

Les marqueurs de l'inflammation dans le COVID-19: C-Reactive Protein, ferritine et LDH, sont-ils des prédicteurs fiables de sévérité ?

[Are markers of inflammation in COVID-19: C-Reactive Protein, ferritin and LDH reliable predictors of severity ?]

Leila El Akkari and Fatima El Boukhrissi

Service de Biochimie-Toxicologie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès, Morocco

Copyright © 2023 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:* COVID-19 disease is an infectious disease characterized by a wide spectrum of clinical manifestations of varying severity. Biological markers play an important role in its management. The objective of this work is to study the association between the elevation of certain markers of inflammation: CRP, ferritin and LDH, and the severity of COVID-19.

Materials and methods: This is a retrospective study carried out at the biochemistry laboratory of HMMI in Meknes, covering a series of 324 patients, hospitalized and declared positive for COVID-19. Patients are divided into 2 groups according to the severity of the disease; severe or moderate form, and all received a complete biological assessment including: CRP, ferritin and LDH. The aim of this study is to determine the role of these inflammatory markers in predicting the severity of COVID-19.

Results: In a series of 324 cases, the average age is 33 years with a M/F sex ratio of 5. 40 patients developed the severe form of the disease, in whom the average age and the number of comorbidities, are both significantly higher than in the moderate forms group (age, $p = 0.000$; comorbidities, $p < 0.05$). Plasma concentrations of CRP, ferritin and LDH were respectively increased in 164 (25.3%), 128 (19.7%), and 136 (21%) patients, with a statistically significant difference between the 2 groups of patients. However, statistical analysis shows that only CRP and ferritin levels are significant predictors of severe forms of COVID-19. A CRP level ≥ 31.80 mg/L predicts disease severity with a sensitivity of 80% and a specificity of 96.5%. For ferritin, the predictive rate of severity is ≥ 295 ng/mL, with a sensitivity of 70% and a specificity of 88.7%.

Discussion: Despite the limited size of our sample, the results of our study are consistent with those of the literature. They indicate that serum levels of CRP and ferritin are reliable and early predictors of the severity of COVID-19. Some studies have examined the prognostic role of other inflammatory markers, such as interleukin-6 and procalcitonin. However, it is difficult to carry out a large panel of tests in our context, given that they are not widely available.

Conclusion: Our study showed that serum CRP and ferritin levels are better than LDH in predicting severe forms of COVID-19. They can be determined easily in almost all laboratories, which would help ensure adequate care and monitoring of patients upon admission.

KEYWORDS: COVID-19, C-Reactive Protein, ferritin, LDH, predictors, severity.

RESUME: *Introduction:* La maladie du COVID-19 est une maladie infectieuse qui se caractérise par un large spectre de manifestations cliniques de sévérité variable. Les marqueurs biologiques jouent un rôle important dans sa prise en charge. L'objectif de ce travail est d'étudier l'association entre l'élévation de certains marqueurs de l'inflammation: la CRP, la ferritine et la LDH, et la sévérité du COVID-19.

Matériels et méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au laboratoire de biochimie de l'HMMI de Meknès, portant sur une série de 324 patients, hospitalisés et déclarés positifs au COVID-19. Les patients sont répartis en 2 groupes selon la gravité de la maladie; forme sévère ou modérée, et ont tous bénéficié d'un bilan biologique complet comportant: la CRP, la ferritine et la LDH. Le but de cette étude est de déterminer le rôle de ces marqueurs de l'inflammation dans la prédiction de la sévérité du COVID-19.

Résultats: Sur une série de 324 cas, l'âge moyen est de 33 ans avec un sexe ratio H/F de 5. 40 patients ont développé la forme sévère de la maladie, chez qui l'âge moyen et le nombre de comorbidités, sont tous les deux significativement plus élevés que dans le groupe des formes modérées (âge, $p = 0,000$; comorbidités, $p < 0,05$). Les concentrations plasmatiques de la CRP, ferritine et LDH sont respectivement augmentées chez 164 (25,3%), 128 (19,7%), et 136 (21%) des patients, avec une différence statistiquement significative entre les 2 groupes de malades. Cependant, L'analyse statistique montre que seuls les taux de la CRP et de la ferritine sont des prédicteurs significatifs des formes sévères du COVID-19. Un taux de CRP $\geq 31,80$ mg/L prédit la gravité de la maladie avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 96,5%. Pour la ferritine, le taux prédictif de sévérité est ≥ 295 ng/mL, avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 88,7%.

Discussion: Malgré la taille limitée de notre échantillon, les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature. Ils indiquent que les taux sériques de CRP et de ferritine, sont des prédicteurs fiables et précoces, en ce qui concerne la sévérité du COVID-19. Certaines études ont examiné le rôle pronostique d'autres marqueurs inflammatoires, comme l'interleukine-6 et la procalcitonine. Cependant, il est difficile de réaliser dans notre contexte un grand panel de tests, vu qu'ils ne sont pas largement disponibles.

Conclusion: Notre étude a montré que les taux sériques de CRP et de ferritine sont meilleurs que ceux de la LDH dans la prédiction des formes sévères du COVID-19. Ils peuvent être déterminés facilement dans presque tous les laboratoires, ce qui aiderait à assurer une prise en charge et un suivi adéquat aux patients dès leur admission.

MOTS-CLEFS: COVID-19, C-Reactive Protein, ferritine, LDH, prédicteurs, sévérité.

1 INTRODUCTION

La maladie COVID-19 est une maladie infectieuse fortement contagieuse liée au virus SARS-COV2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). Les premiers cas sont apparus fin 2019 à Wuhan, la 7^{ème} ville la plus peuplée de Chine. [1] Depuis, l'épidémie a connu une flambée dans le monde entier. Le 30 Janvier 2020, l'OMS a déclaré que la maladie constitue « une urgence de santé publique de portée internationale » puis comme « une pandémie » le 11 Mars 2020. Au Maroc, on compte jusqu'à ce jour plus de 470000 cas confirmés de la maladie avec un nombre de décès avoisinant les 8300. Le 1^{er} cas déclaré dans notre pays remonte au 02 Mars 2020. Il s'agissait d'un ressortissant marocain en provenance d'Italie [2].

Le virus du SARS-COV2 appartient à la famille des Coronavirus. Son réservoir naturel semble être la chauve-souris. [3] Plusieurs hypothèses ont été émises concernant l'hôte intermédiaire du virus, notamment celles du serpent et du pangolin, mais aucune n'a été validée avec certitude. [4] La transmission du virus est principalement inter-humaine, via les gouttelettes respiratoires générées lorsqu'une personne infectée parle, tousse ou éternue [5].

Le nouveau virus pénètre dans les cellules épithéliales grâce à des récepteurs spécifiques. Il a été démontré que la protéine S (Spike), se trouvant sur l'enveloppe du virus, avait une grande affinité avec le récepteur ACE2, ce qui permet son entrée dans la cellule. [6] Les récepteurs ACE2 se trouvent le plus souvent sur la paroi des voies respiratoires, mais également au niveau de l'épithélium intestinal, le foie, le cœur, les vaisseaux sanguins et les reins. [7,8] Après une durée d'incubation moyenne de 5 jours, [9] survient une infection du tractus respiratoire qui se caractérise par un large spectre de manifestations cliniques de sévérité variable.

Les marqueurs biologiques jouent un rôle important dans la prise en charge des patients atteints du COVID19, non seulement dans la démarche diagnostique, mais surtout dans l'évaluation du pronostic de la maladie [10].

L'objectif de notre travail est d'étudier le rôle que peuvent jouer certains marqueurs de l'inflammation dans la prédiction de la gravité du COVID-19, en comparant 3 paramètres biochimiques souvent augmentés: la CRP, la ferritine et la LDH.

2 MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1 POPULATION D'ÉTUDE

Cette étude rétrospective concerne 324 patients d'âge ≥ 18 ans confirmés positifs au COVID-19 par RT-PCR et hospitalisés depuis le début de la pandémie à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, entre le mois de Mars et le mois de Juillet 2020. Les patients sont classés en fonction du tableau clinique en 2 catégories: forme sévère ($n=284$), définie par une SaO₂ $<94\%$ et/ou une étendue des lésions scanographiques $>50\%$, et forme non sévère ($n=40$), incluant tous les patients hospitalisés mais ne répondant pas aux critères précédents. [11], [16]

2.2 COLLECTE DES DONNÉES

La collecte des renseignements cliniques et paracliniques a été réalisée à partir des dossiers des patients et le recueil des données sur des fiches d'exploitation comprenant: les paramètres démographiques (âge, sexe), les comorbidités associées (diabète, HTA,...), le service d'hospitalisation (Réanimation/Covid), les paramètres cliniques et radiologiques (T°, SaO₂, TDM,..) et les paramètres biologiques (CRP, ferritine, LDH).

2.3 MÉTHODE D'ANALYSE BIOLOGIQUE

Le diagnostic de certitude s'est basé sur la méthode de référence de diagnostic moléculaire du SARS-CoV-2: la RT-PCR. L'identification du génome viral s'est faite sur des écouvillons naso-pharyngés. Tous les patients confirmés positifs au COVID-19 ont bénéficié d'un bilan biologique complet avec le dosage de la CRP, la ferritine et la LDH réalisés au service de biochimie-toxicologie de l'HMMI de Meknès. Les prélèvements sanguins sont réalisés à jeun dans les premières 24h de l'hospitalisation. Les seuils retenus pour définir une élévation des paramètres étudiés sont pour la CRP: 10mg/L, la LDH: 250U/L et la ferritine: 200mg/L chez la femme et 300mg/L chez l'homme.

2.4 ANALYSE STATISTIQUE

L'exploitation des données et l'analyse des résultats est effectuée sur le logiciel Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), en version 21.0 (IBM, Chicago, IL). Les données qualitatives ont été présentées sous forme de moyenne et d'écart type, les données quantitatives sous forme de valeurs médianes (intervalle interquartile (IQR) 25% - 75%), de chiffres et de pourcentages. L'analyse des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques, a été réalisée à l'aide du test chi carré, le test exact de Fisher et le test U de Mann-Whitney. Une analyse de régression logistique a été utilisée pour déterminer les facteurs prédicteurs affectant la gravité du COVID-19 et une courbe de fonctionnement du récepteur a été réalisée pour trouver la valeur seuil, la sensibilité et la spécificité de ces prédicteurs.

3 RÉSULTATS

3.1 TERRAIN: AGE, SEXE ET COMORBIDITÉS

Notre population d'étude est composée de 324 patients atteints de la COVID 19 avec un âge médian de 33 ans (18 – 76 ans) et un sexe ratio H/F de 5. 40 patients ont développé la forme sévère alors que 284 patients ont présenté la forme modérée. Le groupe de patients atteints de la forme modérée (G1) est constitué de 284 sujets (54 femmes, 270 hommes) d'âge médian de 58 ans, alors que le groupe de patients atteints de la forme sévère (G2) est composé de 40 patients (10 femmes, 30 hommes) avec un âge médian de 32 ans. On note une différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,000$). Les comorbidités sont présentes chez 18 % des sujets, ainsi le diabète est rapporté chez 9,25%, l'HTA chez 3,7% et les cardiopathies chez 2,46%. Le nombre de comorbidités est significativement plus élevé dans le groupe des formes sévères par rapport au groupe des formes modérées ($p < 0,05$).

3.2 TABLEAU CLINIQUE

Les symptômes retrouvés chez les sujets sont dominés par la fièvre (21%), la toux (16,7%), l'anosmie (16%), les céphalées (16%), l'asthénie (14,2%) et les arthromyalgies (11,7%). Par ailleurs, d'autres signes sont rapportés comme la dyspnée (10%), la diarrhée (6,8%) et les nausées/vomissements (2,5%). Parmi les 162 malades, 20 (12,34%) ont présenté une forme grave de la maladie, dont 8 (4,93%) ont nécessité une admission en service de réanimation. A l'admission, ces patients ont une saturation en oxygène < 95% et/ou présentent au scanner des lésions pulmonaires typiques en verre dépoli, d'une étendue supérieure à 50%. Deux (1,23%) de ces malades âgés de 69 et de 75 ans sont décédés.

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et cliniques des cas modérés et sévères de COVID 19

	Total n= 324	Modérés (n=284) n (%)	Sévères (n=40) n (%)	p-value
Age - Médiane (IQR)	33 (27 - 45)	32 (27 - 41)	58 (45 - 68)	0,000* ^a
Sexe				
Homme	270 (83,5%)	240 (84,5%)	30 (75%)	0,108 ^b
Femme	54 (16,5%)	44 (15,7%)	10 (25%)	
Comorbidités				
Diabète	30 (9,3%)	12 (4,2%)	18 (45%)	0,000* ^b
HTA	12 (3,7%)	4 (1,4%)	8 (20%)	0,002* ^c
Cardiovx	8 (2,5)	2 (0,6%)	6 (15%)	0,006* ^c
Maladie de système/Maladie auto immune	8 (2,5%)	4 (1,2%)	4 (10%)	<0,0001
Hémopathie	4 (1,2%)	4 (1,2%)	0	
Obésité (IMC>30)	2 (0, 6%)	2 (0,6%)	0	
Autre	6 (1,9%)	0	6 (15%)	
Signes cliniques				
Fièvre	68 (21%)	52 (18,3%)	16 (40%)	0,003* ^b
Toux	54 (16,6%)	32 (11,3%)	22 (55%)	0,000* ^b
Anosmie	52 (16%)	46 (16,4%)	6 (15%)	1,000 ^c
Céphalées	52 (16%)	44 (15,5%)	8 (20%)	0,533 ^c
Asthénie	46 (14,2%)	38 (13,4%)	8 (20%)	0,084 ^c
Arthromyalgies	38 (11,7%)	24 (8,5%)	14 (35%)	0,000* ^b
Dyspnée	32 (10%)	16 (5,6%)	16 (40%)	0,000* ^b
Mal de gorge	16 (8%)	18 (6,3%)	8 (20%)	0,060 ^c
Diarrhée	22 (6,8%)	20 (7%)	2 (5%)	1,000 ^c
Agueusie	20 (6,2%)	20 (7%)	0	0,614 ^c
Rhinorrhée	12 (3,7%)	12 (4,2%)	0	1,000 ^c
Nausée/Vomissement	8 (2,5%)	6 (2,1%)	2 (5%)	0,413 ^c
Anorexie	4 (1,2%)	0	4 (10%)	0,015* ^c
Evolution				
Réanimation	16 (4,9%)	0	16 (40%)	0,000* ^c
Décès	4 (1,2%)	0	4 (10%)	0,015* ^c

*p<0,05, a: Test U de Mann-Whitney, b: Test de chi carré, c: Test exact de Fisher, IQR intervalle interquartile.

3.3 MARQUEURS BIOCHIMIQUES (CRP, FERRITINE ET LDH)

Les concentrations plasmatiques de la CRP, ferritine et LDH étaient respectivement augmentées chez 82 (25,3%), 60 (19,7%), et 70 (21%) des patients. La comparaison des valeurs entre les deux groupes a montré une différence statistiquement significative pour la CRP (66,1mg/l vs 1,4mg/l, p=0,000), pour la ferritine (458,4µg/l vs 119,8µg/l, p=0,000), et la LDH (289U/l vs 202,5U/l, p=0,000).

Tableau 2. Taux de CRP, ferritine et LDH chez les patients atteints du COVID-19

Marqueurs inflammatoires	Total (n =324)	Modérés (n=284)	Sévères (n=40)	p-value
CRP> 10mg/L n (%) Médiane (IQR)	82 (25,9%)	48 (16,9%) 1,4 (0,50-4,22)	34 (85%) 66,1 (33,1– 96,6)	0,000 ^{a, b}
Ferritine F > 200µg/L H > 300 µg/L n (%) Médiane (IQR)	60 (19,1%)	34 (12%) 119,8 (71 –191,5)	26 (65%) 458,4 (158,2 -1131,4)	
LDH>250U/L n (%) Médiane (IQR)	70 (21,6%)	42 (14,8%) 202,5 (174,75–232,25)	28 (70%) 289 (235,75 - 335,25)	

* $p < 0,05$, a Test U de Mann-Whitney, b Test de chi carré, IQR intervalle interquartile.

L'analyse de régression logistique, incluant la CRP, la ferritine et la LDH, comme facteurs indépendants de gravité, montre que seuls les taux de la CRP (OR=1,036, 95% IC (1.016–1.056), $p=0,000$) et de la ferritine (OR=1,001, 95% IC (1.000–1.002), $p=0,082$) sont des prédicteurs significatifs des formes sévères du COVID-19.

Tableau 3. Résultats de l'analyse de régression logistique comparant la CRP, la ferritine et la LDH, comme facteurs indépendants de gravité

	p-value	OR	IC pour OR 95%	
			Inférieur	Supérieur
CRP	0,000*	1,036	1,016	1,056
Ferritine	0,082*	1,001	1,000	1,002
LDH	0,713	1,001	0,995	1,008

* $p < 0,5$, OR OddsRatio, IC intervalle de confiance

Une analyse de la courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (ROC) a été réalisée, afin de déterminer la meilleure valeur seuil des taux de la CRP et de la ferritine pouvant prédire la sévérité de la maladie. On a constaté qu'un taux de CRP $\geq 31,80$ mg/L prédisait la gravité de la maladie avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 96,5% (aire sous la courbe (ASC): 0,882, $p < 0,05$). [Figure 2] Pour la ferritine, le taux prédictif de sévérité est ≥ 295 ng/mL, avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 88,7% (aire sous la courbe (ASC): 0,794, $p < 0,05$).

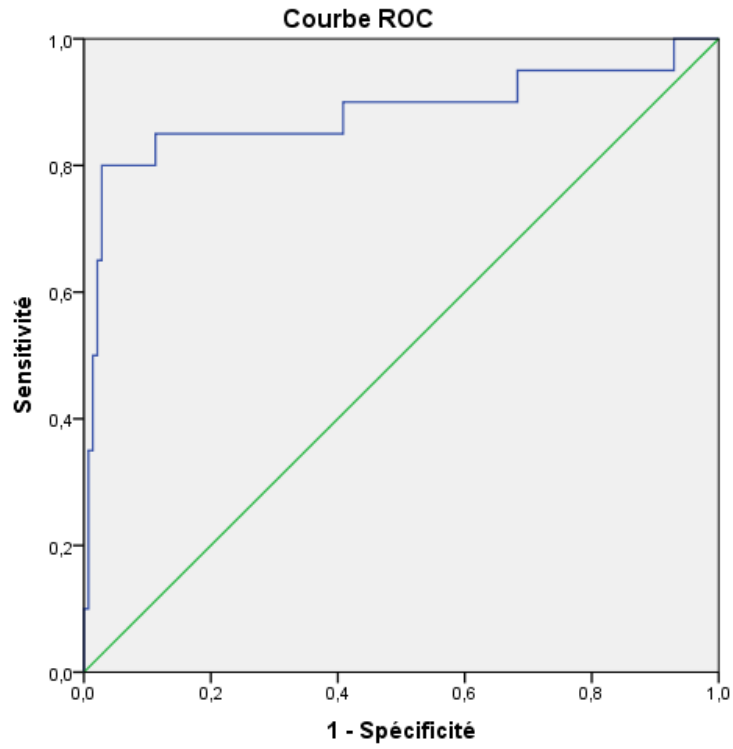


Fig. 1. Courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (ROC) pour la CRP. Aire sous la courbe (AUC) =0,882 ($p<0,05$); IC à 95% = 0,772 – 0,993.

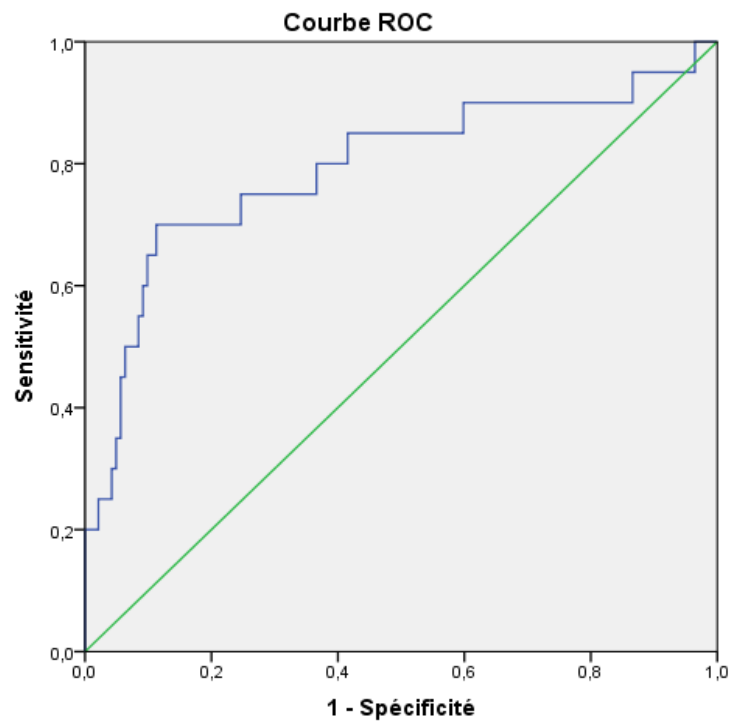


Fig. 2. Courbe des caractéristiques de fonctionnement du récepteur (ROC) pour la ferritine. Aire sous la courbe (AUC) =0,794 ($p<0,05$); IC à 95% = 0,666 – 0,921.

4 DISCUSSION

Depuis le début de la pandémie, de nombreuses études menées ont révélé une augmentation de la gravité du COVID-19 avec l'âge. En effet, l'âge moyen des patients ayant une forme sévère de la maladie serait compris entre 50 et 60 ans [12]. Selon une méta-analyse regroupant plus de 200 études à travers le monde, l'âge moyen dans ce groupe de malades est estimé à 60 ans [13]. On retrouve presque le même résultat dans notre étude (58 ans). Aussi, on remarque un nombre de comorbidités significativement plus élevé dans le groupe des formes graves de la maladie que dans celui des formes modérées. Le diabète, l'HTA et les maladies cardiovasculaires sont les plus fréquents, avec des prévalences respectives de 45%, 20% et 15% ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,006$). Des études préalables ont également identifié l'âge et les maladies métaboliques associées, telles que le diabète et l'HTA, comme des facteurs de risque d'une évolution défavorable du COVID-19 [13], [14]. Ces comorbidités se voient plus fréquemment dans les groupes d'âge avancé. Ce qui laisse à suggérer que leur effet sur la sévérité du COVID-19 serait âge-dépendant [15].

Il existe au moins deux explications possibles à l'augmentation de la prévalence du diabète chez le groupe des formes sévères. Le dysfonctionnement immunitaire observé chez les sujets diabétiques pourrait être lié à l'expression exagérée des cytokines pro-inflammatoires [16]. Cette réaction inadaptée est marquée par l'aggravation du syndrome inflammatoire [10]. De plus, l'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2), qui semble être la porte d'entrée du SRAS-COV-2 dans l'organisme, serait diminuée chez les sujets diabétiques. Bien que cela puisse sembler bénéfique, car il y'aurait moins de récepteurs disponibles pour que le virus puisse pénétrer dans les cellules, l'ACE2 s'est avérée être une protéine anti-inflammatoire, pouvant même avoir un pouvoir protecteur dans d'autres pneumopathies infectieuses [17]. Par conséquent, la faible expression de l'ACE2 chez les patients diabétiques atteints du COVID-19 pourrait contribuer à l'inflammation pulmonaire incontrôlée et aggraver le tableau clinique. Dans l'HTA, le système rénine-aldostérone-angiotensine (SRAA) est dérégulé. Les patients hypertendus sont souvent sous inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), qui sont censés faire augmenter l'expression de l'ACE2 [18]. Cependant, rien encore ne prouve que les IEC ou d'autres médicaments similaires entraînent une expression tissulaire accrue des ACE [19]. Néanmoins, un dysfonctionnement immunitaire a également été associé à l'HTA. Il s'agirait d'une altération des fonctions des lymphocytes T CD8+ qui pourrait entraîner une dérégulation des cytokines et par conséquent contribuer à la réaction inflammatoire systémique et au syndrome de détresse respiratoire aigüe, tous les deux observés dans les formes sévères du COVID-19 [20].

Lors d'une méta-Analyse incluant 43 études en Chine, on a constaté que la fièvre, la toux et l'asthénie, faisaient partie des symptômes les plus courants dans le COVID-19 [21]. Les résultats de notre étude sont comparables à ceux de la littérature. Les signes cliniques le plus souvent observés sont par ordre de fréquence: la fièvre, la toux, l'anosmie, les céphalées et l'asthénie. Par contre, on note une prédominance des signes respiratoires chez les patients atteints de la forme sévère de la maladie, à savoir la toux (55%) et la dyspnée (40%). Ceci s'explique par l'atteinte pulmonaire qui se complique souvent d'une insuffisance respiratoire dans les formes graves [22]. Comme on l'a déjà évoqué, la phase d'invasion virale est parfois suivie d'une réaction immunitaire inadaptée, marquée par l'aggravation de la symptomatologie respiratoire et du syndrome inflammatoire [10]. Les premières publications scientifiques ont soutenu le rôle de « l'orage cytokinique » dans l'aggravation de la maladie. Il serait responsable d'une atteinte multi-organique [23]. Cette hypothèse, proposée par le Professeur Li Lanjuan, est aujourd'hui remise en question [24]. Cependant, on a remarqué une élévation importante des cytokines inflammatoires, en particulier celle des IL6, chez les patients souffrant des formes graves voire létales de la maladie [25], [26]. D'autres marqueurs de l'inflammation sont impliqués dans la COVID-19. Les plus utilisés en pratique courante au laboratoire de biochimie sont la CRP, la ferritine et la LDH [27].

La CRP est un biomarqueur sensible de la phase aigüe de l'inflammation, de l'infection et des lésions tissulaires [28]. Son taux se trouve souvent élevé chez les patients atteints du COVID-19. Les cas les plus sévères ont montré une élévation significativement plus marquée par rapport aux cas modérés (81,5% vs 56,4%, respectivement) [21]. Dans notre étude, on retrouve également une corrélation positive entre l'élévation des taux de CRP et la sévérité de la maladie (85% vs 16,9%, $p < 0,001$). Ces taux élevés seraient liés non seulement à l'inflammation, mais également au développement du syndrome de détresse respiratoire aigüe et des lésions myocardiques, qui sont observés dans les formes sévères du COVID-19 [29], [30].

La ferritine est la protéine qui permet le stockage du fer dans l'organisme [31]. Son dosage sérique est la méthode de référence pour évaluer les réserves martiales [32]. Ces dernières décennies, la ferritine est devenue une molécule clé du système immunitaire, orchestrant la défense cellulaire contre l'inflammation [33], [34]. Les études récentes ont montré des taux élevés de la ferritine chez les patients atteints du COVID-19 [35]. Ces taux sont d'autant plus élevés dans les formes sévères que dans les formes modérées [36]. Ces données concordent avec les résultats de notre étude, qui montrent des taux de ferritine significativement plus élevés chez les malades sévères (65% vs 12%, $p < 0,001$). L'hyperferritinémie s'observe, non seulement en cas de surcharge en fer, mais également dans les états inflammatoires, les maladies auto-immunes, infectieuses

ou néoplasiques [37-38]. Dans des situations encore plus critiques, les taux de ferritine peuvent atteindre des niveaux extrêmement élevés. Par exemple, dans le syndrome d'activation macrophagique (MAS), déclenché par des infections virales, on observe une réaction anormale du système immunitaire, associant une surexpression des cytokines et une hyperferritinémie [39]. Un profil de cytokines ressemblant au MAS, caractérisé par des taux élevés d'IL1, IL2, IL6, IL7, IL8 et TNF α , a été rapporté chez les patients atteints de la forme sévère du COVID-19 [40]. On suppose qu'il existe une physiopathologie commune de l'hyperferritinémie, entre le MAS et le COVID-19 sévère [35].

En plus de l'augmentation la CRP et la ferritine, on constate également une élévation du taux de la LDH dans les infections virales sévères en général, mais aussi dans les formes sévères du COVID-19 [41], [42]. La LDH est une enzyme intracellulaire de la voie métabolique anaérobie. Elle catalyse la conversion réversible du lactate en pyruvate avec la réduction du NAD⁺ en NADH [43]. Cette enzyme est présente, dans presque tous les tissus de l'organisme, sous forme de 5 isozymes distinctes: LDH-1 dans les cardiomyocytes, LDH-2 dans le système réticuloendothélial, LDH-3 dans les pneumocytes, LDH-4 dans les reins et le pancréas et la LDH-5 dans le foie et le muscle strié [45]. Les infections sévères peuvent entraîner des lésions tissulaires, médiées par les cytokines, avec une libération de la LDH [46]. Etant présente dans le tissu pulmonaire (isozyme 3), la libération de la LDH pourrait être accrue chez les patients atteints du COVID-19 sévère, ce qui entraînerait une pneumonie interstitielle, évoluant souvent vers un syndrome de détresse respiratoire aigu [45]. Une étude chinoise comparant les taux élevés de LDH chez les malades sévères et non sévères, sur une totalité de 675 patients, a montré une différence significative entre les 2 groupes (70,5% vs 39%) [47]. On retrouve également dans notre étude une corrélation significative entre l'élévation des taux de LDH et la sévérité du COVID-19 (70% vs 14, 8%, $p < 0,001$).

En appliquant une analyse statistique de régression logistique, la comparaison des 3 paramètres biologiques: CRP, ferritine et LDH, a montré que les deux premiers sont de meilleurs prédicteurs de sévérité du COVID-19 par rapport à la LDH. Lors d'une étude Pakistanaise évaluant les mêmes marqueurs inflammatoires, on a trouvé que la ferritine sérique était le prédicteur le plus faible parmi l'ensemble des paramètres biologiques étudiés [48]. Pourtant, la plupart des études préconisent l'utilisation du couple ferritine et CRP dans la prédiction de la sévérité du COVID-19 [35, 49-51]. L'interprétation des courbes ROC des taux sériques de la CRP et de la ferritine, a confirmé dans notre étude, que ces deux marqueurs sont des prédicteurs très fiables d'une évolution défavorable. Pour la CRP, une valeur $\geq 31,80$ mg/L prédit une forme sévère de la maladie avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 96,5% (AUC = 0,882). Liu et coll. ont également montré qu'une CRP $> 41,8$ mg/L était associée à des complications graves du COVID-19, avec une sensibilité de 88,9% et une spécificité de 72,7% (AUC = 0,858) [52]. Quant à la ferritine, notre valeur seuil prédictive est ≥ 295 ng/ml, avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 88,7% (AUC = 0,794). On retrouve un résultat semblable dans une étude de Cao et coll., qui a démontré qu'une valeur seuil $\geq 272,5$ ng/ml prédisait la gravité de la maladie avec une sensibilité de 96% et une spécificité de 70% (ASC = 0,873) [53].

Malgré la taille limitée de notre échantillon, les résultats de notre étude concordent avec ceux de la littérature. Ils indiquent que les taux sériques de CRP et de ferritine, sont des prédicteurs fiables et précoces, en ce qui concerne la sévérité du COVID-19. Certaines études ont examiné le rôle pronostique d'autres marqueurs inflammatoires, comme l'interleukine-6 et la procalcitonine [51,52]. Cependant, il est difficile de réaliser dans notre contexte un grand panel de tests, vu qu'ils ne sont pas largement disponibles.

5 CONCLUSION

Notre étude a montré que les taux sériques de CRP et de ferritine sont meilleurs que ceux de la LDH, dans la prédiction des formes sévères du COVID-19. Ils peuvent être déterminés facilement dans presque tous les laboratoires, ce qui aiderait à assurer une prise en charge et un suivi adéquat aux patients dès leur admission.

REFERENCES

- [1] D. Wang, B. Hu, C. Hu, F. Zhu, X. Liu, J. Zhang, B. Wang, H. Xiang, Z. Cheng, Y. Xiong, Y. Zhao, Y. Li, X. Wang, Z. Peng, Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China, *JAMA* 323 (2020); 1061–1069, <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
- [2] <http://www.covidmaroc.ma/>
- [3] Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Si HR, Zhu Y, Li B, Huang CL, Chen HD, Chen J, Luo Y, Guo H, Jiang RD, Liu MQ, Chen Y, Shen XR, Wang X, Zheng XS, Zhao K, Chen QJ, Deng F, Liu LL, Yan B, Zhan FX, Wang YY, Xiao GF, Shi ZL. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579 (7798): 270–273, <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2951-z>.
- [4] Ji W, Wang W, Zhao X, Zai J, Li X. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol* 2020; 92: 433–40. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11684-020-0767-8#citeas>.

- [5] Wiersinga, W.J., Rhodes, A., Cheng, A.C., Peacock, S.J., Prescott, H.C., 2020. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA* 324, 782. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- [6] Tai W, He L, Zhang X, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mo Immunol.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>.
- [7] D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, et al. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology prevention and management. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>.
- [8] Touyz RM, Li H, Delles C. ACE2 the Janus-faced protein – from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and COVID-19. *Clin Sci.* 2020; 134 (7): 747–750. <https://doi.org/10.1042/cs20200363>.
- [9] 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 (18): 1708–20.
- [10] Skevaki, C., Fragkou, P.C., Cheng, C., Xie, M., Renz, H., 2020. Laboratory characteristics of patients infected with the novel SARS-CoV-2 virus. *Journal of Infection* 81, 205–212. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.06.039>
- [11] COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
- [12] Verity R, Okell LC, Dorigatti I, et al.: Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020, 20: 669-677. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30243-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30243-7).
- [13] Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Yee NTS, Liu C, Nerurkar SN, Kai JCY, Teng MLP, Li X, Zeng H, Borghi JA, Henry L, Cheung R, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol.* 2021 Mar; 93 (3): 1449-1458. doi: 10.1002/jmv.26424. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32790106; PMCID: PMC7436673.
- [14] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323 (16): 15741581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.
- [15] Katherine E Goodman, JD, PhD, Laurence S Magder, PhD, Jonathan D Baghdadi, MD, PhD, Lisa Pineles, MA, Andrea R Levine, MD, MS, Eli N Perencevich, MD, MS, Anthony D Harris, MD, MPH, Impact of Sex and Metabolic Comorbidities on COVID-19 Mortality Risk Across Age Groups: 66,646 Inpatients Across 613 U.S. Hospitals, *Clinical Infectious Diseases*, 2020;, ciaa1787, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1787>.
- [16] Morgan Spencer Gold, Daniel Sehayek, Sofianne Gabrielli, Xun Zhang, Christine McCusker & Moshe Ben-Shoshan (2020) COVID-19 and comorbidities: a systematic review and meta-analysis, *Postgraduate Medicine*, 132: 8, 749-755, DOI: 10.1080/00325481.2020.1786964.
- [17] Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections. *Nat Commun.* 2014 May 6; 5 (1): 3594.
- [18] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation.* 2005 May 24; 111 (20): 2605–2610.
- [19] Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-angiotensin system blockers and the COVID-19 pandemic: at present there is no evidence to abandon renin-angiotensin system blockers. *Hypertension.* 2020 Jun; 75 (6): 1382–1385.
- [20] Youn JC, Yu HT, Lim BJ, et al. Immunosenescent CD8+ T cells and C-X-C chemokine receptor type 3 chemokines are increased in human hypertension. *Hypertension.* 2013 Jul; 62 (1): 126–133.
- [21] FU, Leiwen, WANG, Bingyi, YUAN, Tanwei, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection*, 2020, vol. 80, no 6, p. 656-665.
- [22] WJ Guan ZY Ni Y Hu Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020.
- [23] 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. *Lancet* 2020; 395: 497–506.
- [24] Furong Zeng, Yuzhao Huang, Ying Guo, Mingzhu Yin, Xiang Chen, Liang Xiao, Guangtong Deng, Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: A meta-analysis, *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 96, 2020, 467-474, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.05.055>.
- [25] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–81.
- [26] Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020, <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
- [27] Henry BM, de Oliveira MH, 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* 2020; 58: 1021–8.

- [28] M.B. Pepys, G.M. Hirschfield, C-reactive protein: a critical update, *J. Clin. Invest.* 111 (2013) 1805–1812, <https://doi.org/10.1172/JCI18921>.
- [29] Wu C, Chen X, Cai Y, 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: 1-11. [10.1001/jamainternmed.2020.0994](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994).
- [30] Shi S, Qin M, Shen B, et al.: Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020, 5: 802-10. [10.1001/jamacardio.2020.0950](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0950).
- [31] Laufberger MV: Sur la cristallisation de la ferritine. *Bull Soc Chim Biol* 1937; 19: 1575.
- [32] Jacobs A, Worwood M. Ferritin in serum. Clinical and biochemical implications. *N Engl J Med.* 1975 May 1; 292 (18): 951-6. doi: [10.1056/NEJM197505012921805](https://doi.org/10.1056/NEJM197505012921805). PMID: 1090831.
- [33] Sharif K, Vieira Borba V, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Eppur Si Muove: ferritin is essential in modulating inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2018 Feb; 191 (2): 149-150. doi: [10.1111/cei.13069](https://doi.org/10.1111/cei.13069). Epub 2017 Nov 9. PMID: 29023673; PMCID: PMC5758369.
- [34] Wang W, Knovich MA, Coffman LG, Torti FM, Torti SV. Serum ferritin: Past, present and future. *BiochimBiophys Acta.* 2010 Aug; 1800 (8): 760-9. doi: [10.1016/j.bbagen.2010.03.011](https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2010.03.011). Epub 2010 Mar 19. PMID: 20304033; PMCID: PMC2893236.
- [35] Dahan S, Segal G, Katz I, Hellou T, Tietel M, Bryk G, Amital H, Shoenfeld Y, Dagan A. Ferritin as a Marker of Severity in COVID-19 Patients: A Fatal Correlation. *Isr Med Assoc J.* 2020 Aug; 22 (8): 494-500. PMID: 33236582.
- [36] Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020 May 1; 130 (5): 2620-2629. doi: [10.1172/JCI137244](https://doi.org/10.1172/JCI137244). PMID: 32217835; PMCID: PMC7190990.
- [37] Agmon-Levin N, Rosário C, Katz BS, Zandman-Goddard G, Meroni P, Cervera R, Stojanovich L, Blank M, Pierangeli S, Praprotnik S, Meis Ed, Seguro LP, Ruffatti A, Pengo V, Tincani A, Doria A, Shoenfeld Y. Ferritin in the antiphospholipid syndrome and its catastrophic variant (cAPS). *Lupus.* 2013 Nov; 22 (13): 1327-35. doi: [10.1177/0961203313504633](https://doi.org/10.1177/0961203313504633). Epub 2013 Sep 13. PMID: 24036580.
- [38] Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2007 Aug; 6 (7): 457-63. doi: [10.1016/j.autrev.2007.01.016](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.01.016). Epub 2007 Feb 16. PMID: 17643933.
- [39] Manuel Ramos-Casals, Pilar Brito-Zerón, Armando López-Guillermo, Munther A Khamashta, Xavier Bosch, Adult haemophagocytic syndrome, *The Lancet*, Volume 383, Issue 9927, 2014, Pages 1503-1516, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61048-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61048-X).84.
- [40] Suxin Wan, Qingjie Yi, Shibing Fan, Jinglong Lv, Xianxiang Zhang, Lian Guo, Chunhui Lang, Qing Xiao, Kaihu Xiao, Zhengjun Yi, Mao Qiang, Jianglin Xiang, Bangshuo Zhang, Yongping Chen. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP).
- [41] Henry B, De Olivera MHS, S. B, M. P, G. L Hematologic, biochemical and immune marker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirusdisease 2019 (COVID 19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020.
- [42] Tao RJ, Luo XL, Xu W, et al. Viral infection in community acquired pneumonia patientswith fever: a prospective observational study. *J Thorac Dis.* 2018; 10 (7): 4387–95.
- [43] Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell.* 2008; 134 (5): 703–7.
- [44] Farhana A, Lappin SL. Biochemistry, Lactate Dehydrogenase. [Updated 2020 May 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557536/>.
- [45] Martinez-Outschoorn UE, Prisco M, Ertel A, et al. Ketones and lactate increase cancer cell «stemness» driving recurrence, metastasis and poor clinical outcome in breast cancer: achieving personalized medicine via metabolo-genomics. *Cell Cycle.* 2011; 10 (8): 1271–86.
- [46] Henry BM, Aggarwal G, Wong J, Benoit S, Vikse J, Plebani M, Lippi G. Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. *Am J Emerg Med.* 2020 Sep; 38 (9): 1722-1726. doi: [10.1016/j.ajem.2020.05.073](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.073). Epub 2020 May 27. PMID: 32738466; PMCID: PMC7251362.
- [47] Asghar M, Haider Kazmi S J, Khan N A, et al. (August 05, 2020) Poor Prognostic Biochemical Markers Predicting Fatalities Caused by COVID-19: A Retrospective Observational Study From a Developing Country. *Cureus* 12 (8): e9575. doi: [10.7759/cureus.9575](https://doi.org/10.7759/cureus.9575).
- [48] Ahnach M, Zbiri S, Nejari S, Ousti F, Elkettani C. C-reactive protein as an early predictor of COVID-19 severity. *J Med Biochem.* 2020 Oct 2; 39 (4): 500-507. doi: [10.5937/jomb0-27554](https://doi.org/10.5937/jomb0-27554). PMID: 33312067; PMCID: PMC7710381.
- [49] Thirumalaisamy P. Velavan, Christian G. Meyer, Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers, *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 95, 2020, Pages 304-307, ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.061>.
- [50] Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease.* January 2020. doi: [10.1177/1753466620937175](https://doi.org/10.1177/1753466620937175).

- [51] Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, Li B, Song X, Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol.* 2020 Jun; 127: 104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370. Epub 2020 Apr 14. PMID: 32344321; PMCID: PMC7194648.
- [52] Cao P, Wu Y, Wu S, Wu T, Zhang Q, Zhang R, Wang Z, Zhang Y. Elevated serum ferritin level effectively discriminates severity illness and liver injury of coronavirus disease 2019 pneumonia. *Biomarkers.* 2021 Feb 10: 1-6. doi: 10.1080/1354750X.2020.1861098. Epub ahead of print. PMID: 33284041; PMCID: PMC7885718.