

Marqueurs biochimiques et COVID-19: Quel sont les marqueurs prédictifs de la sévérité de l'infection ?

[Biochemical markers and COVID-19: Which markers predict the severity of the infection ?]

Rachid Elfaiz¹⁻², Imad Elfaiz¹⁻², Asmae Morjan¹⁻³, and Nabiha Kamal¹⁻³

¹Laboratoire de biochimie, CHU Ibn Rochd de Casablanca, Morocco

²Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Morocco

³Laboratoire d'Immunologie Clinique et d'Immuno-Allergie (LICIA), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Morocco

Copyright © 2022 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: *Introduction:* SARS-CoV-2 infection can induce disturbances of several biochemical parameters especially in patients with severe or critical forms of the disease. The aim of this study is to evaluate the predictive markers of the severity of COVID-19.

Materials and methods: Retrospective descriptive study, involving 129 COVID-19 positive patients. Patients were classified into two cohorts: severe (n=103) and non-severe (n=26) cases. The ROC curve and the associated area under the curve determination were used to determine the predictors of disease severity.

Results: The comparison between the two groups shows that the values of AST, GGT, LDH, CPK, CRP, Ferritin, PCT, Urea, Magnesium, Troponin I and BNP were significantly higher in patients with severe forms of COVID-19 compared to those with non-severe forms. While albumin, Chlorine and Calcium were significantly decreased in severe patients. ROC curve analysis showed that Albumin (AUC = 0.779), LDH (AUC = 0.798) and PCT (AUC = 0.732) have a medium predictive value for the severity of COVID-19. While the prognostic value were good for BNP (AUC = 0.854), CRP (AUC = 0.845) and high sensitivity Troponin I (AUC = 0.812).

Conclusion: The identification of biological factors predictive of the severity and/or mortality of COVID-19 infection will allow the development of predictive models of disease severity and their complementary uses in clinical practice for risk stratification and for early and adapted management to minimize the mortality rate and for rational allocation of medical resources.

KEYWORDS: Novel coronavirus, SARS-CoV-2, severity, prognostic value, laboratory Parameters.

RESUME: *Introduction:* L'infection au SARS-CoV-2 peut induire des perturbations de plusieurs paramètres biochimiques en particulier chez les patients ayant les formes sévères de la maladie. L'objectif de cette étude est d'évaluer les marqueurs prédictifs de la sévérité de la COVID-19.

Matériels et méthodes: Étude rétrospective descriptive, concernant 129 patients COVID-19 positifs. Les patients ont été divisés en deux cohortes: les cas sévères (n=103) et les cas non sévères (n=26). La courbe ROC et la détermination de l'aire sous la courbe associée étaient utilisés pour déterminer les variables prédictives de la sévérité de la maladie.

Résultats: La comparaison entre les deux groupes montre que les valeurs de l'ASAT, GGT, LDH, CPK, CRP, Ferritine, PCT, Urée, Magnésium, Troponine I et BNP étaient significativement élevées chez les cas sévères par rapport aux cas non sévères. Les valeurs de l'albumine, Chlore et le Calcium étaient significativement basses chez les cas sévères. L'analyse par courbe ROC a démontré que L'albumine (ASC = 0,779), LDH (ASC = 0,798) et la PCT (ASC = 0,732) ont une valeur prédictive moyenne de la sévérité de la COVID-19. La valeur pronostique était bonne pour BNP (ASC = 0,854), CRP (ASC = 0,845) et Troponine I hs (ASC = 0,812).

Conclusion: La connaissance des facteurs biologiques prédictifs de la sévérité de l'infection par la COVID-19 permettra l'élaboration de modèles prédictifs de la sévérité de la maladie et leurs utilisations en complément dans la pratique clinique pour la stratification des risques et pour une prise en charge précoce afin de minimiser le taux de mortalité et pour une gestion rationnelle des ressources médicales.

MOTS-CLEFS: Nouveau coronavirus, SARS-CoV-2, gravité, valeur pronostique, paramètres biologique.

1 INTRODUCTION

La contribution des marqueurs biologiques dans le diagnostic et les protocoles thérapeutiques des pathologies humaines est irremplaçable, la COVID-19 ne fait pas exception de ce paradigme.

Les manifestations cliniques de la COVID-19 sont dominées par des symptômes respiratoires tels que de la fièvre, une toux sèche et de la fatigue, qui surviennent fréquemment aux premiers stades de la COVID-19, mais certains patients peuvent rapidement développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), une insuffisance respiratoire aiguë, une défaillance de plusieurs organes et d'autres complications fatales [1], [2]. Aucun traitement antiviral spécifique n'a été entièrement développé pour la COVID-19. Ainsi, l'identification précoce des patients de mauvais pronostic peut faciliter une prise en charge appropriée à l'avance et réduire la mortalité.

L'identification des marqueurs biologiques prédictifs de la progression de la maladie vers les formes sévères et mortelles est une nécessité urgente. Elle permettra la stratification des risques, guidera l'intervention et la prise en charge thérapeutique. De plus, La détermination des paramètres biologiques permettant la discrimination entre les cas sévères et les cas non sévères, ou ceux qui présentent un risque élevé ou faible de mortalité, permettra une meilleure connaissance de la situation clinique [3].

L'infection au SARS-CoV-2 peut induire des perturbations de plusieurs paramètres biochimiques en particulier chez les patients ayant les formes sévères ou critiques de la maladie et nécessitant des soins intensifs [4], [5], [6], [7]. Ces perturbations sont le reflet des mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans chaque organe. Plusieurs études ont montré que les marqueurs biochimiques inflammatoire et infectieux [8], [9], [10], les marqueurs cardiaques [11], [12] et de défaillance hépatique [13], [14] et rénale [15] peuvent être utilisés comme marqueurs prédictifs du pronostic de la COVID-19.

L'objectif de cette étude est d'analyser les anomalies des paramètres biochimiques chez les patients COVID19 positifs, hospitalisés au centre hospitalier universitaire Ibn Rochd de Casablanca, afin de déterminer la corrélation entre ces marqueurs biochimiques et la sévérité de la COVID-19. Ainsi que de déterminer les marqueurs prédictifs de la sévérité de cette maladie.

2 MATERIALES ET METHODES

Étude rétrospective descriptive, étalée sur une période de quatre mois, allant du 08/03/2020 au 30/06/2020. Concernant 129 patients COVID-19 positifs hospitalisés au niveau du CHU Ibn Rochd.

Les patients sont diagnostiqués COVID-19 positifs, selon les recommandations de l'OMS, par le test RT – PCR SARS COV2.

Les patients sont divisés en deux cohortes: les cas sévères (hospitalisés en soins intensifs) et les cas non sévères.

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan à l'admission et des bilans de suivi au cours de leurs périodes de séjour à l'hôpital; comportant un bilan hydro-électrolytique, un bilan rénal, un bilan hépatique, bilan phosphocalcique, Troponine ultra-sensible, peptide natriurétique de type B (BNP), Lactate déshydrogénase, créatine kinase, protéine C réactive, Procalcitonine, Ferritine et le dosage du magnésium sanguin.

Les résultats d'analyses des paramètres biochimiques des patients sont pris à partir du SIL (système informatique du laboratoire) via le logiciel Kalisil.

La qualité des analyses est validée par des contrôles internes de qualité et la participation à des contrôles externes de qualités.

ANALYSE STATISTIQUE

Description des variables catégorielles en fréquences et pourcentages.

Description des variables continues en moyennes et écart-types pour les variables dont la distribution est normale, et en médiane et interquartile pour les distributions asymétriques.

Analyse de la distribution des variables par le test de Kolmogorov-Smirnov.

Comparaison des variables qualitatives entre les deux groupes par le test Khi-deux (χ^2).

Comparaison des variables quantitatives entre les deux groupes par le test de Student t pour les variables dont la distribution est normale, et le test non paramétrique de DE MANN-WHITNEY pour les variables dont la distribution est asymétrique.

La courbe ROC (receiver operating characteristic) et la détermination de l'aire sous la courbe (ASC) associée avec un intervalle de confiance de 95%, ainsi que l'analyse de régression logistique sont utilisés pour déterminer les variables prédictives de la sévérité de la maladie.

L'indice de Youden pour déterminer les seuils optimaux pour prédire la sévérité du COVID-19.

La valeur p significative a été définie à $p < 0,05$ comme habituellement convenu dans la littérature scientifique.

Les logiciels pour l'analyse statistique: SPSS version 19.0.0 et MEDCALC version 19.6.1

3 RESULTATS

3.1 DESCRIPTION DE LA POPULATION

Cent vingt neuf patients ont été inclus dans cette étude, l'âge moyen était de 55,5 ans (41 - 69), 59,69% des patients étaient de sexe masculin et 40,31% de sexe féminin, soit un sexe ratio H/F de 1,8.

Parmi ces patients, 103 présentaient des formes sévères de la maladie et 26 présentaient des formes non sévères.

La comparaison entre les deux groupes; cas sévères (n=103) et non sévères (n=26) en termes des caractéristiques démographiques est représenté dans le tableau I. Les patients avec des formes sévères étaient significativement plus âgés que les patients avec des formes non sévères

[58 (41 - 71) ans vs 41 (30 - 57,5) ans et $p=0,002$] alors que la répartition selon le genre était identique entre les deux groupes ($p=0,49$).

3.2 RÉSULTATS BIOLOGIQUES

Concernant les marqueurs biochimiques figurant dans le tableau II: Les résultats de l'exploration de la fonction hépatique montrent que les valeurs de l'Aspartate Aminotransférase (ASAT) et de la Gamma glutamyl-transférase (GGT) étaient significativement plus élevées ($p=0,012$ et $p=0,037$ respectivement) chez les patients avec des formes sévères par rapport aux formes non sévères. D'autre part l'albumine était significativement plus basse ($p<0,001$) chez les patients avec les formes sévères, alors que les deux groupes ne différaient pas significativement pour les valeurs de la Bilirubine, l'Alanine Aminotransférase (ALAT), la Phosphatase alcaline (PAL) et les protéines.

Au sujet de la fonction rénale l'urémie était significativement plus élevée ($p=0,0116$) chez le groupe des cas sévères par rapport au groupe des cas non sévères, cependant la créatinémie n'était pas significativement différente entre les deux cohortes ($p=0,103$).

En ce qui concerne les marqueurs du dommage tissulaire, La population avec une maladie sévère présentait des valeurs du Lactate deshydrogénase (LDH), de la Créatine phosphokinase (CPK) et Troponine I, significativement plus élevées ($p<0,001$, $p=0,01$ et $p<0,001$ respectivement) que la population avec des formes non sévères. Il en allait de même les marqueurs de l'inflammation, les valeurs de la protéine c-réactive (CRP), la Ferritine, et la Procalcitonine (PCT) ($p<0,001$, $p=0,012$ et $p=0,0012$ respectivement) étaient significativement plus élevées chez le groupe des cas sévères.

Par ailleurs pour les résultats des électrolytes sanguins, on a observé que les deux populations ne présentaient pas de différence statistiquement significative en Natrémie ($p=0,82$), Kaliémie ($p=0,76$), Phosphorémie ($p=0,078$) et bicarbonate ($p=0,37$). Alors que les valeurs du Chlore ($p=0,034$) et du Calcium ($p=0,002$) étaient significativement plus basses chez la population avec formes sévères tandis que le Magnésium était significativement plus élevé ($p=0,045$).

Enfin les valeurs du peptide natriurétique de type B (BNP) étaient significativement plus élevées chez le groupe des cas sévères par rapport au groupe des cas non sévère.

Tableau 1. Comparaison des caractéristiques démographiques entre le groupe des cas sévères (n=103) et le groupe des cas non sévères (n=26)

		Total (n=129)	Non Sévère (n=26)	Sévère (n=103)	P value
Sexe	MASCULIN	77 (59,69%)	14 (53,85%)	63 (61,17%)	0,49
	FEMININ	52 (40,31%)	12 (46,15%)	40 (38,83%)	
Age		55,5 (41 - 69)	41 (30 - 57,5)	58 (41 - 71)	0,002

Tableau 2. Comparaison des paramètres biochimiques entre le groupe des cas sévères (n=103) et le groupe des cas non sévères (n=26)

	Tous les patients (n=129)	Non Sévère (n=26)	Sévère (n=103)	z/t	P value
Albumine g/L	33,63 ± 6,77	38,45 ± 6,67	33 ± 6,34	3,910	0,0002
Alanine Aminotransférase (ALAT) UI/L	33 (19 -58)	28 (15,25-59,75)	34 (20 - 58)	-0,628	0,5298
Aspartate Aminotransférase (ASAT) UI/L	36 (22 -59)	23,5 (18,25-40)	37 (25 - 62)	-2,513	0,0120
Bilirubine conjuguée (directe) mg/L	2,8 (1,9 -4,4)	2,25 (1,775-3,975)	3 (2,05 - 4,55)	-1,127	0,2595
Bilirubine libre (indirecte) mg/L	3,2 (2 -5,05)	3,2 (2,05-6,55)	3,25 (1,93 - 4,83)	-0,484	0,6282
Bilirubine totale mg/L	6,4 (4,2 -9,6)	5,8 (3,65-10,35)	6,5 (4,2 - 9,4)	-0,279	0,7805
Gamma glutamyl-transférase (GGT) UI/L	56,5 (28,25 -107,25)	37,5 (19,25-84,5)	64,5 (29,75 - 124,25)	-2,087	0,0369
Phosphatase alcaline (PAL) UI/L	69,5 (55 -94,25)	59 (47,5-93)	73 (56 - 97)	-1,899	0,0576
Protéines totales g/L	66 (60,5 -72)	70 (63,5-75)	66 (60 - 71)	-1,873	0,0610
Bicarbonates mmol/L	26 (23 -29)	27,5 (24-30)	26 (23 - 29)	-0,884	0,3770
Calcium mg/L	84,98 ± 9,47	89.30 ± 6,45	84 ± 9,79	2,476	0,0020
Chlore (Cl) mmol/L	102 (99 -105)	104 (101-106)	102 (97 - 105)	-2,120	0,0340
Magnésium plasmatique mg/L	21 (20 -24)	21 (19,25-22)	22 (20 - 25)	-2,004	0,0451
Sodium (NA) mmol/L	138 (135 -140)	138 (136,5-139,5)	139 (135 - 141)	-0,223	0,8234
Potassium (K) mmol/L	4,1 (3,8 -4,4)	4,1 (3,65-4,4)	4,1 (3,8 - 4,4)	-0,301	0,7633
Phosphore mmol/L	33 (28 -40)	36 (31-42)	32 (27 - 39,5)	-1,761	0,0782
Créatinine mg/L	7,8 (6,7 -10)	7,4 (6,45-8,45)	8 (6,9 - 10,4)	-1,626	0,1039
Urée g/L	0,33 (0,24 -0,51)	0,28 (0,225-0,36)	0,35 (0,26 - 0,57)	-2,523	0,0116
Protéine c-réactive (CRP) mg/L	72,5 (16,08 -193,85)	4,05 (0,775-23,95)	90,35 (31,63 - 220,93)	-5,069	0,0000
Ferritine ng/ml	561 (199 -1385,5)	196 (94,5-848)	688,5 (258,75 - 1480)	-2,504	0,0123
Procalcitonine (PCT) ng/ml	0,09 (0,03 -0,36)	0,02 (0,01-0,09)	0,13 (0,04 - 0,49)	-3,191	0,0014
Créatine phosphokinase (CPK) UI/L	73,5 (40 -153,5)	44 (33-83)	77 (43 - 227)	-2,570	0,0102
Lactate deshydrogénase (LDH) UI/L	361 (265 -590)	250 (195,5-307,25)	403 (300,5 - 635,5)	-4,361	0,0000
Troponine I hs ng/L	6,4 (2,1 -36,5)	1,5 (0,325-3,075)	7,9 (2,7 - 42,9)	-4,389	0,0000
Brain natriuretic peptide (BNP) pg/ml	40 (13 -117)	10 (10-14,75)	44 (15 - 133)	-3,662	0,0003

3.3 ANALYSE PAR COURBE ROC DE LA PERFORMANCE DES TESTS BIOCHIMIQUES POUR PRÉDIRE LA SÉVÉRITÉ DE LA COVID-19

Les variables significativement différentes entre les deux groupes ont été étudiés comme tests pronostiques de la sévérité de la maladie. L'intérêt prédictif de chacune des variables prise isolément est présenté sous forme de courbes ROC dans la figure 1.

L'analyse des aires sous la courbe (ASC) a démontré que;

l'Age (ASC = 0,697 [IC 95%: 0,608 – 0,777]), ASAT (ASC = 0,665 [IC 95%: 0,576 – 0,746]), Calcémie (ASC = 0,684 [IC 95% 0,595 – 0,764]), Chlorémie (ASC = 0,642, [IC 95% 0,551 – 0,726]), Créatine phosphokinase (ASC = 0,687 [IC 95% 0,594 – 0,770]), Ferritinémie (ASC = 0,675 [IC 95% 0,582 – 0,759]), GGT (ASC = 0,645 [IC 95% 0,547– 0,734]), Magnésium plasmatique (ASC = 0,642 [IC 95% 0,547– 0,729]) et l'Urée sanguin (ASC = 0,660 [IC 95% 0,572 – 0,741]) ne permettaient pas de prédire la sévérité de la maladie, compte tenu des valeurs basses des ASC.

L'albumine (ASC = 0,779, [IC 95% 0,694 – 0,849]), LDH (ASC = 0,798, [IC 95% 0,715 – 0,866]) et la Procalcitonine (ASC = 0,732, [IC 95% 0,641 – 0,810]) ont une valeur prédictive moyenne avec des valeurs seuils de <36 g/L, > 308 UI/L et >0,02 ng/ml respectivement.

Tandis que la valeur pronostique est bonne pour BNP (ASC = 0,854, [IC 95% 0,766 – 0,919]), CRP (ASC = 0,845, [IC 95% 0,770 – 0,904]) et Troponine I hs (ASC = 0,812, [IC 95% 0,730– 0,878]) avec des valeurs seuils de >17 pg/ml, > 27,1 mg/L et >5,3 ng/l respectivement.

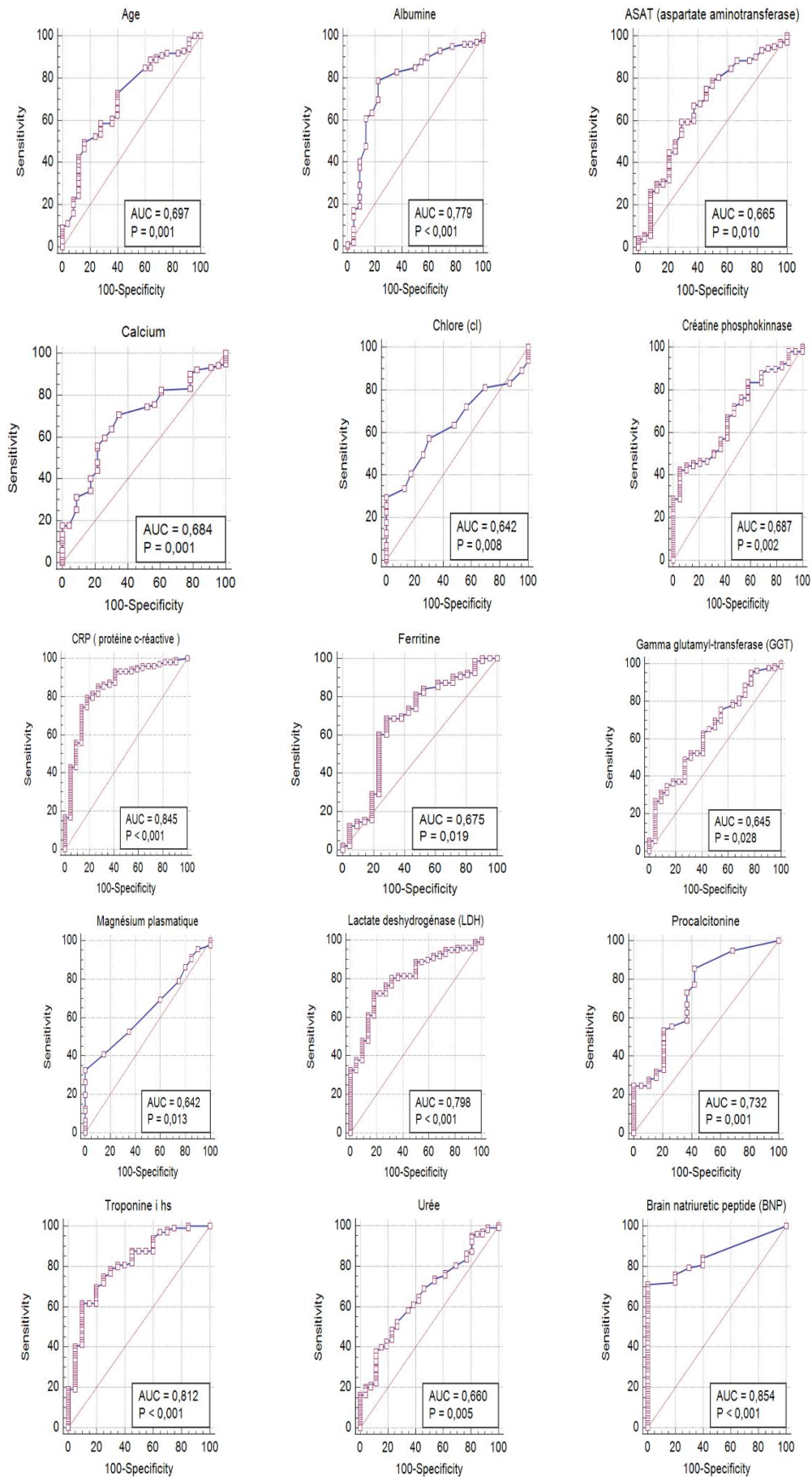


Fig. 1. Courbes ROC des marqueurs biochimiques

4 DISCUSSION

En décembre 2019, des pneumopathies sévères inexplicables sont apparues dans la ville de Wuhan en Chine [16]. L'agent causal est un virus de la famille des coronavirus, initialement appelé nCoV-2019, puis SARS-CoV-2 par le comité international de taxonomie des virus [17]. Cette maladie nommée « COVID-19 » par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), s'est rapidement propagée atteignant des proportions épidémiques et a été détectée plus tard dans plusieurs pays du monde [18], ce qui a poussé l'OMS à déclarer officiellement le coronavirus disease 19 (COVID-19), une pandémie mondiale le 11 mars 2020 [19].

L'identification de marqueurs cliniques et biologiques prédictifs et fiables qui peuvent aider à identifier les patients COVID-19 positifs présentant un risque accru de développer des formes sévères de la maladie (par exemple, nécessitant une assistance respiratoire et/ou des soins intensifs), est primordiale pour adapter et rationaliser les modalités de la prise en charge, en particulier dans les établissements de santé dont les ressources ont été dépassées par le nombre énorme de cas COVID-19 nécessitant des soins intensifs.

Conformément à ce besoin impérieux, les résultats de notre étude fournissent une description concise des principales anomalies biochimiques caractérisant une cohorte de patients atteints du COVID-19 et nous avons observé qu'un certain nombre de ces marqueurs biochimiques présentent des différences significatives chez le groupe des cas sévères par rapport au groupe des cas non sévère.

Les définitions des formes non sévères et sévères sont hétérogènes selon les études et aucune définition des formes sévères n'a été validée. La commission nationale de santé chinoise a proposé les critères suivants pour la définition des formes sévères : fréquence respiratoire > 30/min, saturation pulsée en oxygène (SpO₂) ≤ 93 %, PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg, détresse respiratoire et nécessité d'une ventilation mécanique, signes de choc, défaillance d'organes nécessitant une prise en charge en soins intensifs [1].

Dans notre étude les patients hospitalisés dans les services de réanimations et nécessitant des soins intensifs sont classés dans le groupe des cas sévères et les patients hospitalisés dans les autres services et ne nécessitant pas une prise en charge en soins intensifs sont classés dans le groupe des cas non sévère. Le nombre élevé des cas sévères (n=103) par rapport au cas non sévères (n=26) dans notre cohorte s'explique par le fait que notre structure hospitalière prend en charge les formes sévères provenant des différentes provinces de la région et que la prise en charge des formes non sévères était réservée uniquement aux personnels médicaux et paramédicaux du CHU.

dans notre cohorte, on note une nette prédominance masculine (59,69%) avec un sexe ratio H/F de 1,8 ce qui est concordant avec plusieurs études, 63,7 % des patients étaient des hommes dans l'étude de Wu et al [20], 62 %, 58,1 %, 60,3 % et 59 % dans les études de Zhou et al [4], Guan et al [21], Richardson et al [22] et Gong et al [8] respectivement. Cette différence est possiblement expliquée par la fréquence plus élevée de facteurs de risques de sévérité de la maladie dans la population masculine. Cependant le genre n'est pas significativement différent entre les deux groupes (p= 0,49) et n'étaient pas corrélés à la sévérité de la maladie et ceci en accord avec les études de Gong et al [8], Bonetti et al [23], Gao et al [24] et Wang et al [2], par contre Zhang et al [25] ont trouvé que le sexe masculin est un facteur de risque des formes sévères du COVID-19.

L'âge avancé a souvent été décrit comme facteurs de risque de la sévérité et de la mortalité du COVID-19 dans plusieurs études [2], [4], [8], [10], [22], [26], [27], [28]] et l'âge supérieur à 50 ans apparaissait comme fortement associé à la survenue d'un SDRA tandis que l'âge supérieur à 65 était associé à la mortalité selon l'étude de Wu et al [20]. Ceci est mis en évidence dans notre étude puisque les patients avec des cas sévères étaient significativement plus âgés (p= 0,002), ceci peut être expliqué par le vieillissement du système immunitaire et le dysfonctionnement des lymphocytes T et B ainsi que la production excessive de cytokines de type 2 ce qui pourraient entraîner une déficience dans le contrôle de la répllication virale et des réponses pro-inflammatoires plus prolongées [29], [30].

Les différents marqueurs biologiques identifiés comme facteurs prédictifs de formes sévères de COVID-19 peuvent être classés en 3 groupes: les marqueurs biochimiques, immunologiques, inflammatoires et de défaillance viscérale. Dans notre étude on s'y intéressé aux marqueurs biochimiques de l'inflammation, d'infection et de défaillance d'organes.

Concernant les marqueurs biochimiques inflammatoires et infectieux, Plusieurs séries ont répertorié l'augmentation significative de la CRP chez les patients avec des formes sévères de la maladie par rapport aux cas non sévères de COVID-19 [8], [10], [20], [24], [26], [27], [31]], Gong et al [8] ont montré que la CRP est un marqueur prédictif de la sévérité de la maladie avec un ASC= 0.838 (p =0.000) et un seuil optimal de 30,7 mg/L. De même les travaux de Zhe et al [10], Liu et al [31] et Zhang et al [32] ont objectivé le même résultats en analyse multivariée par régression logistique avec un Odds Ratio (OR) = 1.030 [IC 95% 1.005-1.055], OR=10.530[IC 95% 1.224-34.701] et OR=96.5 [IC 95% 4.6-2017.6]. Dans une autre étude Lu et al [27] ont trouvé qu'une valeur de la CRP > 34 mg/L était prédictif de la mortalité en analyse multivariée (modèle COX régression) avec un Hazard Ratio (HR) = 13,5 ([IC 95%, 3.1 - 58.0] P<0.001). Ces résultats corroborent bien ceux de notre étude qui retrouve une élévation significative de la CRP chez le groupe des cas sévères, à l'aide d'une courbe ROC (ASC = 0,845, [IC 95% 0,770 – 0,904]) par la méthode de maximalisation de l'indice de Youden, la valeur seuil de CRP de 27,1 mg/L a été identifiée comme permettant de discriminer les patients à risque de développer les formes sévères de la maladie confirmé en régression logistique univariée OR=1.019 ([IC 95% 1.007-1.031] P=0.002). La CRP est un marqueur réputé de l'inflammation. De cinétique rapide, elle est synthétisée par les hépatocytes et les adéocytes sous le control des interleukines 6. A noté que plusieurs études ont montré que l'interleukine 6 est un facteur prédictif de la sévérité du COVID-19 [24], [10].

L'élévation de la Ferritinémie a été décrite comme facteur pronostique dans la littérature, la concentration moyenne de Ferritine était $>800 \mu\text{g/L}$ pour les patients atteints d'une maladie sévère. De plus, les niveaux de Ferritine à l'admission étaient entre 1,5 et 5,3 fois plus élevés chez les patients classés comme ayant une maladie sévère par rapport aux patients ayant une maladie COVID-19 non sévère [33]. Lin et al [34] ont trouvé qu'un taux élevé de la Ferritine était prédictif de la sévérité de la maladie OR = 3,302 [IC 95% 1.141 - 9.553, $p = 0.028$] et ceci était confirmé par l'analyse ROC (ASC = 0.7480, $p < 0.001$). Gandini et al [35] ont objectivé une discrimination excellente de la Ferritinémie (ASC = 0.939, [IC 95% 0,894-0,985], $p < 0.001$) et (OR = 1,0048, [IC 95% 1,0029 -1,0083] $p < 0,001$), Bai et al [28] ont incriminé également la Ferritinémie comme facteur pronostic (ASC = 0.833 [IC 95% 0.754-0.912]) et Wu et al [20] ont montré qu'une Ferritinémie élevée est un facteur de risque indépendant de développement d'un SDRA. D'autre part une méta-analyse de Henry et al [3] a recommandé l'utilisation du taux de la Ferritine sérique comme variable dans des modèles de stratification du risque qui peuvent servir de prédicteurs de la sévérité de la COVID-19. Alors que Feld et al [36] dans une étude rétrospective avec un effectif de 942 patients ont conclu que la Ferritine ne peut pas prédire de manière fiable la sévérité et la mortalité du COVID-19, bien que des taux de la Ferritine plus élevés soient associés à la mortalité toutes causes confondues.

Notre travail a objectivé une discrimination faible de la Ferritinémie (ASC = 0,675 [IC 95% 0,582 – 0,759], $p = 0.019$). Les mécanismes responsables de l'association de l'hyperferritinémie et de la sévérité de la maladie chez les patients atteints de COVID-19 ne sont pas élucidés, mais il existe plusieurs hypothèses [36], [37]; 1) La tempête cytokinique observée dans les formes sévères de COVID-19 et une production excessive, inadaptée et autoentretenu de médiateurs pro inflammatoires pourraient favoriser la synthèse de la Ferritine au début de l'inflammation. 2) La fuite de la Ferritine intracellulaire suite au dommage cellulaire provoqué par l'inflammation, ce qui augmente la Ferritine sérique. 3) En cas d'acidose, l'environnement microvasculaire et la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) peuvent libérer le fer de la Ferritine, et c'est ce fer non ligaturé qui peut participer aux réactions de Haber-Weiss et de Fenton, en créant des radicaux hydroxyles, qui provoquent des dommages cellulaires supplémentaires.

La Procalcitonine est normalement produite par les cellules parafolliculaires de la thyroïde. Sa production extrathyroïdienne et sa libération dans la circulation est énormément amplifiées lors des infections bactériennes, et sont activement soutenues par des concentrations accrues d'interleukine (IL) - 1β , de facteur de nécrose tumorale (TNF) - α et d'IL-6. Néanmoins, la synthèse de ce biomarqueur est inhibée par l'interféron (INF) - γ , dont la concentration augmente lors des infections virales [38]. Plusieurs études ont cherché à élucider si la Procalcitonine, dont les valeurs ne sont pas sensiblement modifiées chez les patients atteints d'infections virales, peut jouer un rôle dans la distinction des patients avec ou sans formes sévères du COVID-19. Une méta-analyse de Lippi et al [7] a montré que l'augmentation de la Procalcitonine semblent limitée à l'admission des patients, mais l'augmentation progressive de sa valeur semble refléter un pronostic défavorable. Dans la série de Bai et al menée sur une série de 127 patients, la PCT était retenue comme un facteur prédictif de décès (ASC = 0.900, $p < 0.001$) avec une valeur seuil de 0,15 ng/ml et en analyse multivariée un OR = 39.805 ([IC 95% 2.196-721.369], $p = 0.013$). Une autre étude de Pan et al [39] a retrouvé qu'un taux de PCT $> 0,2 \text{ ng/ml}$ était prédictif de la mortalité OR = 3.554 ([IC 95% 1.284-9.834], $p = 0.015$). L'étude de Liu et al [9] portant sur un effectif de 140 patients, a montré que la PCT peut être utilisée comme un facteur indépendant pour prédire la sévérité du COVID-19 (ASC = 0,812, $p < 0.001$) et que les patients avec un taux de la PCT $> 0,07 \text{ ng/ml}$ étaient plus susceptibles de présenter des complications sévères (HR = 4,908 ([IC 95%, 1.797–13.402] $P = 0.002$)). D'autre part une méta-analyse de Lippi et al [38] a élucidé que l'augmentation des taux de la PCT est associée à un risque presque cinq fois plus élevé d'infection sévère par le SARS CoV-2. Tandis que l'étude de Gao et al [24] n'a pas objectivé de différence significative des taux de la PCT entre les deux groupes sévères et non sévères et ceci peut être expliqué par la taille d'échantillon (43 patients). Dans notre étude on a trouvé une différence significative entre les deux groupes et la PCT avait une valeur pronostique moyenne de la sévérité de la maladie (ASC = 0,732, $p < 0.001$).

L'élévation de la PCT chez les patients avec les formes sévères du COVID-19 peut être due aux infections bactériennes secondaires, il est donc important d'identifier l'infection potentielle et d'instaurer une antibiothérapie à temps [8], [28], [40].

LES MARQUEURS DE DÉFAILLANCE D'ORGANE

Dans notre étude, les biomarqueurs des lésions cardiaques et musculaires étaient significativement élevés chez les patients atteints de COVID-19 sévère. En effet la Troponine était prédictive de la sévérité de la maladie (ASC = 0,812 $p < 0.001$) et ceci est en accord avec plusieurs études, une méta-analyse de Lippi et al [41] ayant regroupé 341 patients, a montré que l'élévation de la Troponine était plus importante dans les formes sévères du COVID-19 (différence pondérée des moyennes de 25.6 ng/L) et s'associe à un pronostic péjoratif. le même résultat était retrouvé dans la méta-analyse de Henry et al [3] avec une différence pondérée des moyennes de 32,7 ng/L. Dans une série de Bai et al [28] la Troponine était prédictif de la mortalité (ASC = 0,939 $p = 0.022$). Le même résultat était retrouvé dans l'étude de Shi et al [11] par analyse par la courbe ROC (ASC = 0.92, $P < 0.001$) avec une valeur seuil de 26 ng/ml et confirmé en modèle multivariée par la régression de COX avec un HR = 4.56 ([IC 95% 1.28–16.28]; $P = 0.019$). Une autre étude transversale de Chen et al [42] a mis en évidence qu'un taux élevé de Troponine I étaient un facteur prédictif indépendants d'une forme critique du COVID-19 (OR = 26,9 ([IC 95% 4,1-177,3] $P = 0.001$).

Le LDH est un acteur majeur dans le métabolisme du glucose qui est présent dans les tissus de tout l'organisme et catalyse réversiblement la transformation du pyruvate en lactate. Sa sécrétion est déclenchée par une nécrose de la membrane cellulaire.

Une série rétrospective observationnelle de Han et al [43] a montré que le LDH pouvait être identifié comme un puissant facteur prédictif pour la reconnaissance précoce des lésions pulmonaires et des cas sévères de COVID-19 (OR = 1,009 ([IC 95% 1,002 – 1,016] $P < 0,05$) et ceci

était confirmé par l'analyse ROC (ASC=0,878, $p < 0.001$) avec un seuil de discrimination de 344,5 UI/L. D'autre part l'élévation du LDH (environ 40 % des patients) était associée à la survenue d'un SDRA et à la mortalité dans l'étude de Zhou et al [4] en analyse univariée (OR= 45,43 ([IC 95% 6,10 – 338,44] $P = 0.002$), dans l'étude de Bai et al [28] (ASC=0,928, $p < 0.001$) et dans l'étude de Pan et al [39] une valeur de LDH > 481 UI/L est un facteur de risque indépendant de la mortalité (OR= 3.185 ([IC 95% 1.154-8.788] $P = 0.025$). Ces résultats corroborent bien ceux de notre étude; en effet le LDH était prédictif de la sévérité du COVID- 19 (ASC=0,798 $p < 0.001$) avec un seuil de discrimination de 308 UI/L.

Concernant la CPK, une étude rétrospective de Zhou et [4] a retrouvé qu'elle était un facteur de risque associé à la mortalité en analyse univariée OR= 2,56 ([IC 95% 1,03 – 6,36] $P = 0.043$). Dans la série Shi et al [11] l'isoenzyme CK MB ressortait comme prédictif de la mortalité avec une valeur seuil de 2,2 ng/ml (ASC=0,87 $p < 0.001$) et ceci était confirmé en analyse multivariée avec HR=6,62 ([IC 95% 2,49–17,59] $P < 0.001$). Bai et al [28] ont montré que la CPK était prédictive de la mortalité (ASC=0,864 $p = 0.032$). Cependant notre étude ne ressortait pas la CPK comme facteur prédictif de la sévérité de la maladie alors qu'il existait une différence significative entre les deux groupes, de même Wu et al [20] ont retrouvé que l'isoenzyme CK MB n'était pas un facteur de risque de mortalité ou de développement de SDRA.

Les peptides natriurétiques de type B (BNP et NT-pro-BNP) sont des marqueurs du stress myocardique et s'élèvent également en cas de pathologie respiratoire sévère en l'absence de dysfonction cardiaque clinique ou échographique. Leur élévation est aussi associée à un pronostic plus sombre chez des patients présentant un SDRA [44]. Les concentrations de BNP augmentent immédiatement après une lésion myocardique, l'ampleur de l'augmentation étant en corrélation avec l'importance de la lésion [45].

L'étude de Shi et al [11] a montré qu'un taux de NT-pro-BNP >900pg/ml est un facteur de risque de la mortalité HR= 3,12 ([IC 95% 1,25–7,80] $P = 0.015$). Guo et al [46] ont constaté que des taux élevés de Troponine T (cTnT) étaient significativement associés à des niveaux élevés de BNP sérique ($p < 0,001$) et ils ont rapporté que, parallèlement à l'élévation progressive des taux sériques de cTnT, les taux de BNP augmentaient aussi progressivement chez les patients COVID-19 dont l'état de santé se détériorait, contrairement aux patients avec des formes non sévères dont les taux sériques de BNP restaient faibles et stables. Une série de Stefanini et al [47] portant sur 397 patients a conclu que la détection précoce d'une élévation concomitante de hs-TnI et de BNP permet de prédire la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 (OR =3, ([IC 95% 1,06 – 9,93] $p = 0.039$). Rath et al [12] ont observés que la majorité des patients sévèrement affectés par le COVID-19 révèlent des niveaux élevés de NT pro-BNP indiquant un stress myocardique aigu et qu'il est associé à un mauvais pronostic. Dans notre série Le BNP ressortait comme facteur prédictif de la sévérité de la maladie (ASC = 0,854; $P < 0,001$).

Les lésions myocardiques observées avec le COVID-19 sont attribuées à deux mécanismes d'action du Sars-Cov-2: direct par tropisme cardiaque via la protéine membranaire ACE2 et indirect via l'induction d'une intense réponse inflammatoire systémique, une tempête de cytokines et l'hypoxie secondaire à la lésion pulmonaire [11], [48], [49].

Les anomalies de la fonction hépatique sont un facteur prédictif important de la mortalité des patients atteints de COVID-19 [50], [13]. Une recherche récente a indiqué que le SRAS-CoV-2 peut se lier directement aux cholangiocytes ACE2-positifs; ainsi, les anomalies hépatiques chez les patients atteints de COVID-19 peuvent être dues à un dysfonctionnement des cholangiocytes et à d'autres causes, telles que des lésions hépatiques induites par des médicaments et par la réponse inflammatoire systémique [51].

L'hyperbilirubinémie totale signe une atteinte hépatique, elle a été décrite comme facteur de risque de la mortalité dans l'étude de Wu et al [20] HR=1,07 ([IC 95% 1,02-1,12] $P = 0,003$) et dans la série de Fu et al [14] OR=1,062 ([IC 95% 1,007 – 1,120] $P < 0,05$)

L'Aspartate Amino-transférase (ASAT) enzyme cytosolique et mitochondriale ubiquitaire (cœur, foie, muscle squelettique poumon, rein...), était retrouvé significativement élevé, en comparant les cas sévères et non sévères ou bien les patients décédés et les survivants, dans plusieurs études [5], [11], [12], [14], [23], [28], [32], [52] et sans différence significative dans d'autres [20], [39]. L'étude de Sun et al [5] a montré une forte corrélation entre la sévérité de la maladie et les taux de l'ASAT (Rho= 0.437; $P < 0,001$). D'autre part un taux élevé de l'ASAT était un facteur de risque de la mortalité dans l'étude de Fu et al [14] en analyse univariée (OR =2,627 ([IC 95% 1,586 – 4,351] $P < 0,001$).

De même L'Alanine Amino-transférase (ALAT), enzyme cytosolique spécifique du foie, était retrouvée significativement différent entre les différents groupes dans certaines études [13] [17] [32], [50], [53] et sans différence significative dans d'autres [11], [12], [23], [26], [28], [31], [39] alors qu'il n'était ressorti comme facteur prédictif de la fatalité du COVID-19 dans aucune étude.

Le rapport ASAT/ALAT a été également identifié comme facteur prédictif de la mortalité dans les travaux de Fu et al [14] (OR =3,224 ([IC 95% 1,586 – 6,555] $P < 0,001$)

Dans notre étude ces trois paramètres n'étaient pas retrouvés comme prédictif de la sévérité de la maladie.

L'albumine est l'indice le plus intuitif de l'état nutritionnel de l'organisme. Lorsque l'albumine diminue, l'organisme perd sa résistance au virus, ce qui entraîne la progression de la maladie [31].

La dénutrition est en règle générale un facteur de mauvais pronostic et doit donc être activement recherchée, Comme toute infection aiguë, COVID-19 est une maladie à haut risque de dénutrition [54].

L'hypoalbuminémie a une valeur pronostique péjorative au cours du COVID-19, elle a été décrite comme facteur prédictif de la sévérité de la maladie dans les travaux de Liu et al [31] (OR=7,353 ([IC 95% 1,098 – 50,000] P = 0,003) et une étude italienne de Bonneti et al [23] incluant 144 patients (dont 70 décès) a montré que l'hypoalbuminémie est un facteur prédictif de la mortalité par le SARS COV 2. D'autre part Wu et al [20] ont trouvé qu'elle est associée à la survenue d'un SDRA (HR=0,49 ([IC 95% 0,37-0,66] P<0,001) et à la mortalité (HR=0,19 ([IC 95% 0,07-0,49] P=0,001). Le même résultat était retenu par Bai et al [28] (ASC = 0.843; P<0,001). Une autre série de Fu et al [13] a rapporté que le taux de mortalité était très élevé chez les patients avec hypoprotéinémie par rapport à ceux avec une protéinémie normale (14.3 % vs 1.5%; RR=9,471 ([IC 95% 2,307- 38,880] P<0.001). Ces résultats sont en accord avec notre étude qui a ressorti l'hypoalbuminémie comme facteur prédictif de la sévérité du COVID-19 (ASC = 0,779; P<0,001) avec une valeur pronostic moyenne.

Il est également prouvé que les maladies rénales chroniques sont associées aux formes sévères de l'infection à COVID-19 [6]. De plus, le taux de mortalité lié à la pneumonie chez les patients atteints d'IRC semble être 14-16 fois plus élevé que dans la population générale [55].

Une étude prospective importante portant sur 701 patients a révélé que des taux élevés de la Créatinine sérique (HR=2,99 ([IC 95% 2,00–4,47] P<0,001) et de l'Urée (HR=7,15 ([IC 95% 4,92–10,39] P<0,001) à l'admission étaient en corrélation avec la sévérité de la maladie [15].

L'étude de Fu et al [14] a retrouvé que l'urémie était un facteur de risque de la mortalité en analyse univariée et multivariée (OR=1,589 ([IC 95% 1,273 – 1,984] P<0,001) alors que créatinémie n'était associé à la mortalité qu'en analyse univariée. Bai et al [28] ont montré que la Créatinine a une bonne valeur pronostic de la mortalité (ASC = 0,815; P<0,001) D'autre part Wu et al [20] ont trouvé que la Créatinine et l'Urée sont associés à la survenue d'un SDRA, de plus l'Urée était associée à la mortalité.

Les données d'une étude prospective multicentrique sur 16.749 patients au Royaume-Uni suggèrent une association entre la présence d'une insuffisance rénale chronique préalable, et le risque de mortalité chez les patients COVID-19 [56]. Cependant d'autres études n'ont pas trouvé une association entre la mortalité ou la sévérité de la COVID-19 et ces deux marqueurs rénaux [23], [31] et c'est le résultat de notre série.

Les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte rénale de la COVID-19 restent hypothétiques; Elles peuvent être indirectes et rentreraient dans le cadre de modifications hémodynamiques secondaires à l'état septique du patient et/ou à la présence d'une réponse immunitaire inflammatoire systémique inadaptée de type «tempête des cytokines». Ou bien une possible atteinte rénale cytopathique directe du coronavirus SARS-CoV-2, notamment du fait d'une expression préférentiellement tubulaire proximale de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) [15], [57], [58] et l'expression de ACE2 dans les reins était près de 100 fois plus élevée que dans les poumons, selon des données récentes de séquençage de l'ARN de tissus humains [59].

5 CONCLUSION

Notre travail et ceux réalisés à ce jour suggèrent qu'il existe des preuves claires de l'association des biomarqueurs biochimiques, hématologiques et immunologiques avec la sévérité et/ou la mortalité de l'infection par la COVID-19.

Nos résultats ont démontré que la CRP, la Troponine, le BNP sont des facteurs prédictifs indépendants de la sévérité de la COVID-19 avec une bonne valeur pronostique, tandis que l'Albumine, LDH et la Procalcitonine ont une valeur pronostique moyenne.

La connaissance des facteurs pronostiques permettra l'élaboration de modèles prédictifs de la sévérité de la maladie et leurs utilisations en complément dans la pratique clinique pour la stratification des risques et pour une prise en charge précoce et adaptée afin de minimiser le taux de mortalité et pour une gestion rationnelle des ressources médicales.

REFERENCES

- [1] Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. *Rev Médecine Interne* 2020; 41: 308–18. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.04.004>.
- [2] Wang K, Zuo P, Liu Y, Zhang M, Zhao X, Xie S, et al. Clinical and laboratory predictors of in-hospital mortality in patients with COVID-19: a cohort study in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* n.d. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa538>.
- [3] Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. 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* 2020; 0. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.
- [4] Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet* 2020; 395: 1054–62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
- [5] Sun Y, Dong Y, Wang L, Xie H, Li B, Chang C, et al. Characteristics and prognostic factors of disease severity in patients with COVID-19: The Beijing experience. *J Autoimmun* 2020; 112: 102473. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102473>.
- [6] Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol* 2020; 52: 1193–4. <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>.

- [7] Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 1131–4. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0198>.
- [8] Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, et al. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.25.20025643>.
- [9] Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2020; 127: 104370. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370>.
- [10] Zhe Z, T C, K L, X H, Z H, G G. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 2020; 95. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.041>.
- [11] Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, Shen B, Yang F, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J* 2020. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa408>.
- [12] Rath D, Petersen-Uribe Á, Avdiu A, Witzel K, Jaeger P, Zdanyte M, et al. Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: 1491–9. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01683-0>.
- [13] Fu L, Fei J, Xu S, Xiang H-X, Xiang Y, Tan Z-X, et al. Acute liver injury and its association with death risk of patients with COVID-19: a hospital-based prospective case-cohort study. *MedRxiv* 2020: 2020.04.02.20050997. <https://doi.org/10.1101/2020.04.02.20050997>.
- [14] Fu L, Fei J, Xiang H-X, Xiang Y, Tan Z-X, Liu F-F, et al. Influence factors of death risk among COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospital-based case-cohort study n.d.: 20.
- [15] Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97: 829–38. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.
- [16] Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
- [17] Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin D-Y, Li S, Liu S-L, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *The Lancet* 2020; 395: 949–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30557-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30557-2).
- [18] Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *The Lancet* 2020; 395: 689–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30260-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30260-9).
- [19] Lippi G, Mattiuzzi C, Bovo C, Plebani M. Current laboratory diagnostics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Acta Bio Medica Atenei Parm* 2020; 91: 137–45. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i2.9548>.
- [20] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 934–43. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
- [21] Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
- [22] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020; 323: 2052. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
- [23] Bonetti G, Manelli F, Patroni A, Bettinardi A, Borrelli G, Fiordalisi G, et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. *Clin Chem Lab Med CCLM* 2020; 0. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0459>.
- [24] Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic Utility of Clinical Laboratory Data Determinations for Patients with the Severe COVID-19. *J Med Virol* 2020: jmv.25770. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>.
- [25] Zhang S, Zhao J, Wu Z, Shang Y, Zheng J, Meng M, et al. Potential Predictors for Disease Progression and Medication Evaluation of 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Rochester, NY: Social Science Research Network; 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3551399>.
- [26] Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Alvarez-Sala R, Montserrat J, Quintana M, et al. A cohort of patients with COVID-19 in a major teaching hospital in Europe. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.29.20080853>.
- [27] Lu J, Hu S, Fan R, Liu Z, Yin X, Wang Q, et al. ACP risk grade: a simple mortality index for patients with confirmed or suspected severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 disease (COVID-19) during the early stage of outbreak in Wuhan, China. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.20.20025510>.
- [28] Bai T, Tu S, Wei Y, Xiao L, Jin Y, Zhang L, et al. Clinical and Laboratory Factors Predicting the Prognosis of Patients with COVID-19: An Analysis of 127 Patients in Wuhan, China. *SSRN Electron J* 2020. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3546118>.
- [29] Opal SM, Girard TD, Ely EW. The Immunopathogenesis of Sepsis in Elderly Patients. *Clin Infect Dis* 2005; 41: S504–12. <https://doi.org/10.1086/432007>.
- [30] Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM, Qi Q, Weyand CM. Naive T Cell Maintenance and Function in Human Aging. *J Immunol* 2015; 194: 4073–80. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1500046>.
- [31] Liu W, Tao Z-W, Wang L, Yuan M-L, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1032–8. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000775>.
- [32] Zhang J, Yu M, Tong S, Liu L-Y, Tang L-V. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2020; 127: 104392. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104392>.

- [33] Gómez-Pastora J, Weigand M, Kim J, Wu X, Strayer J, Palmer AF, et al. Hyperferritinemia in critically ill COVID-19 patients – Is ferritin the product of inflammation or a pathogenic mediator? *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2020; 509: 249–51. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.06.033>.
- [34] Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect* 2020; 81: 647–79. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.053>.
- [35] Gandini O, Criniti A, Ballesio L, Giglio S, Galardo G, Gianni W, et al. Serum Ferritin is an independent risk factor for Acute Respiratory Distress Syndrome in COVID-19. *J Infect* 2020; 81: 979–97. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.006>.
- [36] Feld J, Tremblay D, Thibaud S, Kessler A, Naymagon L. Ferritin levels in patients with COVID-19: A poor predictor of mortality and hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Int J Lab Hematol* 2020; 42: 773–9. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13309>.
- [37] Kappert K, Jahić A, Tauber R. Assessment of serum ferritin as a biomarker in COVID-19: bystander or participant? Insights by comparison with other infectious and non-infectious diseases. *Biomarkers* 2020; 25: 616–25. <https://doi.org/10.1080/1354750X.2020.1797880>.
- [38] Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem* 2020; 505: 190–1. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.004>.
- [39] Pan F, Yang L, Li Y, Liang B, Li L, Ye T, et al. Factors associated with death outcome in patients with severe coronavirus disease-19 (COVID-19): a case-control study. *Int J Med Sci* 2020; 17: 1281–92. <https://doi.org/10.7150/ijms.46614>.
- [40] Zhang J, Dong X, Cao Y, Yuan Y, Yang Y, Yan Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020; 75: 1730–41. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.
- [41] Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63: 390–1. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>.
- [42] Chen C, Chen C, Yan JT, Zhou N, Zhao JP, Wang DW. [Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2020; 48: 567–71. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123>.
- [43] Han Y, Zhang H, Mu S, Wei W, Jin C, Tong C, et al. Lactate dehydrogenase, an independent risk factor of severe COVID-19 patients: a retrospective and observational study. *Aging* 2020; 12: 11245–58. <https://doi.org/10.18632/aging.103372>.
- [44] Bajwa EK, Januzzi JL, Gong MN, Thompson BT, Christiani DC. Prognostic value of plasma N-terminal probrain natriuretic peptide levels in the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008; 36: 2322–7. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318181040d>.
- [45] Aboughdir M, Kirwin T, Abdul Khader A, Wang B. Prognostic Value of Cardiovascular Biomarkers in COVID-19: A Review. *Viruses* 2020; 12: 527. <https://doi.org/10.3390/v12050527>.
- [46] Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 811. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
- [47] Stefanini GG, Chiarito M, Ferrante G, Cannata F, Azzolini E, Viggiani G, et al. Early detection of elevated cardiac biomarkers to optimise risk stratification in patients with COVID-19. *Heart* 2020; 106: 1512–8. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317322>.
- [48] Yahia F, Zakhama L, Abdelaziz A. COVID-19 and Cardiovascular diseases. Scoping review study. *Tunis Med* 2020; 98: 283–94.
- [49] Atteintes du système cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie coronavirus 19 | Elsevier Enhanced Reader n.d. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2020.11.004>.
- [50] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [51] Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, Ke A, et al. Specific ACE2 Expression in Cholangiocytes May Cause Liver Damage After 2019-nCoV Infection. *Genomics*; 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
- [52] Feng Z, Yu Q, Yao S, Luo L, Zhou W, Mao X, et al. Early prediction of disease progression in COVID-19 pneumonia patients with chest CT and clinical characteristics. *Nat Commun* 2020; 11: 4968. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18786-x>.
- [53] Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020; 395: 497–506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [54] Thibault R, Quilliot D, Seguin P, Tamion F, Schneider S, Déchelotte P. 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* 2020; 34: 97–104. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.03.001>.
- [55] Sarnak MJ, Jaber BL. Pulmonary Infectious Mortality Among Patients With End-Stage Renal Disease. *CHEST* 2001; 120: 1883–7. <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1883>.
- [56] Docherty A, Harrison E, Green C, Hardwick H, Pius R, Norman L, et al. Features of 16,749 hospitalised UK patients with COVID-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.23.20076042>.
- [57] ACE2 Expression in Kidney and Testis May Cause Kidney and Testis Damage After 2019-nCoV Infection | medRxiv n.d. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022418v1> (accessed March 15, 2021).
- [58] Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *Rev Médecine Interne* 2020; S0248866320301648. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>.
- [59] Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients n.d.: 25.