

Etude comparative de la variabilité de la Procalcitonine et de la C-Réactive Protéine dans le Syndrome Respiratoire Aigu Sévère à Coronavirus-2SARS-CoV-2, chez les patients hospitalisés en réanimation

[Comparative study of procalcitonin and C-Reactive Protein variability in Coronavirus-2SARS-CoV-2 Acute Respiratory Syndrome in hospitalized patients in resuscitation]

Morjan Asmaa¹⁻², Omari Mohamed¹⁻³, Elmernissi Zakaria¹, and Kamal Nabiha¹⁻²

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

²Laboratoire d'Immunologie Clinique et d'Immuno-Allergie (LICIA), Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Hassan II, Casablanca, Morocco

³Faculté des sciences juridiques, économiques et sociales, Mohammedia, Université Hassan II, Casablanca, Morocco

Copyright © 2021 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: The Covid-19 outbreak is a global pandemic officially declared on March 12, 2020, with more than two million deaths. To assess the role of Procalcitonin as a biomarker of the specific inflammatory response and C-Réactive Protein as a stable and early biomarker of acute inflammation in pathogenesis and disease severity, we conducted a prospective descriptive study in the biochemistry laboratory of the Ibn Rochd University Of Casablanca Morocco in Covid-19 positive patients hospitalized in resuscitation. These biomarkers were abnormally increased in most of these patients. All of the patients who died had a positive admission CRP that would support a positive correlation between the increase in CRP and the severity of infection, without any correlation between CRP values in our study population with age or sex. The follow-up of the PRC could reflect its severity and should be used as a key monitoring indicator for Covid-19. PCT values at admission can predict the progression to a severe form of the disease. However, its synthesis is inhibited by interferon (INF) - γ , whose concentration increases during Coronavirus-2 infection.

KEYWORDS: Covid-19, Resuscitation, PCT, CRP, Variability.

RESUME: La flambée de la Covid-19 constitue une pandémie mondiale déclarée officiellement le 12 mars 2020 dont le nombre de décès a dépassé les deux millions. Pour évaluer le rôle de la Procalcitonine comme biomarqueur de la réponse inflammatoire spécifique et la C-Réactive Protéine comme biomarqueur stable et précoce de l'inflammation aigue dans la pathogénie et la gravité de la maladie, nous avons mené une étude prospective à visée descriptive au sein du laboratoire de biochimie du CHU Ibn Rochd de Casablanca Maroc chez les patients Covid-19 positifs hospitalisés en réanimation. Ces deux biomarqueurs ont été anormalement augmentés chez la plupart de ces patients. La totalité des patients décédés, avaient une CRP positive à l'admission qui serait en faveur d'une corrélation positive entre l'augmentation de la CRP et la gravité de l'infection, sans aucune corrélation entre les valeurs de la CRP chez notre population d'étude avec l'âge ou le sexe. Le suivi de la CRP pourrait refléter sa gravité et devrait être utilisé comme indicateur clé de surveillance de la Covid-19. Les valeurs de la PCT à l'admission peuvent prédire l'évolution vers une forme sévère de la maladie. Néanmoins, sa synthèse est inhibée par l'interféron (INF) - γ , dont la concentration augmente au cours de l'infection au Coronavirus-2.

MOTS-CLEFS: Covid-19, réanimation, PCT, CRP, variabilité.

1 INTRODUCTION

En Décembre 2019, des patients ayant été liés, sur le plan épidémiologique, à un marché de gros de fruits de mer et d'animaux humides dans la province du Hubei à Wuhan en Chine, ont été admis dans les services d'urgences pour un diagnostic initial de pneumonie d'étiologie inconnue [1], [2].

Le directeur général de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a annoncé le 11 février 2019, à Genève que le virus avait été rebaptisé Covid-19: « Co » désigne la famille des Coronaviridae, « Vi » désigne virus, « D » désigne disease (maladie en anglais) et « 19 » puisque cette maladie a été apparue à la fin de l'année 2019.

Le jeudi 12 mars 2020, l'OMS déclare officiellement que la flambée de la Covid-19, constitue une pandémie mondiale.

Actuellement, le Covid-19 a conduit à plus de **178 millions** cas déclarés positifs et **3.86 millions** décès dans le monde entier jusqu'au lundi 21 Juin 2021 à 15h00 GMT.

La Procalcitonine (PCT) ou bien la pré-hormone de la calcitonine, synthétisée par les glandes parathyroïdes, est un nouveau biomarqueur de la réponse inflammatoire spécifique de l'infection bactérienne, parasitaire ou fongique [3].

La C-Réactive Protéine (CRP) est un marqueur biologique stable et précoce de l'inflammation aiguë, synthétisé par les cellules hépatiques et les cellules adipeuses. Cette synthèse est stimulée par l'interleukine-6 (cytokine pro-inflammatoire de l'immunité innée) [4].

Ces deux biomarqueurs de l'inflammation et de l'infection, surtout la CRP, ont été anormalement augmentés chez la plupart des patients Covid-19 positifs, hospitalisés en réanimation du CHU Ibn Rochd de Casablanca au Maroc d'où l'intérêt d'élucider le mécanisme de leur augmentation dans l'infection à Coronavirus-2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SRAS-CoV-2).

Les objectifs de cette étude sont d'une part, d'étudier l'évolution de la CRP et de la PCT lors de cette infection et de comparer leur variabilité avec l'âge et le sexe. D'autre part, d'évaluer la corrélation entre l'augmentation de ces deux paramètres et la gravité de la Covid-19, chez les patients hospitalisés en réanimation du CHU Ibn Rochd de Casablanca.

2 PATIENTS ET MÉTHODES

2.1 TYPE D'ÉTUDE ET POPULATION

Il s'agit d'une étude prospective à visée descriptive réalisée au sein du laboratoire de biochimie du CHU Ibn Rochd de Casablanca, entre le 05/03/2020 et le 10/05/2020, portant sur l'analyse biologique de la CRP et de la PCT des patients Covid-19 positifs hospitalisés en réanimation du CHU Ibn Rochd.

Durant cette période, 85 patients atteints du SRAS-CoV-2 confirmée par PCR et hospitalisés en réanimation, ont été inclus.

2.2 MÉTHODES D'ÉTUDE

- a. Le dosage de la CRP était effectué, sur un prélèvement de sang veineux sur tube sec, par technique Immunoturbidimétrique (Automate Architect Ci8200).

La limite de détection est de 5 mg/l.

La limite de linéarité est de 480 mg/l.

La valeur de référence < 5 mg/l

- b. Le dosage de la Procalcitonine était effectué par technique immunométrique (Chimiluminescence), sur prélèvement de sang veineux (Automate Architect Ci8200).

Les valeurs de référence sont:

PCT < 0,5 ng/l: Infection systémique peu probable

PCT: 0.5 - 2 ng/l: Infection systémique possible

PCT: 2-10 ng/ml: Infection systémique probable avec risque élevé de sepsis sévère

PCT > 10 ng/ml: Choc septique

La limite de linéarité: > 100 ng/ml

2.3 VARIABLES ÉTUDIÉS

Pour chaque patient, ont été considérés l'âge, le sexe et pour l'évolution de chacun des deux paramètres: la valeur maximale, la valeur minimale, la moyenne, l'écart type (ET) et le coefficient de variation (CV).

Le taux de mortalité, chez la population étudiée, a été calculé.

2.4 ANALYSES STATISTIQUES

Le recueil et l'exploitation des données ont été réalisés par le logiciel Microsoft Office Excel, l'analyse statistique a été faite sur le logiciel SPSS version 23. Le test statistique utilisé était le test KHI-Deux et la Corrélation de Pearson.

3 RÉSULTATS

Durant la période d'étude, 85 patients ont été inclus pour lesquels, la CRP a été réalisée dans 732 prélèvements et a été supérieure à 5 mg/l dans 652, soit 89 %.

Concernant la PCT, chez les 85 patients étudiés, 46 avaient tous les valeurs inférieures à 0,5 ng/l, soit 54.11%; 22 avaient au moins une valeur incluse dans l'intervalle [0.5 ng/l- 2ng/l], soit 25.88%; 7 avaient au moins une valeur incluse dans l'intervalle [2 ng/l-10 ng/l] soit 8.23% et 10 avaient au moins une valeur supérieure à 10 ng/l, soit 11.76 %.

Les hommes représentaient 64% des patients (49) et les femmes 36% (31), soit un sexe ratio homme/femme de 1.58.

La moyenne d'âge des patients est de 58 ans, avec des extrêmes de 9 à 88 ans.

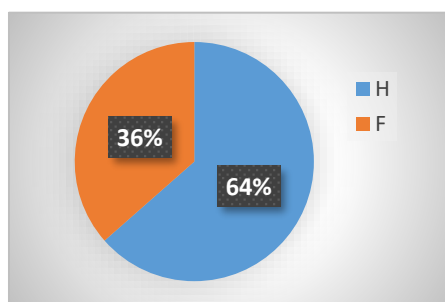


Fig. 1. Répartition des patients selon le sexe

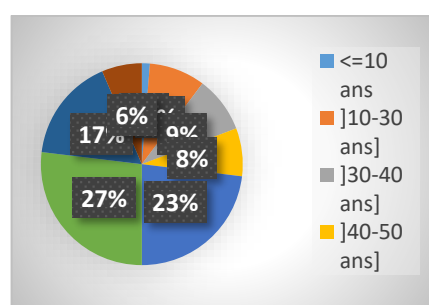


Fig. 2. Répartition des patients selon la tranche d'âge

3.1 RÉSULTATS DES STATISTIQUES DESCRIPTIVES DE L'ÉCHANTILLON

Concernant les patients Covid-19 positifs ayant une valeur de la PCT < à 0.5 ng/l, le CV de la PCT est inclus dans l'intervalle 0,71-18,4 et celui de la CRP dans l'intervalle 1,01-41,98 (tableau 1, Annexe).

Concernant les patients Covid-19 positifs ayant une valeur de la PCT [0.5-2ng/l], le CV de la CRP est inclus dans l'intervalle 0,88-7,54 et celui de la PCT dans l'intervalle 0,46-4,41 (tableau 2, Annexe).

Concernant les patients Covid-19 positifs ayant une valeur de la PCT [2-10ng/l], le CV de la PCT est inclus dans l'intervalle 0,12-1,15 et celui de la CRP dans l'intervalle 1,2-19,06 (tableau 3, Annexe).

Concernant les patients Covid-19 positifs ayant une valeur de la PCT < à 0.5 ng/l, le CV de la PCT est inclus dans l'intervalle 0,45-24,62 et celui de la CRP dans l'intervalle 0,92-9,35 (tableau 4, Annexe).

3.2 TEST DE KHI-DEUX (P VALUE < 5 %)

a. Test de KHI-Deux sur l'association de la variabilité de la CRP en fonction du sexe:

	Valeur	Ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
Khi-deux de Pearson	64,000 ^a	63	,441
Rapport de vraisemblance	83,591	63	,042
N d'observations valides	64		

Source: Les auteurs

b. Test de KHI-Deux sur l'association de la variabilité de la PCT en fonction du sexe:

	Valeur	Ddl	Signification asymptotique (bilatérale)
Khi-deux de Pearson	57,485 ^a	60	,568
Rapport de vraisemblance	75,274	60	,088
N d'observations valides	64		

Source: Les auteurs

Les résultats de ces deux derniers tableaux montrent que le P-Value est > 5%.

Il n'y a donc pas une association entre le sexe et le CV de la CRP et de la PCT des patients.

Cela veut dire que la variabilité de ces deux paramètres ne dépend pas de la variable sexe.

3.3 TEST DE CORRÉLATION DE PEARSON (P VALUE < 5%)

a. Le test de corrélation de Pearson, évaluant la corrélation entre le CV des résultats de la CRP et la PCT des patients a donné les résultats suivants:

		V5	V6
V5	Corrélation de Pearson	1	,223
	Sig. (bilatérale)		,076
	N	64	64
V6	Corrélation de Pearson	,223	1
	Sig. (bilatérale)	,076	
	N	64	64

Source: Les auteurs

Ces résultats montrent que le P-Value est > 5%.

Il n'y a donc pas une corrélation entre les CV de la CRP et de la PCT des patients.

b. Relation entre la variable âge et le CV des CRP des patients:

Tableau 8: La corrélation entre l'âge des patients et le CV de la CRP			
		V4	V5
V4	Corrélation de Pearson	1	,075
	Sig. (bilatérale)		,556
	N	64	64
V5	Corrélation de Pearson	,075	1
	Sig. (bilatérale)	,556	
	N	64	64

Source: Les auteurs

c. Relation entre la variable âge et le CV des PCT des patients:

Tableau 9: La corrélation entre l'âge des patients et le CV de la PCT			
		V4	V6
V4	Corrélation de Pearson	1	-,194
	Sig. (bilatérale)		,124
	N	64	64
V6	Corrélation de Pearson	-,194	1
	Sig. (bilatérale)	,124	
	N	64	64

Source: Les auteurs

Les résultats de ces deux derniers tableaux montrent que le P –Value est > 5%.

Il n'y a donc pas une corrélation entre l'âge des patients et les CV de la PCT et de la CRP.

4 DISCUSSION

Les Coronavirus humains (HCoV) constituent la sous-famille Orthocoronavirinae de la famille des coronaviridae. Se sont des virus à couronne ARN monocaténaire de sens positif, responsables d'infections respiratoires modérées chez la population normale et d'infections plus sévères chez les populations à risque. Particulièrement chez les enfants, les sujets âgés ou immunodéprimés, les HCoV sont impliqués dans 2 à 7 % des hospitalisations consécutives à une infection respiratoire [7].

La fièvre, la toux et la fatigue constituent les symptômes généraux de l'infection Covid-19. Les autres symptômes sont la production d'expectorations, l'hémoptysie, les céphalées, la lymphopénie, la diarrhée et la dyspnée [8], [9], [10], [11].

Ces symptômes de l'infection COVID-19, sont généralement accompagnés d'une CRP, de cytokines et de chimiokines significativement élevés dans le sang. Une étude faite à Wuhan en Chine a montré que les cas graves admis en réanimation avaient des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires, surtout les interleukines et la TNF α , ce qui favorise la gravité de la maladie [10].

Pour mieux comprendre la physiopathologie et le mécanisme d'action de ce nouveau virus plusieurs études récentes sont menées dans ce sens. Ces études ont montré jusqu'aujourd'hui que le Coronavirus-2 a une affinité pour le récepteur de l'Enzyme de Conversion de l'Angiotensine-2 (ACE2), dans les voies respiratoires inférieures chez l'Homme, où il se fixe afin d'atteindre les cellules pulmonaires [12], [13].

Ces récepteurs de l'ACE2 se trouvent également dans d'autres tissus de l'organisme notamment les artères, le cœur, le rein et l'appareil digestif [14].

L'augmentation des cytokines inflammatoire et l'invasion virale de la réponse immunitaire à médiation cellulaire ont un rôle important dans la pathogénie et la gravité de la maladie [15]. En fait, le Coronavirus-2 entraîne une élévation importante de chimiokines notamment INF γ et cytokines inflammatoires notamment TNF α favorisant ainsi des lésions pulmonaires qui nécessitent une hospitalisation en réanimation [10].

Une étude faite par Hussin A. et al a montré que, les patients infectés par Coronavirus-2 présentaient une hyperleucocytose, des résultats respiratoires anormaux et une nette augmentation des cytokines plasmatiques pro-inflammatoires [16].

Une autre étude, faite en Chine à Wuhan a montré également qu'il y a une augmentation significative des cytokines et des chimiokines inflammatoire chez les patients Covid-19 positifs, essentiellement: IL1- β , IL1RA, IL7, IL8, IL9, IL10, FGF2 de base, GCSF, GMCSF, IFN γ , IP10, MCP1, MIP1 α , MIP1 β , PDGFB, TNF α et VEGFA. Les cas graves hospitalisés en réanimation présentaient des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires, essentiellement: IL2, IL7, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1 α et TNF α , ce qui favorise la gravité de la maladie [10].

Une étude faite par Matsumoto a montré qu'il y a une corrélation entre les niveaux de CRP et le diamètre de la lésion pulmonaire et l'évolution de la maladie, les deux augmentaient à mesure que la maladie progressait [17].

Une autre étude faite par WANG Ling suggère que les niveaux de la CRP pourraient refléter la gravité de la Covid-19 [18].

Le taux de mortalité dans notre étude est de 21.17 % (18 patients parmi les 85 sont décédés).

La totalité des patients décédés, avaient une CRP positive à l'admission (variant de 74 à 1273 mg/l) qui serait en faveur d'une corrélation positive entre l'augmentation de la CRP et la gravité de l'infection au Coronavirus-2.

Néanmoins, aucune corrélation n'a été trouvée entre les valeurs de la CRP chez notre population d'étude avec l'âge ou le sexe.

La PCT est la pré-hormone de la calcitonine. Plusieurs études ont évalué l'intérêt de ce marqueur chez les patients hospitalisés dans les unités de soins intensifs dans diverses situations où il est difficile de différencier l'origine infectieuse ou non de la réponse inflammatoire systémique. Ces études ont montré que des taux élevés de PCT peuvent être constatés en cas de réponse inflammatoire systémique, pas forcément d'origine infectieuse [3].

La PCT a été décrite par une méta-analyse de plusieurs études impliquant des patients positifs au Coronavirus-2, comme ayant un rôle pour prédire l'évolution vers une forme de maladie plus sévère [19].

Selon une étude japonaise sur l'utilité de la mesure de la PCT et son rapport avec le degré de gravité chez les patients ayant une pneumonie communautaire; à l'admission, la PCT sérique était plus élevée chez les patients qui sont décédés que chez les patients ayant guéris; d'où l'intérêt du dosage de la PCT à l'admission qui pourrait avoir une valeur prédictive du pronostic [20].

Une étude faite à Wuhan sur 142 patients infectés par le Coronavirus-2 a donné des résultats similaires aux nôtres, avec augmentation de la CRP chez la majorité des patients (91,9%), tandis qu'une concentration accrue de PCT sérique était relativement moins fréquente (34,7%) [20].

En effet, dans notre étude, seulement 45.89 % des patients avaient au moins une valeur de PCT supérieure à 0.5 ng/l, versus 89% de patients avec une CRP positive.

Egalement, seulement 27.77 % des patients décédés avaient une valeur de PCT augmentée à l'admission (valeurs allant de 0,01 à 555 ng/l), versus 100% de patients qui avaient une CRP positive.

La synthèse de la PCT et sa libération dans la circulation sont considérablement amplifiées lors des infections bactériennes, fongiques et parasitaires, activement soutenues par des concentrations accrues d'interleukine (IL-1 β), de Facteur de Nécrose Tumorale (TNF) - α et d'IL-6. Par contre, la synthèse de ce biomarqueur est inhibée par l'interféron (INF) - γ , dont le taux augmente dans les infections virales. Ce qui explique que la valeur de la Procalcitonine reste plus ou moins dans la fourchette de référence chez plusieurs patients atteints d'une infection non compliquée.

5 CONCLUSION

La CRP et la PCT sont deux marqueurs biologiques de l'inflammation dont l'évolution ne dépend pas des variables sexe et âge.

Les valeurs de la PCT à l'admission peuvent prédire l'évolution vers une forme sévère de la maladie. Néanmoins, sa synthèse est inhibée par l'interféron (INF) - γ , dont la concentration augmente au cours de l'infection au Coronavirus-2.

Des valeurs de la CRP positives à l'admission ont été observées chez la majorité des patients hospitalisés en réanimation. Son suivi pourrait refléter sa gravité et devrait être utilisé comme indicateur clé de surveillance de la Covid-19.

REFERENCES

- [1] Bogoch, A. Watts, A. Thomas-Bachli, C. Huber, M.U.G. Kraemer, K. Khan, Pneumonia of unknown etiology in wuhan, China: potentia lfor international spread via commercial air travel, *J. Trav. Med.* (2020), <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa008>.
- [2] H. Lu, C.W. Stratton, Y.W. Tang, Outbreak of pneumonia of unknown etiology in wuhan China: the mystery and the miracle, *J. Med. Virol.* 92 (4) (2020) 401–402, <https://doi.org/10.1002/jmv.25678>.
- [3] C. Venet, B. Tardy, F. Zéni* Marqueurs biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte: place de la Procalcitonine Service d'urgence et de réanimation, hôpital Belle vue, CHU-Hôpitaux de Saint-Étienne,42055 Saint-Étienne ce dex2, France (Reçu et accepté le 21 janvier 2002).
- [4] Tillett W.S. Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of Pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-71,.
- [5] Clyne B, Olshaker JS, the C-resctiv protein. *J Emeryg Med* 1999; 17: 1019-25.
- [6] Kolb-Bachofen V.A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology* 1991; 183: 133-45.
- [7] Nathalie Kina, Astrid Vabretb, Les infections à coronavirus humains. *Revue francophone des laboratoires* - décembre 2016 - n°487.
- [8] W. Wang, J. Tang, F. Wei, Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China, *J. Med. Virol.* 92 (4) (2020) 441–447, <https://doi.org/10.1002/jmv.25689>.
- [9] L.L. Ren, Y.M. Wang, Z.Q. Wu, Z.C. Xiang, L. Guo, T. Xu, et al, Identification of a novel corona virus causing severe pneumonia in human: a descriptive study, *Chinese Med J* (2020), <https://doi.org/10.1097/CM9>.
- [10] C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al., Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China, *Lancet* 395 (10223) (2020) 497–506, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- [11] W.G. Carlos, C.S. Dela Cruz, B. Cao, S. Pasnick, S. Jamil, Novel wuhan (2019-nCoV) coronavirus, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 201 (4) (2020) 7–8, <https://doi.org/10.1164/rccm.2014P7>.
- [12] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
- [13] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020.10.1038/s41586-020-2012-7.
- [14] Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med* 2005; 202: 415–24. <https://doi.org/10.1084/jem.20050828>.
- [15] Channappanavar R, Perlman S. Pathogenichuman coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Sem in Immunopathol* 2017; 39: 529–39. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>
- [16] Hussin A. Rothana, Siddappa N. Byrareddy, The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) Outbreak *Journal of Autoimmunity* <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>.
- [17] Matsumoto Hiroki, Kasai Takatoshi, Sato Akihiro, Ishiwata Sayaki, Yatsu Shoichiro, Shitara Jun, Murata Azusa, Kato Takao, Suda Shoko, Matsue Yuya, Hiki Masaru, Takagi Atsutoshi, Daida Hiroyuki. Association between C-reactive protein levels at hospital admission and long-term mortality in patients with acute decompensated heart failure. [J]. *Heart and vessels*, 2019,34 (12): 1961-1968.
- [18] Ling W, C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19, *Medecine et Maladies Infectieuses* ´ (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.007>.
- [19] Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis Giuseppe Lippia, Mario Plebanib, Section of Clinical Biochemistry, Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement, University of Verona, Verona, Italyb Department of Laboratory Medicine, University Hospital of Padova, Padova, Italy *Clinica Chimica Acta* 505 (2020) 190–191.
- [20] Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020; 00: 1–12. <https://doi.org/10.1111/all.14238>.