



Mise au Point

FACTEURS BIOLOGIQUES PREDICTIFS DE FORMES GRAVES DE COVID 19

PREDICTIVE BIOLOGICAL FACTORS OF SEVERE FORMS OF COVID 19

G. Tsoumbou-Bakana, B. Traore, S. Hassoune, S. Nani

Laboratoire d'Epidémiologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca, Université Hassan II, Maroc.

Auteur correspondant : Gladys TSOUMBOU BAKANA, MD, Résidente Médecine Sociale et Préventive

ORCID ID : 0000-0003-3584-2091

gtsoumboubakana@gmail.com

Reçu le 11 Mai 2020 ; accepté le 12 Aout 2020

RESUME :

La COVID 19 est une pandémie déclarée en début d'année dont la gravité réside dans le risque de développer dans 20% des cas une cascade de complications pouvant aboutir dans près de 3% des cas à un décès. Ces complications résultent d'une réaction immuno-inflammatoire inadaptée. Plusieurs facteurs sont prédictifs de formes graves et de décès pouvant être classés en facteurs immunologiques, inflammatoires et de défaillance multiviscérale. La prise en compte de ces marqueurs prédictifs biologiques avec les autres facteurs (cliniques, comorbidités...) permettra de classer les patients atteints de la COVID 19 et de leur apporter une prise en charge optimale.

SUMMARY:

COVID 19 is a pandemic declared at the beginning of the year, the seriousness is in the fact to develop in 20% of cases a cascade of complications which can lead in almost 3% of cases to death. These complications are the result of an inappropriate immunoinflammatory reaction. Several are predictive of severe forms and death which can be classified into immunological, inflammatory and multi-organ failure factors. Taking these biological predictive markers into account with other factors (clinical, co-morbidities, etc.) will make it possible to classify patients with COVID 19 and provide them optimal care.

Mots clés : COVID 19- Facteurs prédictifs - Formes graves – Immunologie – Inflammation.

Keywords: COVID 19- Predictive factors – Severe forms –Immunology-Inflammatory

INTRODUCTION

A la fin de l'année 2019, la Chine faisait état de l'apparition de cas de pneumonie virale dans la ville de Wuhan. Cette épidémie due au virus SARS-Cov-2 appartenant à la famille des coronavirus, s'est rapidement répandue à travers le monde devenant, en quelques semaines à peine, une véritable pandémie [1]. Au début de l'épidémie, la majorité des informations détenues par la communauté scientifique, provenait essentiellement des expériences issues de deux autres épidémies : le SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) en 2002 et le MERS (Middle East Respiratory Syndrome) en 2012, toutes deux issues de deux virus appartenant à la famille des coronaviridae (SARS-Cov et MERS-Cov) mais également de l'expérience des premiers pays fortement touchés par cette pandémie tels que la Chine, l'Iran ou l'Espagne. La COVID 19 est une pathologie virale respiratoire bénigne, pouvant évoluer 2 fois sur 10 vers une pneumonie modérée à sévère, un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA), une coagulopathie, une défaillance multi viscérale, choc septique voire le décès [2].

Cet état de fait implique une connaissance de la physiopathologie, des caractéristiques cliniques, des comorbidités associées, de la cinétique des paramètres biologiques des patients atteints de COVID-19 afin de pouvoir adapter les modalités de prise en charge des patients surtout ceux à haut risque de formes graves pouvant nécessiter une assistance respiratoire. L'élaboration de modèles prédictifs de formes graves de COVID19 serait un moyen de rationaliser au mieux la prise en charge des patients et de soulager les structures de soins accueillant ces patients dont les capacités d'accueil, entre autres en réanimation, sont très vite dépassées en temps de pandémie de COVID 19.

L'objectif de notre travail était d'identifier, dans la littérature, les facteurs biologiques prédictifs de formes graves de COVID 19.

ELEMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES

La physiopathologie de la COVID 19 n'est pas encore bien établie mais la cascade des réactions immuno-inflammatoires induites de façon inadaptée par l'entrée du virus dans la cellule hôte caractérise les complications de la covid-19 [1,3].

Le virus SARS-Cov-2 est un virus à ARN qui a la particularité de se fixer par sa protéine Spike (S1) au récepteur « Angiotensin-converting enzyme 2 » (ACE2) de l'hôte. Les Récepteurs de l'ACE2 sont situés au

niveau des épithéliums pulmonaires, mais également au niveau de l'intestin grêle, des reins, du cœur et ayant pour rôle de concourir à l'homéostasie cardio-rénale [4]. La pluridisponibilité des ACE2 dans divers tissus épithéliaux expliquerait la diversité des signes cliniques rencontrés dans la COVID-19 [3]. L'entrée du virus dans les cellules de l'hôte induit principalement une réponse immunitaire et inflammatoire particulièrement au niveau pulmonaire. La réponse immunitaire initialement innée, débute par la production de médiateurs pro inflammatoires des macrophages de type 1 déclenchée par les interférons γ (IF γ) : il s'agit des tumors necrosis factors (TNF), Interleukines1 (IL1), Interleukines 6 (IL6), interleukines 8 (IL8) ...

Elle sera rapidement suivie d'une réponse adaptative qui se caractérise par une dysrégulation et une hyperréactivité des cellules immunitaires avec sollicitation des lymphocytes T (par les cellules présentatrices de l'antigène) actifs dans la modulation de la réponse inflammatoire et particulièrement les cellules CD4+ et CD8+ agissant respectivement dans la destruction des cellules infectées et la production de cytokine [3,5]. La tempête cytokinique observée dans les formes graves de COVID 19 est une production excessive, inadaptée et autoentretenue de médiateurs pro inflammatoires (IL1, IL6, TNF, INF γ ...) par les lymphocytes. Les cytokines entre autres les IL6 sont très importantes dans ce processus car elles permettent la synthèse et la production à la phase aigüe de l'inflammation, de protéines telles que la protéine C réactive (CRP), la ferritine, le fibrinogène. Dans les formes graves de COVID 19, la tempête cytokinique et le manque de restauration des Lymphocytes T immuno-modulateurs entretiennent les lésions observées au niveau pulmonaire, le syndrome de détresse respiratoire aigüe et la défaillance multiviscérale aboutissant au décès en l'absence de prise en charge adaptée [4,6].

LES MARQUEURS PREDICTIFS DE FORMES GRAVES DE COVID 19

Les différents marqueurs identifiés comme facteurs prédictifs de formes graves de COVID19 ont été classés en 3 groupes pour une meilleure compréhension : les marqueurs immunologiques, inflammatoires et de défaillance viscérale. Cette classification se trouve être arbitraire même d'autant plus que la majorité des éléments actifs dans les différentes réactions induites font partie d'un seul et même groupe immuno-inflammatoire.

1. Les marqueurs immunologiques

La réaction immunologique est principalement modulée par les lymphocytes sanguins périphériques principalement les lymphocytes T ainsi que les médiateurs pro inflammatoires qu'ils produisent à savoir les cytokines (IL1, IL6, IL10, interférons γ et TNF). Plusieurs séries ayant modélisé les facteurs de

risque de formes graves de COVID 19 ont décrit une diminution des lymphocytes comme facteur prédictif de formes grave de COVID 19 ou de décès [7-15]. A Wuhan, deux études l'une menée par Tao Bai et al, sur une série de 127 patients atteints de COVID 19 a mis en évidence la diminution du nombre de CD3 comme prédictif de forme grave ; l'autre étude menée par Zang et al, en plus des CD3 objectivait également une diminution des lymphocytes CD4 et des CD8 [16, 14]. Le taux d'interleukine 6 (IL-6) avait été décrit également dans les travaux de Zang et al et de Wu et al, comme facteur prédictif de mortalité [14, 17].

2. Les marqueurs inflammatoires et infectieux

Plusieurs marqueurs inflammatoires ont été désignés comme prédictifs de formes graves et/ou de décès. Une hyperleucocytose (globules blancs > 100000/ μ L) a été décrite dans plusieurs études, et serait associée à une pneumonie sévère et/ou à une mortalité [8, 11-14]. En effet, une hyperleucocytose est rencontrée dans les processus infectieux et/ou inflammatoires particulièrement une augmentation d'un sous ensemble de globules blancs que sont les polynucléaires neutrophiles (>7500/ μ L). Les polynucléaires neutrophiles sont synthétisés au niveau de la moelle osseuse à une dose basale qui augmente en cas de sollicitation (agent infectieux par exemple), ce sont des cellules circulantes qui migrent dans le tissu interstitiel du site de l'inflammation (en l'occurrence les tissus pulmonaires). L'augmentation du taux de neutrophiles a été observé dans les formes compliquées de COVID 19 [2, 8-10, 12].

La Protéine C Réactive (CRP) est un marqueur réputé de l'inflammation. De cinétique rapide, elle est synthétisée par les hépatocytes sous le control des IL 6. Plusieurs séries ont répertorié l'augmentation de la CRP comme facteur prédictif de forme de COVID 19 [8, 11-14, 18].

La ferritine est le marqueur observé dans le mécanisme inflammatoire associée à la COVID 19. Le taux de ferritine élevé a été peu décrit comme facteur pronostique dans la littérature. En effet, seules deux études menées à Wuhan ont mise en évidence l'élévation de la ferritinémie (supérieure à 1000 ng/ml) comme facteur prédictif de forme grave de COVID 19, les travaux de Bai et al ont objectivé une discrimination excellente de la ferritinémie (aire sous la courbe = 0.833 IC 95% [0.754-0.912]). Les travaux de Zhang et al incriminent également la ferritinémie comme facteur pronostic de décès [14, 16].

L'élévation de la procalcitonine, marqueur d'inflammation lié généralement à un état infectieux est un moyen d'orientation diagnostique mais également pronostique chez un patient fébrile [19]. A Wuhan, la procalcitonine a été décrite comme associée au décès lié au COVID 19 dans les travaux de Chen et al et comme

facteur prédictif de décès dans l'étude de Bai et al menée sur une série de 127 patients [11, 16].

Le rapport Neutrophiles sur lymphocytes (RNL), est un indicateur diagnostique des infections bactériennes chez des patients présentant un tableau fébrile et/ou inflammatoire, (valeur > 5) [20]. Dans l'étude menée par Liu et al, ce rapport était prédictif des formes sévères de COVID 19, probablement liée à la surinfection bactérienne fréquente [18].

La calpoprotéine est une protéine pro inflammatoire de la famille des alarmines. Son taux très élevé (entre 100 et 1000 fois la normale) a été identifié comme facteur prédictif de forme grave de COVID-19 dans les travaux de Silvin et al menés sur 128 patients suspectés de COVID-19 [21].

3. Les marqueurs de défaillances viscérales

3.1. La coagulopathie

Elle est la conséquence de la réponse inflammatoire excessive induite par la présence du SARS-COV-2 dans l'organisme. Cette réaction inflammatoire ainsi constituée induit à son tour une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD). Les marqueurs incriminés sont :

Les D-dimères qui sont des protéines issues de la dégradation de la fibrine, ayant une grande valeur prédictive négative dans le diagnostic des maladies thromboemboliques (MTE). Cependant leur présence, n'est pas spécifique d'une MTE, et sont généralement élevés chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs. Leur présence a été associée dans les travaux de Xiong et al à la mortalité liée au COVID 19, dans les travaux de K. Wang et al, sur une série de 305 patients, l'augmentation des D-dimères était prédictive de décès, il en était de même dans plusieurs autres travaux [2, 11-14, 22].

L'augmentation du Temps de Prothrombine (TP), facteur de coagulation a été identifié dans les travaux de T. Bai et al portant sur les marqueurs pronostiques des patients COVID19 [16].

Le temps partiel de thromboplastine ou le temps de céphaline activé (TCA) était associé au décès sans en être un facteur prédictif dans les travaux de Li J et al [10].

Ces trois marqueurs agissent avec d'autres facteurs de la coagulation et sont à l'origine de formation de caillots sanguins dûs à l'hypercoagulation responsable de microthrombus pouvant aboutir à une embolie pulmonaire [23].

La présence d'une thrombopénie a été largement décrite dans divers travaux [11-13]. Le mécanisme physiopathologique de la thrombopénie en cas d'infection de COVID 19 serait multifactoriel induit d'une part par le virus lui-même qui aurait un rôle direct dans l'hématopoïèse dite « anormale » et d'autre part action directe des cellules souches de la moelle osseuse

sur les plaquettes [24,25]. Une revue de littérature menée exclusivement sur l'association entre la sévérité de COVID 19 et la thrombopénie, révèle que la thrombopénie était prédictive de formes sévères de COVID 19 [26].

3.2. Les marqueurs de l'insuffisance myocardique et/ou pulmonaire

La troponine, dont l'élévation est le plus souvent rencontrée dans les atteintes myocardiques s'est révélée être associée aux formes graves principalement au décès des patients COVID 19 dans les travaux de Zhang S et al, mais prédictive dans les travaux de Wu J et al et de Lu Z et al [11, 14, 17]. Cependant, la troponine n'est pas un marqueur spécifique de défaillance cardiaque, sa présence peut aussi indiquer la présence d'une embolie pulmonaire, d'une défaillance rénale ou d'une hémorragie arachnoïde [17].

Le facteur natriurique de type B (BNP) augmenté en cas d'insuffisance cardiaque a été identifié dans l'étude de Liu.J et al et Z.Lu et al [11,18].

L'élévation du taux de lactate déshydrogénase (LDH), enzyme révélant une destruction tissulaire et utilisée comme aide au diagnostic d'une atteinte cardiaque a été mise en évidence comme facteur prédictif de décès [2, 17, 18, 27]. L'élévation des LDH n'est pas spécifique d'atteinte cardiaque car elle est également observée dans les atteintes pulmonaires, l'état de choc, les atteintes hépatique ou l'insuffisance rénale [2,17].

L'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) enzyme tissulaire (cœur, foie, poumon, rein...) a été décrite comme facteur associé aux formes graves de COVID 19 dans les travaux de LU. Z et al [11].

Le rapport ASAT/ALAT dont la valeur normale est comprise entre 0,14 et 5 a été également identifié comme facteur prédictif de décès dans les travaux de Fu.L [28].

3.3. Défaillance hépatique

La bilirubine totale augmentée signe une atteinte hépatique, elle a été décrite dans deux études sélectionnées qui avaient pour but d'identifier les facteurs de risque de décès chez les patients atteints de Covid 19 en Chine [2, 28]. L'augmentation de l'alanine amino transférase (ALAT), enzyme spécifique du foie est associée à une mortalité due au COVID 19 mais n'a pas été décrite comme prédictive [14].

L'augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) enzyme tissulaire (cœur, foie, poumons, reins...) a été décrite comme facteur associé aux formes graves de COVID 19 dans les travaux de LU. Z et al [11].

Le rapport ASAT/ALAT dont la valeur normale est comprise entre 0,14 et 5 a été également identifié comme facteur prédictif de décès dans les travaux de Fu.L [28].

3.4. Défaillance rénale

Très peu étudiée, deux biomarqueurs ont été décrits comme facteurs pronostiques de formes graves de COVID19 ; il s'agit de la créatinine identifiée dans les travaux de Lu.Z et al et de l'urée dans les travaux de Fu.L et al [11, 28].

CONCLUSION

Plusieurs facteurs biologiques ont été décrits comme prédictifs de formes graves de COVID 19. Ils sont le reflet des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la réaction de l'hôte face à l'entrée du virus. La tempête cytokinique marque le tournant décisif de l'évolution vers une forme grave, une défaillance multiviscérale voire le décès. La connaissance des facteurs pronostiques permettra d'identifier les patients ayant besoin d'une surveillance et une prise en charge précoce et adaptée.

REFERENCES

1. **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(10223):497-506.
2. **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(6):1-11.
3. **Bourhanbour AD, El Bakkouri J.** Connaissances actuelles de l'immunopathologie du covid-19. *Rev Marocaine Santé Publique*. 2020;7(10):3-9.
4. **Cespedes M da S, Souza JCRP de, Cespedes M da S, Souza JCRP.** Coronavirus: a clinical update of Covid-19. *Rev Assoc Médica Bras*. 2020; 66(2):116-123.
5. **Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al.** Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020;55:102763. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
6. **Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al.** Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020; 95(7):834-847.
7. **Chu H, Zhou J, Wong BH-Y, Li C, Chan JF-W, Cheng Z-S, et al.** Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways. *J Infect Dis*. 2016; 213(6):904-14.
8. **Lu J, Hu S, Fan R, 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. medRxiv; 2020. DOI: 10.1101/2020.02.20.20025510.
9. **Ji D, Zhang D, Chen Z, Xu Z, Zhao P, Zhang M, et al.** Clinical Characteristics Predicting Progression of COVID-19. SSRN N°3539674 [Preprint]. 2020 [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3539674>.
 10. **Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al.** Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80(6):656-65.
 11. **Chen M, Fan Y, Wu X, Zhang L, Guo T, Deng K, et al.** Clinical Characteristics And Risk Factors For Fatal Outcome in Patients With 2019-Coronavirus Infected Disease (COVID-19) in Wuhan, China. SSRN N°3546069 [Preprint]. 2020 [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3546069>
 12. **Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J.** Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020; 1-3. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x.
 13. **Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al.** Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol.* 2020; svn. DOI:10.1136/svn-2020-000431.
 14. **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. SSRN N°3551399 [Preprint]. 2020 [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3551399>
 15. **Wang Y, Luo H, Liu S, Mortimer K, Wang D, Yang Y, et al.** Respiratory Failure Among Patients with COVID-19 in Jiangsu Province, China : A Multicentre Retrospective Cohort Study . SSRN N°3552836 [Preprint]. 2020 [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur : <https://papers.ssrn.com/abstract=3552836>
 16. **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 N°3546118 [Preprint]. 2020 [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur : <https://papers.ssrn.com/abstract=3546118>
 17. **Wu J, Zha P.** Association of COVID-19 Disease Severity with Transmission Routes and Suggested Changes to Community Guidelines. SSRN N°3554043. 2020 [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3554043>
 18. **Liu J, Tu C, Zhu M, Wang J, Yang C, Liu W, et al.** Exploring the Law of Development and Prognostic Factors of Common and Severe COVID-19: A Retrospective Case-Control Study in 122 Patients with Complete Course of Disease . SSRN N°3555209. 2020 [consulté le 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://papers.ssrn.com/abstract=3555209>
 19. **Venet C, Tardy B, Zéni F.** Marqueurs biologiques de l'infection en réanimation chez l'adulte : place de la procalcitonine. *Réanimation.* 2002;11(3):156-71.
 20. **Legrain A, Thill P, Schmit JL, Duhaut P, Schmidt J.** Valeur du rapport neutrophiles/lymphocytes pour le diagnostic des infections bactériennes. *Rev Médecine Interne.* 2017;38:A58.
 21. **Silvin A, Chapuis N, Dunsmore G, Goubet A-G, Dubuisson A, Derosa L, et al.** Elevated calprotectin and abnormal myeloid cell subsets discriminate severe from mild COVID-19. *Cell.* 2020; DOI:10.1016/j.cell.2020.08.002.
 22. **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(10229):1054-62.
 23. **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(11):1061-9.
 24. **Yang M, Ng MHL, Li CK.** Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematol Amst Neth.* 2005; 10(2):101-5.
 25. **Jolicœur P, Lamontagne L.** Impairment of Bone Marrow Pre-B and B Cells in MHV3 Chronically-Infected Mice. In: Talbot PJ, Levy GA, éditeurs. *Corona- and Related Viruses: Current Concepts in Molecular Biology and Pathogenesis.* Boston, MA: Springer US; 1995. p. 193-5.
 26. **Lippi G, Plebani M, Henry BM.** Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020; 506:145-8.
 27. **Yu Y, Xu D, Fu S, Zhang J, Yang X, Xu L, et al.** Patients with COVID-19 in 19 ICUs in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Crit Care.* 2020. DOI:10.1186/s13054-020-02939-x.
 28. **Fu L, Fei J, Xiang H-X, Xiang Y, Tan Z-X, Li M-D, et al.** Influence factors of death risk among COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospital-based case-cohort study. medRxiv. 2020. DOI:10.1101/2020.03.13.200355329.