05*
Age >60 ans n (%)	286 (86.9)	204 (82.6)	0.15
Homme n (%)	205 (62.3)	167 (67.6)	0.18
Sévérité n (%)	143 (43.5)	84 (34)	0.02
Mortalité n (%)	44 (13.4)	66 (26.7)	<0.0001
Durée de survie (j)	25.0±7.7	22.8±9.4	0.002*

p : Test  $\chi^2$  de Pearson, p\* : test t de Student.

**Performances du score de risque dans la prédiction de la sévérité et de la mortalité :** La courbe ROC a été utilisée dans le but d'explorer l'efficacité du score de risque dans la prédiction de la sévérité et de la mortalité dans la cohorte de validation. Les résultats sont illustrés dans la figure 2 (a-b).

Le score présente une performance prédictive très satisfaisante (ASC=0.74 et 0.90) pour la sévérité et la mortalité respectivement. Pour une valeur supérieure à 3.0, et à 4.0, le score présente une sensibilité de 82% et 91% et une spécificité de 71% et 70%, respectivement pour la sévérité et la mortalité.

**Discussion :** Dans cette étude nous avons développé et validé un score pronostique, capable de prédire, avec une performance satisfaisante, la sévérité et la mortalité à court

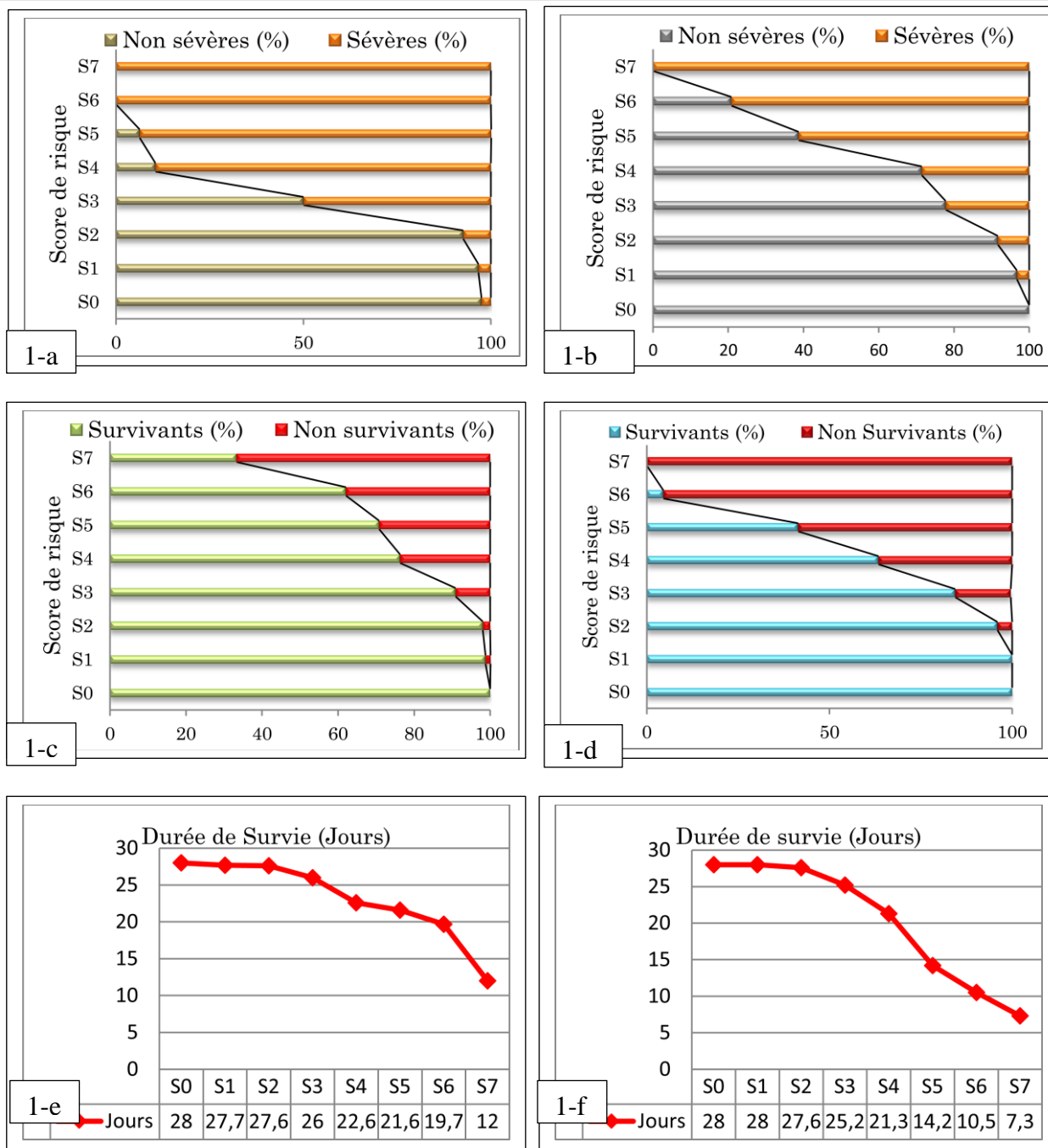
terme par le COVID-19. Ce score ordinal, regroupant six paramètres biologiques, largement disponibles en pratique courante, faciles à doser, et très peu coûteux, pourrait contribuer à offrir une prise en charge plus ciblée des patients à plus haut risque, notamment dans les zones à ressources médicales limitées.

L'analyse de la courbe ROC a permis de définir deux valeurs seuils pour la prédiction de la sévérité et de la mortalité. Plusieurs études ont été réalisées dans l'objectif de définir des marqueurs biologiques à intérêt pronostique [14-18]. L'étude de Galloway et al [19] a permis de développer un score clinico-biologique, basé sur les paramètres suivants : âge avancé, sexe masculin, comorbidités, fréquence respiratoire, oxygénothérapie, sévérité radiologique, neutrophiles, CRP et albuminémie. Dans cette étude, les auteurs ont rapporté qu'une valeur seuil de 04 était associée à une incidence cumulée plus élevée de développement de formes critiques et de mortalité à 28 jours. Dans une autre étude réalisée par Gong et al [7], les auteurs ont trouvé une corrélation significative entre la sévérité et l'élévation de la LDH, de l'urée, de la CRP, de la bilirubine directe, du coefficient de variation de la distribution des GR (RDW ou red blood cell distribution width-coefficient variation) ainsi que la baisse de l'albuminémie. Dans la plupart des études publiées, l'élévation des marqueurs inflammatoires était un signe constant lié à la sévérité du COVID-19 [20, 21]. Le NLR est un marqueur inflammatoire particulièrement intéressant, en effet, ce marqueur témoigne à la fois d'une baisse du taux des lymphocytes ; une conséquence directe de l'agression virale, et d'une augmentation du taux de neutrophiles ; témoin d'une exacerbation de la réaction inflammatoire et de la surinfection bactérienne [22-24]. A côté des paramètres inflammatoires, la baisse concomitante de l'albuminémie et de la natrémie, ainsi que l'élévation des marqueurs de dommages cellulaires (LDH et urée), représentent des marqueurs additionnels de l'étendu de la réaction inflammatoire, et donc de la sévérité de l'affection [25-30]. Notre étude présente un certain nombre de limites. Premièrement, il s'agit d'une étude rétrospective et uni-centrique, ceci pourrait limiter la généralisation des résultats sur d'autres populations. Deuxièmement, le score établi est basé uniquement sur des paramètres biologiques, l'inclusion d'autres paramètres cliniques et radiologiques pourrait contribuer à l'établissement d'un score avec une capacité prédictive améliorée.

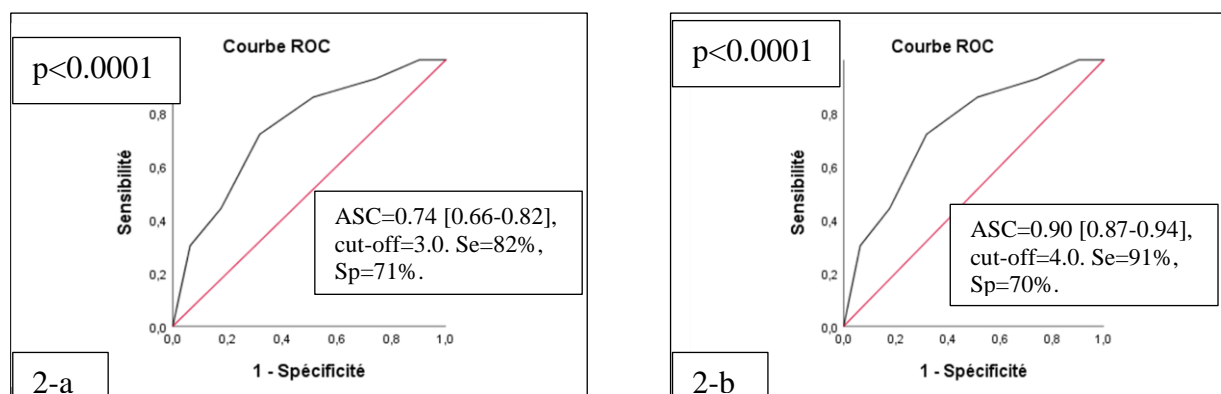
**Conclusion :** Cette étude fournit un score de risque utile basé sur des paramètres biologiques de routine évalués au moment de l'admission, qui a prouvé son efficacité pour prédire à la fois la sévérité et la mortalité à court terme due à la COVID-19

**Conflit d'intérêt :** aucun

**Remerciements :** Les auteurs remercient tous le personnel du laboratoire des urgences médico-chirurgicales, ainsi que tout le staff médical et paramédical des services de confinement et de soin intensif du COVID-19.



**Figure 1 :** incidence des formes sévères en fonction du score de risque dans la cohorte d'établissement (1-a) et dans la cohorte de validation (1-b). Mortalité en fonction du score de risque dans la cohorte d'établissement (1-c), et dans la cohorte de validation (1-d). Durée de survie dans la cohorte d'établissement (1-e), et dans la cohorte de validation (1-f). p pour tendance < 0.0001.



**Figure 2 :** Courbe ROC pour la prédiction de la sévérité (2-a) et de la mortalité (2-b), dans la cohorte de validation. ASC : aire sous la courbe, Se : sensibilité, Sp : spécificité

Références :

1. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 21 avr 2020;323(15):1488.
2. Lu Z, Pan X, Hu Y, Hao Y, Luo Y, Hu X, et al. Serum vitamin D levels are inversely related with non-alcoholic fatty liver disease independent of visceral obesity in Chinese postmenopausal women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. févr 2015;42(2):139-45.
3. 47-Ministère de la Santé de la Population et de la Réforme Hospitalière avec la contribution du Ministère de la Poste et des Télécommunications [Internet]. [cité 17 mai 2020]. Disponible sur: <http://covid19.sante.gov.dz/fr/accueil/>
4. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. 17- Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 17 mars 2020;323(11):1061.
5. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. 19- Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 13 mars 2020 [cité 17 mai 2020]; Disponible sur: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184>
6. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. 35- Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. mai 2020;8(5):475-81.
7. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. 19-A Tool for Early Prediction of Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multicenter Study Using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. 16 avr 2020;ciaa443.
8. Ge H, Wang X, Yuan X, Xiao G, Wang C, Deng T, et al. 20-The epidemiology and clinical information about COVID-19. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juin 2020;39(6):1011-9.
9. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. 6- Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol*. 17 mars 2020;jmv.25770.
10. Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S. 7-Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. *Ann Palliat Med*. mars 2020;9(2):428-36.
11. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. 10- Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. avr 2020;S0091674920304954.
12. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wang H, Zhao R, Sheng J. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. déc 2020;24(1):108.
13. Bennouar S, Bachir Cherif A, Kessira A, Hamel H, Boudahdir A, Bouamra A, et al. Usefulness of biological markers in the early prediction of corona virus disease-2019 severity. *Scand J Clin Lab Invest*. 18 sept 2020;1-8.
14. Gong J, Ou J, Qiu X, Jie Y, Chen Y, Yuan L, et al. 1- A Tool to Early Predict Severe Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) : A Multicenter Study using the Risk Nomogram in Wuhan and Guangdong, China. *Clin Infect Dis*. 16 avr 2020;ciaa443.
15. Mardani R, Ahmadi Vasmehjani A, Zali F, Gholami A, Mousavi Nasab SD, Kaghazian H, et al. 4-Laboratory Parameters in Detection of COVID-19 Patients with Positive RT-PCR; a Diagnostic Accuracy Study. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1):e43.
16. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. 14-Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM* [Internet]. 10 avr 2020 [cité 17 mai 2020];0(0). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/view/journals/cclm/ahead-of-print/article-10.1515-cclm-2020-0369/article-10.1515-cclm-2020-0369.xml>
17. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. 43-Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*. déc 2020;5(1):33.
18. Wang L. 34-C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19. *Médecine Mal Infect*. juin 2020;50(4):332-4.
19. Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *J Infect*. août 2020;81(2):282-8.
20. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med*. 1 août 2020;180(8):1081.
21. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ*. 7 avr 2020;m1328.
22. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. 2- Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Severe Illness Patients with 2019 Novel Coronavirus in the Early Stage [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 févr [cité 16 mai 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.10.20021584>
23. Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. 20-Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 27 févr 2020;all.14238.
24. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. 24- Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
25. Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr MJ, Mayer K, et al. 6-Monitoring nutrition in the ICU. *Clin Nutr*. avr 2019;38(2):584-93.
26. Barbosa-Silva MCG. 7-Subjective and objective nutritional assessment methods: what do they really assess?: *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. mai 2008;11(3):248-54.
27. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. 30- Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. mai 2020;14(3):297-304.
28. Thibault R, Quilliot D, Seguin P, Tamion F, Schneider S, Déchelotte P. 37-Stratégie de prise en charge nutritionnelle à l'hôpital au cours de l'épidémie virale Covid-19 : avis d'experts de la Société Francophone de Nutrition Clinique et Métabolisme (SFNCM). *Nutr Clin Métabolisme*. mai 2020;34(2):97-104.
29. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, Wickramasinghe K, Krznaric Z, Nitzan D, et al. 31-ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. juin 2020;39(6):1631-8.
30. Liu G, Zhang S, Mao Z, Wang W, Hu H. 16-Clinical significance of nutritional risk screening for older adult patients with COVID-19. *Eur J Clin Nutr*. juin 2020;74(6):876-83.