

15 juillet 2020

Réponse
rapide

COVID-19, anomalies et analyses de laboratoire chez l'adulte

Une production de l'Institut
national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)

Cette réponse rapide a été préparée par les professionnels scientifiques de la Direction des services de santé de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

RESPONSABILITÉ

L'INESSS assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitif de ce document au moment de sa publication.

MISE À JOUR

Suivant l'évolution de la situation, les positions pourraient être appelées à changer.

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2020

Bibliothèque et Archives Canada, 2020

ISBN : 978-2-550-87127-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2020

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19, anomalies et analyses de laboratoire chez l'adulte. Québec, Qc : INESSS; 2020. 72 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

COVID-19, anomalies et analyses de laboratoire chez l'adulte

CONTEXTE

Le présent document ainsi que les constats qu'il énonce ont été rédigés en réponse à une interpellation du ministère de la Santé et des Services sociaux dans le contexte de l'urgence sanitaire liée à la maladie à coronavirus (COVID-19) au Québec. L'objectif est de réaliser une recension sommaire des données publiées et de mobiliser les savoirs clés afin d'informer les décideurs publics et les professionnels de la santé et des services sociaux. Vu la nature rapide de cette réponse, les constats ou les positions qui en découlent ne reposent pas sur un repérage exhaustif des données publiées, une évaluation de la qualité méthodologique des études avec une méthode systématique ou sur un processus de consultation élaboré. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier cette réponse rapide.

POSITION DE L'INESSS

Au moment de la publication, le manque de données cliniques concernant la pertinence de certaines analyses de laboratoires dans le contexte d'une infection par le SRAS-CoV-2 ne permet pas de standardiser les pratiques et les décisions concernant la prise en charge du patient devraient reposer sur l'ensemble du tableau clinique ainsi que sur le jugement du clinicien.

Basé sur la documentation scientifique disponible au moment de sa rédaction, et sur les consultations menées, malgré l'incertitude existante dans cette documentation et dans la démarche utilisée, l'INESSS estime que :

- Les résultats d'analyses de la CRP, des D-Dimères, de la ferritine, de certains paramètres de la coagulation dont le temps de prothrombine, le temps de céphaline activée et le fibrinogène, et de la troponine auraient une pertinence dans le contexte de la COVID-19 en complétant le tableau clinique aux stades sévère à critique et en permettant de mieux stratifier le risque pour le pronostic afin d'identifier les patients nécessitant une surveillance accrue ou un traitement adapté.
- Le dosage de l'IL1 β et de l'IL-6 pourrait avoir une valeur ajoutée dans un protocole de recherche, mais il n'amène pour l'instant aucune utilité clinique se répercutant par une prise en charge différente chez les patients atteints de la COVID-19.
- Le dépistage des virus respiratoires, dont l'influenza, est laissé au jugement du clinicien en fonction du tableau clinique, de l'activité grippale dans la région puis de la disponibilité des réactifs et du matériel médical¹.

¹ À cet égard, l'INESSS prévoit mettre à jour son outil d'aide à la décision sur les test d'amplification des acides nucléiques multiplex respiratoire pour l'automne 2020.
https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/MaladiesRespiratoires/INESSS_Outil_TAAN_Multiplex.pdf

- Les analyses de laboratoires standards dont la FSC et les analyses biochimiques chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 peuvent se faire selon les besoins cliniques puisqu'une infection par le SRAS-CoV-2 ne modifie généralement pas l'approche clinique par rapport à ce type d'analyse bien que certains de ces paramètres peuvent être modifiés dans ce contexte.
- De manière générale, la fréquence des différentes analyses de laboratoire est laissée au jugement du clinicien en fonction des besoins et selon l'état de santé du patient. Dans l'optique de limiter le risque d'exposition des professionnels effectuant les prélèvements et de rationaliser l'utilisation des équipements de protection individuelle, une approche pour revoir à la baisse la fréquence de certaines analyses normalement demandées, à moins que l'état du patient ne l'exige, devrait cependant être encouragée.

Ce tableau intérimaire est fourni à titre indicatif et ne remplace pas le jugement du clinicien qui exerce les activités qui lui sont réservées par la loi ou par un règlement. Le contenu et les positions du tableau reposent sur une revue rapide de la littérature scientifique disponibles au moment de sa réalisation et sont soutenus par le savoir et l'expérience d'experts québécois. Dans les circonstances d'une telle urgence de santé publique, l'INESSS reste à l'affût de toutes nouvelles données susceptibles de lui faire modifier ce tableau. Ce dernier se veut complémentaire aux autres documents de l'INESSS, pour plus de détails consulter inesss.qc.ca/COVID-19.

- L'état actuel des connaissances concernant la pertinence de certaines analyses de laboratoires dans le contexte de la COVID-19 ne permet pas de standardiser les pratiques et les décisions concernant la prise en charge du patient, laquelle devrait reposer sur l'ensemble du tableau clinique ainsi que sur le jugement du clinicien.
- Certaines anomalies de laboratoire observées chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 sont toutefois considérées comme des facteurs prédicteurs importants d'une évolution clinique défavorable;
- Certaines analyses peuvent être utiles afin de stratifier le risque pour le pronostic et pourraient permettre d'orienter et d'adapter les soins en fonction des risques de complications;
- À moins que l'état du patient ne l'exige, il est préférable de limiter la fréquence de certaines analyses normalement demandées dans l'optique de diminuer le risque d'exposition des professionnels effectuant les prélèvements et de rationaliser l'utilisation des équipements de protection individuelle et du matériel médical.
- Pour les priorités de dépistage du SRAS-CoV-2 des patients symptomatiques se présentant à l'urgence ou hospitalisés consultez le [site du MSSS](#). Pour les recommandations en lien avec la levée des mesures d'isolement des travailleurs de la santé et les résultats du test par RT-PCR consultez le [site de l'INSPQ](#).

Légende :



- **Indiqué dans un contexte de COVID-19** car ce paramètre **peut être modifié** chez certains patients.
- A demander selon la pratique courante, PRN et selon le jugement clinique.



- **Pourrait être indiqué dans un contexte de COVID-19** car ce paramètre **peut être modifié** chez certains patients, mais **NE MODIFIE PAS NÉCESSAIREMENT** la prise en charge et les soins apportés.
- A demander selon le jugement clinique pour les indications habituelles de ce paramètre en dehors de la COVID-19



- **Généralement non indiqué** dans un contexte de COVID-19 car selon l'état actuel des connaissances ce paramètre **n'est pas ou très peu modifié et n'amène aucune utilité clinique**.
- A demander selon le jugement clinique pour les indications habituelles de ce paramètre en dehors de la COVID-19



- Ne pas utiliser pour la COVID-19 en dehors d'un protocole de recherche.

ANALYSES		VISITE À L'URGENCE	HOSPITALISATION	
			SOINS AIGUS	SOINS INTENSIFS
HEMATOLOGIE	FSC+DIFF <i>Leucocytose, lymphopénie, neutrophilie et thrombocytopénie plus fréquente dans les cas sévères</i>			
	D-Dimères	 Si suspicion clinique d'une embolie pulmonaire	 Valeur pronostique ²	 Valeur pronostique ¹ et peut orienter les soins en fonction des risques de complication thromboembolique ³
	Coagulogramme⁴ <i>Les analyses incluses peuvent varier d'un centre à l'autre</i>			
	Fibrinogène			
	Gaz sanguin			
	Vitesse de sédimentation			
MARQUEURS INFLAMMATOIRES	Protéine C réactive	 Si suspicion clinique d'une surinfection		
	Ferritine			
	Procalcitonine <i>! Selon la disponibilité du test</i>			
	IL-6 et IL-1β			
BIOCHIMIE	Bilan biochimique			
	LDH			
	Troponine			 Si suspicion clinique d'une atteinte cardiaque
	BNP ou NT-pro-BNT			
MICROBIOLOGIE	Influenza et autres virus respiratoires <i>! En fonction du tableau clinique, de l'activité grippale dans la région et la disponibilité des réactifs et du matériel médical</i>			

² Une valeur élevée ne représente pas nécessairement une indication pour rechercher une maladie thrombo-embolique.

³ Un résultat en dessous des valeurs seuils est rassurant pour éliminer la recherche de maladie thromboembolique.

⁴ Comprend notamment le temps de prothrombine et le temps de céphaline activée

Abréviations : BNP: peptide natriurétique (acronyme anglais de brain natriuretic peptide); FSC + DIFF: Formule sanguine complète avec numérotation différentielle; IL: Interleukine; LDH: Lactate déshydrogénase; NT-pro-BNP: N-terminal pro-BNP, *PRN*: *Pro Re Nata*, au besoin.

PRÉSENTATION DE LA DEMANDE

Il a été demandé à l'INESSS 1) d'identifier quelles sont les anomalies de laboratoire retrouvé chez les patients atteints de la COVID-19 qui pourraient être considérées comme étant des facteurs prédicteurs importants d'une évolution clinique défavorable de la maladie et 2) d'identifier certaines analyses de laboratoires qui pourraient être utiles afin de stratifier le risque pour le pronostic et pourraient permettre d'orienter et d'adapter la prise en charge clinique du patient en fonction des risques de complication. Ce document se veut évolutif et l'information qui y est présentée sera mise à jour en fonction des nouvelles connaissances qui seront acquises en lien avec le sujet.

MÉTHODOLOGIE

Questions d'évaluation :

- Quels sont les principes de base des analyses de laboratoires dans un contexte de COVID-19?
- Quelles sont les anomalies de laboratoires hématologiques, inflammatoires et biochimiques considérées actuellement comme étant des facteurs prédicteurs importants d'une évolution clinique défavorable de la maladie chez l'adulte?
- Quelles sont les analyses de laboratoire les plus pertinentes à effectuer chez les patients ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 et dont l'état clinique nécessite une hospitalisation ?

Type de revue de littérature : revue rapide non systématique

Repérage des publications :

Mots clés utilisés : *COVID-19, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2, laboratory findings, laboratory testing, laboratory examination, initial investigations, admission labs, routine examination.*

Bases de données consultées: PubMed, EMBASE, Tripdatabase, Cochrane, Google, plateforme medRxIV, ClinicalTrials. La recherche d'études primaires a été faite jusqu'au 08 mai 2020 et celle concernant les revues systématiques avec méta-analyse a été faite jusqu'au 25 juin 2020.

Autres sources de données consultées (jusqu'au 30 avril 2020) : Agences de santé publique (Québec, Canada, France), sites web de ministères de la Santé d'autre pays (Royaume-Uni, Australie, Belgique, France), Organisation mondiale de la santé (OMS), Centers for disease control aux États-Unis (CDC), Sociétés savantes, sites web institutionnels et centres hospitaliers.

Sélection des publications :

La sélection des documents permettant de répondre aux questions d'évaluation a été faite par un seul professionnel scientifique. Les critères de sélection pour inclure ou exclure les documents tirés de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1 alors que ceux présentant des recommandations cliniques sont au tableau 2. Les bibliographies des documents retenues ont été utilisées pour repérer les sources primaires ou d'autres documents pertinents à l'évaluation.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique

Inclusion	
Population	COVID-19 confirmée, patients hospitalisés (adultes)
Intervention	Analyses de laboratoires lors d'une visite à l'urgence, à l'admission et de routine, test sanguin
Comparateur	non applicable
Paramètres d'intérêt	- Anomalies de laboratoires, pronostic et complications de la maladie (forme de la maladie sévère vs non sévère, hospitalisation en soins aigus vs soins intensifs, patients nécessitant un apport supplémentaire d'oxygène, décès). - Analyses de laboratoire recommandées (visite à l'urgence, lors de l'hospitalisation en soins aigus ou aux soins intensifs, fréquence)
Langue	Les documents publiés dans d'autres langues ont été inclus si un résumé en anglais ou français était disponible et s'il était possible d'y extraire des données pertinentes uniques non disponibles dans d'autres sources. Le cas échéant, les données de ces études ont été extraites du résumé. Certains GPC et lignes directrices publiées en espagnol, chinois et italien ont été traduits sommairement via google translate et les informations pertinentes ont été extraites.
Exclusion	
Population	Autres que COVID-19
Devis	Résumé d'étude sans l'article complet, lettre à l'éditeur, éditorial
Intervention	Test diagnostic, test de dépistage d'une infection par le SRAS-CoV 2, électrocardiogramme (ECG) ou autres investigations complémentaires

Tableau 2 Critères de sélection de la littérature grise

Population	COVID-19 probable ou confirmé
Intervention	Diagnostic, investigations complémentaires, suivi
Professionnels ciblés	Médecins
Paramètres d'intérêt	Recommandations, position sur les analyses de laboratoire à effectuer
Contexte de soins	Ambulatoire, urgence, milieu hospitalier, soins intensifs
Type de documents	Guide de pratique clinique, position, opinion d'experts, ouvrage de référence, protocoles cliniques
Langue	Français, anglais, italien, espagnol, chinois (pour les documents publiés en espagnol, chinois et italien ils ont été traduits sommairement via google translate et les informations pertinentes ont été extraites)

Extraction des données en lien avec les anomalies de laboratoires, analyse et synthèse :

L'extraction des données provenant des études scientifiques (pour la plupart de type observationnel) en lien avec les anomalies de laboratoire a été faite par un professionnel scientifique (tableau 1 en annexe). L'extraction des résultats des revues systématiques ainsi que l'évaluation de leur qualité méthodologique à l'aide de la grille R-AMSTAR ont été faites par un professionnel scientifique (tableau 2 en annexe). Pour l'état des connaissances scientifiques, une synthèse descriptive des études et des revues systématiques a été réalisée par type d'analyse de laboratoire (hématologique, inflammatoires et biochimiques).

Extraction des recommandations cliniques publiées en lien avec les analyses de laboratoire recommandées, analyse et synthèse

L'extraction des recommandations cliniques publiées dans les guides de pratiques cliniques, lignes directrices, protocoles d'hôpitaux ou autres documents pertinents qui émettent des recommandations en lien avec les différentes analyses de laboratoires à effectuer chez les personnes hospitalisées ayant un diagnostic confirmé de COVID-19 a été faite par un professionnel scientifique. Une synthèse a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes positions et informations recensées (tableau 1 en annexe).

Processus de participation

Consultation : Le 8 avril dernier, un groupe de neuf experts, qui proviennent de Montréal, Montérégie, Québec, Mauricie-Centre-du-Québec et Saguenay–Lac-Saint-Jean, a d'abord été consulté. Ces experts ont été invités à échanger sur les données actuelles, à partager leur opinion et à discuter des enjeux et de la pertinence clinique de réaliser différentes analyses de laboratoire dans le contexte de la pandémie actuelle, et ce lors d'une visite à l'urgence ou encore lors d'une hospitalisation aux soins aigus ou aux soins intensifs.

Le 22 avril dernier, une autre consultation a été menée auprès d'un groupe d'experts élargi et un exercice par courriel a été fait auprès de certains membres dans la semaine du 11 mai afin de valider le contenu et de discuter de la forme de l'outil clinique en fonction des différents besoins terrain. Un cardiologue a aussi été invité à commenter le document, particulièrement les sections sur les D-dimères, la troponine et le peptide natriurétique. Un dernier échange a été organisé en date du 26 juin 2020 afin de finaliser les documents. La liste de l'ensemble des experts consultés qui ont émis des opinions sur ces travaux se trouve à l'annexe A.

La version finale du document témoigne de ce processus consultatif, mais n'engage pas la responsabilité des personnes consultées. Les conflits d'intérêts et de rôles ont été déclarés et gérés conformément à la politique de l'INESSS sur les conflits d'intérêts.

Validation et assurance qualité

Une validation du document a été effectuée par la coordination scientifique et la direction responsable de sa production. Une validation de la cohérence avec le gabarit de réponse rapide et de la transparence des aspects méthodologiques a été réalisée sous la responsabilité de la Vice-présidence scientifique de l'INESSS par le Bureau – Méthodologie et éthique. Une validation finale de la réponse rapide a été effectuée par la Vice-présidence scientifique de l'INESSS.

SOMMAIRE DES RÉSULTATS

GÉNÉRALITÉS

- La COVID-19 est une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2 qui infecte préférentiellement les cellules du tractus respiratoire.
- Selon l'OMS, les données disponibles à ce jour semblent indiquer que 80 % des infections sont bénignes ou asymptomatiques, 15 % sont graves et nécessitent une oxygénothérapie, tandis que 5 % sont critiques et exigent une assistance respiratoire⁵.
- Les formes plus sévères de la maladie comprennent la pneumonie et un syndrome de détresse respiratoire⁶. Des complications inflammatoires partageant des similarités avec le syndrome de libération des cytokines, le syndrome d'activation macrophagique ou l'hémophagocytose lymphohistiocytaire (sHLH), secondaires à l'infection, ont aussi été observées chez certains patients [McGonagle et al., 2020]. L'hémophagocytose lymphohistiocytaire (HLH) correspond à un état d'hyperinflammation et d'hypersécrétion cytokinique, consécutif à une stimulation incontrôlée du système immunitaire histiocytaire par les lymphocytes T. Chez l'adulte, la HLH est généralement secondaire à une pathologie infectieuse, néoplasique ou auto-immune. La présentation clinique est celle d'une cytopénie fébrile avec hépatosplénomégalie et atteinte multiviscérale pouvant rapidement engager le pronostic vital. Le diagnostic est complexe et repose sur des examens spécifiques, mais peut être facilité par le score H, comprenant entre autres, la recherche d'une hyperferritinémie, d'une hypertriglycémie et d'une hypofibrinogénémie. [Debaugnies et al., 2016; Fardet et al., 2014]. Les données actuellement disponibles indiquent que le développement d'une forme sévère ou critique de COVID-19 pourrait être causé par la survenue d'un syndrome de libération des cytokines ou encore d'un syndrome d'activation macrophagique ou HLH [Mehta et al., 2020]

⁵ <https://www.who.int/fr/news-room/q-a-detail/q-a-similarities-and-differences-covid-19-and-influenza>

⁶ <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies/2019-nouveau-coronavirus/professionnels-sante/prise-charge-clinique-covid19.html>

PRINCIPES DE BASE DES ANALYSES DE LABORATOIRES DANS UN CONTEXTE DE COVID-19

- Selon les données présentement disponibles et la perspective des parties prenantes consultées, plusieurs paramètres de laboratoire semblent perturbés chez les patients atteints de la COVID-19 qui nécessitent une hospitalisation. Certaines anomalies sont même associées à une évolution clinique défavorable de la maladie, une admission aux soins intensifs ou encore à un taux de mortalité accru. Bien que selon l'état actuel des connaissances, la plupart des résultats de laboratoire ne permettent pas de dicter la gestion et la prise en charge clinique des personnes infectées, certaines analyses peuvent tout de même être utiles afin de stratifier le risque pour le pronostic et pourraient permettre d'orienter et d'adapter les soins en fonction des risques de complications.
- Selon les parties prenantes consultées, les décisions concernant la prise en charge du patient devraient reposer sur l'ensemble du tableau clinique et non seulement sur la base d'un résultat de laboratoire. Par ailleurs, étant donné que l'évolution clinique de la COVID-19 varie notamment en fonction des antécédents médicaux et des facteurs de risques de la personne, une standardisation des analyses de laboratoire dans ce contexte est peu applicable.
- Enfin il a été porté à l'attention de l'INESS qu'en raison de la pandémie de COVID-19, le temps et les conditions de réalisation de plusieurs analyses de laboratoire peuvent être modifiés, tant au niveau des prélèvements, que de la manipulation des échantillons. La mise en place de processus pour revoir à la baisse la fréquence de certaines analyses normalement demandées, à moins que l'état du patient ne l'exige, est donc cruciale et les positions présenter dans ce document s'inscrivent dans l'optique de limiter le risque d'exposition des professionnels effectuant les prélèvements et de rationaliser l'utilisation des équipements de protection individuelle.

ANALYSES HÉMATOLOGIQUES

Formule sanguine complète (FSC) avec ou sans numérotation différentielle (DIFF)

La FSC permet une évaluation quantitative des différentes cellules sanguines. Ce type d'analyse fournit également des informations importantes sur l'état de santé global du patient ainsi que sur l'état du système immunitaire. La numérotation différentielle permet, à l'aide d'un frottis sanguin, une évaluation plus qualitative des cellules sanguines et permet d'en examiner l'apparence (p. ex., taille, forme, structure, couleur). Cette analyse hématologique manuelle est normalement faite lorsque les résultats de la numération des globules rouges ou des globules blancs sont anormaux ou équivoques.

- Selon les données scientifiques tirées de douze études observationnelles retenues, dont la majorité ont été conduites en Chine et en Europe, ainsi que trois revues systématiques avec méta-analyses, plusieurs paramètres liés à la

formule sanguine sont perturbés chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 :

- Une leucocytose est retrouvée dans 8 à 30% des cas [Chen *et al.*, 2020c; Chen *et al.*, 2020e; Huang *et al.*, 2020a; Liu *et al.*, 2020d; Rodriguez-Morales *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020a; Zhang *et al.*, 2020b],
- Une neutrophilie est observée dans environ 38% des cas [Barnes *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020a; Huang *et al.*, 2020a; Qin *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020a].
- Une lymphopénie a été observée chez des sujets admis aux soins intensifs dans des études primaires retenues [Guan *et al.*, 2020a; LOMBARDI *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020b; Zhou *et al.*, 2020a]. Selon les résultats de trois revues systématiques avec méta-analyses incluant principalement des études menées en Chine, une lymphopénie a été mise en évidence chez environ 50% des patients hospitalisés et atteints de la COVID-19 (n=511, 43,1%, IC 95%, 18,9–67,3 ; 19 études observationnelles et 39 rapports de cas) [Rodriguez-Morales *et al.*, 2020] (n= 1 890, 57,4%, IC à 95%, 44,8-69,5 ; 43 études sans restriction sur le devis) [Fu *et al.*, 2020] et (n=2 507, 56,5%, IC 95%, 46,5%-66,4% ; 38 études y compris des séries de cas) [Zhu *et al.*, 2020]. En dépit de résultats qui semblent converger, ces derniers doivent néanmoins être interprétés avec prudence, compte tenu des nombreuses limites méthodologiques que comportent les différentes revues systématiques avec méta-analyses (annexe C). D'abord, puisque les méta-analyses ont été réalisées en comparant des ensembles de données, il n'y a aucun moyen d'analyser les données individuelles. Bien que les trois revues systématiques avec méta-analyses aient utilisé un modèle à effet aléatoire, une hétérogénéité importante a tout de même été mise en évidence entre les études en plus de biais de publication non négligeable parmi plusieurs sous-groupes. Selon les auteurs d'une autre revue systématique avec méta-analyses, une diminution du compte de lymphocytes serait également plus fréquente chez les patients qui présentent une forme sévère de la maladie par rapport à ceux qui ont une forme moins sévère (DMS⁷ -1,025, IC à 95% -1,336; -0,714, $p < 0,001$) [Ali *et al.*, 2020]. Par contre, les auteurs ne présentent pas les données brutes, seules les ampleurs d'effets sont disponibles dans l'article ce qui rend difficile l'appréciation de l'impact clinique. Des constats similaires chez des sujets admis aux soins intensifs ont aussi été observés dans des études primaires retenues [Guan *et al.*, 2020a; LOMBARDI *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020b; Zhou *et al.*, 2020b]. En raison de sa prévalence

⁷ DMS : Différence moyenne standardisée.

élevée, la National Health Commission of the People's Republic of China⁸ » a d'ailleurs récemment ajouté la lymphopénie comme critère diagnostic de la COVID-19.

- Un rapport neutrophile/lymphocyte plus grand ou égal à 3,13 a également été observé dans certaines études, principalement lors d'une aggravation de la maladie chez 50% des patients de plus de 50 ans [Liu *et al.*, 2020a; Yang *et al.*, 2020]. Aucune revue systématique présentant des résultats sur ce paramètre n'a été identifiée dans la littérature scientifique.
- Une thrombocytopénie a aussi été rapportée dans certaines études. Les résultats d'une revue systématique avec méta-analyse publiée récemment par une équipe italienne (n=1 427) incluant 9 études observationnelles rétrospectives suggèrent qu'une diminution du nombre de plaquettes dans le sang sous les valeurs de référence du laboratoire serait associée à une probabilité environ 5 fois plus élevée (RC 5,1; IC 95%, 1,8-14,6) de développer des complications graves et une forme sévère de la maladie [Lippi *et al.*, 2020b]. Les résultats présentés dans cette revue systématique doivent par contre être interprétés avec prudence puisque plusieurs limites méthodologiques présentes au sein des études primaires incluses compromettent la portée des résultats obtenus (voir annexe C). La définition de la sévérité de la maladie par exemple varie d'un article à l'autre (p.ex., SDRA, besoin d'assistance respiratoire, hospitalisation aux soins intensifs, décès); plusieurs valeurs seuils différentes sont également utilisées pour définir une thrombocytopénie et il existe une variation importante dans le nombre de plaquettes entre les patients atteints de la forme sévère et non sévère de la maladie, ce qui limite l'interprétation des données. De plus, une forte hétérogénéité statistique ($I^2 \geq 90\%$) et le chevauchement des intervalles de confiance indiquent que les résultats des études individuelles divergent substantiellement entre eux et ne sont pas toujours statistiquement significatifs; conséquemment, il est difficile de tirer des conclusions au sujet de l'effet combiné d'autant plus qu'il est impossible, selon les informations rapportées dans la revue systématique avec méta-analyse, de savoir quel modèle (à effet fixe ou aléatoire) les auteurs ont utilisé (annexe C).
- Selon les lignes directrices, consensus ou protocole médicaux consultés, une FSC fait généralement partie des analyses de routines suggérées. Selon certaines recommandations chinoises, une attention particulière devrait également être accordée lorsque la valeur absolue des lymphocytes est inférieure à $0,8 \times 10^9/L$, ou encore si le nombre de lymphocytes T CD4+ et CD8+ est significativement diminué. Un contrôle des paramètres sanguins plus fréquent est conseillé par ces auteurs [Jin *et al.*, 2020]. Un certain nombre d'établissements hospitaliers aux États-Unis, notamment l'université de

⁸ National Health Commission of the People's Republic of China, The Diagnosis and Treatment Plan for 2019-nCoV (The Seventh Trial Edition), <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml> (accessed 4 March 2020).

Washington [UWMedicine, 2020], le Massachusetts General Hospital de Boston [Massachusetts General Hospital, 2020] et le NYU Langone Health de New York [NYU Langone Health, 2020], recommande généralement de faire une FSC avec numérotation différentielle lors de la visite du patient à l'urgence et de manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux soins intensifs (tableau 1 en annexe).

- Un comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu qu'une infection par le SRAS-CoV-2 ne modifie pas l'approche clinique par rapport à ce type d'analyse. Le recours à l'hémogramme est donc pertinent chez les patients atteints de la COVID-19 et dont l'état nécessite une hospitalisation et devrait se faire de manière routinière lors de l'inscription à l'urgence et selon les besoins cliniques (PRN, Pro re nata) lorsque les patients sont hospitalisés en soins aigus ou aux soins intensifs.

D-dimères

Les D-dimères sont des fragments de dégradation des filaments de fibrine et apparaissent dans le sang, entre autres, lorsque des caillots se dissolvent. Les D-dimères sont normalement présents en très faible quantité, mais plusieurs conditions peuvent entraîner une augmentation de la concentration sérique (p.ex., phénomènes inflammatoires, infectieux, grossesse, âge). Normalement, l'utilité clinique principale du dosage des D-dimères permet en cas d'augmentation importante de suggérer la présence d'un caillot de sang ou thrombus. Les D-dimères sont donc généralement dosés en cas de suspicion de thrombose veineuse profonde (phlébite) ou d'embolie pulmonaire.

- Selon les données scientifiques tirée de 12 études observationnelles retenues dont 10 ont été menées en Chine, une aux États-Unis et une en Italie :
 - Des concentrations sériques de D-dimères cinq à dix fois plus élevées ont été rapportées chez les patients atteints de la forme sévère et critique de la COVID-19 ainsi que ceux admis aux soins intensifs, par rapport aux concentrations retrouvées chez les patients atteints de formes moins sévères [Chen *et al.*, 2020b; Cui *et al.*, 2020; Helms *et al.*, 2020; Klok *et al.*, 2020; Llitjos *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2020a].
 - De fortes concentrations de D-dimères ont également été associées à un taux de mortalité plus élevé [Chen *et al.*, 2020e; Huang *et al.*, 2020a; Rodriguez-Morales *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020b; Wang *et al.*, 2020a; Zhou *et al.*, 2020a] :
 - Selon une étude menée aux États-Unis sur 217 patients, une augmentation importante des concentrations de D-Dimères (> 1,65 µg / mL) au cours des premières 48 heures suivant l'admission des patients à l'hôpital a été associée à une probabilité accrue de

mortalité (RC = 1.21, IC 95% 1,06 - 1,38; $p = 0,05$) [Reyes Gil *et al.*, 2020].

- Zhang et col. rapportent qu'une concentration de D-dimères supérieure à 2,0 µg/ml permettrait de prédire la mortalité intrahospitalière avec une sensibilité de 92,3 % et une spécificité de 83,3 % [Zhang *et al.*, 2020c].
- À partir de leur étude, Tang et coll. ont observé un taux de mortalité à 28 jours de plus de 50 % lorsque la concentration de D-dimères était égale ou supérieure à 3,0 µg/ml [Tang *et al.*, 2020a].
- Selon les résultats d'une revue systématique avec méta-analyse menée en Chine et regroupant plus de 400 patients hospitalisés pour la COVID-19, une augmentation des D-dimères a été mise en évidence dans près de 37% des cas [Zhu *et al.*, 2020]. Selon une autre revue systématique avec méta-analyse incluant 11 études observationnelles (y compris une retenue par l'INESSS) et regroupant 2 437 patients, cette augmentation aurait également été observée de manière plus fréquente chez ceux ayant développé une forme sévère de la maladie (DMS⁹ = 1,073, $p < 0,001$) [Ali *et al.*, 2020]. Selon les résultats d'une autre revue systématique avec méta-analyses dont un modèle à effets aléatoires a été utilisé, il a également été mis en évidence que chez les patients présentant des niveaux élevés de D-dimère, soit $> 1 \text{ mg/L}$, le risque de développer des complications graves des suites de la maladie était deux fois plus élevé (RR 2,04, IC à 95% 1,34 - 3,11, $I^2 = 81\%$, $p < 0,001$) et que le risque de mortalité était quatre fois plus élevé (RR 4,11, IC à 95% 2,48 - 6,84, $I^2 = 0\%$, $p < 0,001$) que ceux présentant des niveaux plus bas de D-Dimères [Shah *et al.*, 2020]. Ces résultats ont été obtenus en combinant les données de 18 études observationnelles, dont 16 rétrospectives et 2 prospectives (y compris cinq retenues par l'INESSS) et incluant 3 682 patients. En dépit de résultats qui semblent converger, ces derniers doivent néanmoins être interprétés avec prudence, compte tenu des nombreuses limites méthodologiques que comportent les différentes revues systématiques avec méta-analyses (annexe C), notamment au niveau de la variabilité dans la définition de la sévérité ou encore en raison de l'hétérogénéité importante au sein des différentes analyses.
- Selon les lignes directrices, consensus ou protocole médicaux consultés, cette investigation serait indiquée à la visite du patient à l'urgence et au besoin une fois hospitalisé et de manière quotidienne aux soins intensifs (tableau 1 en annexe). Malgré l'absence de données probantes, certaines lignes directrices européennes ont émis des propositions sur la prévention de la maladie thromboembolique et les modalités de suivi biologique de l'hémostase chez les patients hospitalisés avec la COVID-19 afin d'apporter rapidement une aide à la

⁹ DMS : différence moyenne standardisée

décision. Dans ce contexte, certains protocoles, dont celui publié conjointement par le GIHP (groupe d'intérêt en hémostase périopératoire) et le GFHT (groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose), proposent de contrôler au minimum tous les 48 heures, certains paramètres d'hémostase dont les D-Dimères lorsque le risque thrombotique est élevé [Susen et al., 2020].

- Selon des travaux menés parallèlement par l'INESSS publiés le 23 juin dernier, une surveillance étroite des paramètres de la coagulation, y compris les D-Dimères, dès l'admission à l'hôpital, permettrait d'assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de la COVID-19 [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2020].
- Selon les experts consultés, le dosage des niveaux de D-dimères lors de l'inscription à l'urgence ou encore lors de l'admission du patient en soins aigus dans un contexte de COVID-19 serait davantage à visée pronostique. Le dosage des D-Dimère pourrait se faire à l'urgence par exemple en cas de suspicion d'embolie pulmonaire, mais une valeur élevée ne représenterait pas nécessairement une indication pour rechercher une maladie thrombo-embolique. Puisque l'obtention d'une valeur de D-Dimère en dessous des seuils de référence indique généralement qu'il y a moins de probabilité qu'une condition aiguë (phlébite ou embolie pulmonaire) soit présente, cela permettrait, chez les patients chez qui on soupçonne une maladie thromboembolique, de possiblement exclure une thromboembolie et de repousser le recours à certaines techniques d'imagerie médicale nécessitant des équipements de protection individuelle normalement utilisés pour rechercher une embolie pulmonaire (p.ex. angioscan pulmonaire). Selon l'expérience des cliniciens consultés, les taux de D-dimères retrouvés chez les patients atteints de la COVID-19 aux soins intensifs seraient généralement au-dessus des valeurs seuils et beaucoup plus élevés que ceux retrouvés chez un patient ambulatoire pour qui les résultats sont préoccupants. Pour certains patients admis aux soins intensifs, en plus d'avoir une valeur pronostique (sans toutefois être un biomarqueur), une valeur élevée de D-Dimère pourrait également être utile aux prises de décision concernant la thromboprophylaxie. Puisque l'augmentation de la concentration des D-Dimères est associée aux formes cliniques les plus sévères et à un risque thrombotique majoré, la surveillance de ce paramètre pourrait permettre d'apporter une aide pour orienter le traitement des patients. Aux soins intensifs, le dépistage précoce de ce type d'anomalie pourrait donc, selon les membres consultés, permettre d'orienter et d'adapter les soins en fonction des risques de complication thromboembolique et de contribuer à une prise en charge thérapeutique adaptée.

Autres paramètres d'hémostase ou de coagulation

Les tests de coagulation permettent de mesurer la capacité du sang à coaguler, ainsi que le temps nécessaire à la coagulation. Ces tests peuvent aider à évaluer un risque de saignement excessif ou de formation de caillots. De manière plus générale, les analyses

biologiques de l'hémostase comprennent l'ensemble des mécanismes qui assurent la prévention des saignements spontanés et l'arrêt des hémorragies. Pour vérifier que le sang coagule correctement ou pour dépister une anomalie de la coagulation sanguine, il existe différents examens sanguins, dont la mesure du taux de prothrombine (TP), la vitesse de coagulation (appelé temps de Quick), le temps de céphaline activée (TCA), la numération des plaquettes et le dosage de diverses protéines impliquées dans le processus de coagulation notamment le fibrinogène, les D-Dimères et le facteur V. Le ratio normalisé international (RNI) ou le temps de prothrombine normalisé fait également partie des marqueurs qui permettent de surveiller certains facteurs sanguins impliqués dans la coagulation. C'est un taux calculé qui permet de pallier les grandes variabilités du temps de prothrombine (TP) entre les différents laboratoires d'analyse médicale.

- Selon les données scientifiques tirées de 17 études observationnelles retenues conduites majoritairement en Chine :
 - la présence d'un profil de coagulation anormal se traduisant par un état d'hypercoagulation chez les patients sévèrement infectés ou décédés des suites d'une infection par le SRAS-CoV-2 a été décelée dans plusieurs études. En plus des niveaux de D-Dimères élevés, ces études suggèrent également un lien possible entre certaines anomalies des paramètres de coagulation, notamment une prolongation du TCA (temps de céphaline activé) et une augmentation des produits de dégradation de la fibrine et un pronostic défavorable de la maladie [Chen *et al.*, 2020f; Cui *et al.*, 2020; Guan *et al.*, 2020b; Han *et al.*, 2020; Henry *et al.*, 2020; Huang *et al.*, 2020b; Ranucci *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020a; Tang *et al.*, 2020c; Wang *et al.*, 2020b; Yin *et al.*, 2020; Zhou *et al.*, 2020b]. Les patients décédés des suites de la COVID-19 présenteraient également un prolongement du temps de Quick de plus de 10,0 secondes par rapport aux patients qui ont survécu à la maladie [Huang *et al.*, 2020a; Ruan *et al.*, 2020; Tang *et al.*, 2020b; Wang *et al.*, 2020a]. La thrombocytopénie a également été associée à un risque accru de complication sévère et de mortalité [Lippi *et al.*, 2020b; Yang *et al.*, 2020].
- En date de la recherche, aucune revue systématique avec méta-analyse en lien avec ces analyses dans un contexte de COVID-19 n'a pu être répertoriée.
- Selon les lignes directrices, consensus ou protocole médicaux consultés, ces différentes investigations seraient indiquées à l'inscription du patient à l'urgence et de manière quotidienne aux soins intensifs (tableau 1 en annexe). Malgré l'absence de données probantes, certaines lignes directrices européennes ont émis des propositions sur la prévention de la maladie thromboembolique et les modalités de suivi biologique de l'hémostase chez les patients avec COVID-19 hospitalisés afin d'apporter rapidement une aide à la décision. Dans ce contexte, certains protocoles, dont celui publié conjointement par le GIHP (groupe d'intérêt en hémostase périopératoire) et le GFHT (groupe français d'études sur l'hémostase et la thrombose), proposent, en plus de contrôler les D-dimère au minimum toutes les 48 heures, de contrôler également certains

autres paramètres d'hémostase, dont la numération plaquettaire, le temps de Quick, le temps de céphaline activée (TCA) et le fibrinogène lorsqu'il y a des risques élevés d'événements thrombotiques [Susen et al., 2020]. Certains protocoles médicaux consultés suggèrent de mesurer le temps de prothrombine (PT/PTT) lors de l'inscription du patient à l'urgence. Certains recommandent en plus d'effectuer ce type d'analyse à intervalle régulier (p. ex., aux 3 jours) chez les patients hospitalisés en soins aigus ou plutôt lorsqu'il y a une détérioration clinique et de manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux soins intensifs (tableau 1 en annexe).

- Selon des travaux parallèles menés par l'INESSS publiés le 23 juin dernier, une surveillance étroite des paramètres de la coagulation, dès l'admission à l'hôpital, permettrait d'assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de la COVID-19 [Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), 2020].
- Selon les experts consultés pour les présents travaux, un suivi des paramètres de coagulation est généralement fait de façon quotidienne par l'intensiviste, et ce, peu importe la raison de l'hospitalisation. Lorsqu'un patient atteint de la COVID-19 est hospitalisé aux soins intensifs, certains hôpitaux procèdent à une mesure quotidienne de la numération plaquettaire, de l'INR (temps prothrombine normalisé), du TCA et dans certains cas, du fibrinogène. À l'inverse, dans certains hôpitaux, ces tests de coagulation ne sont pas demandés systématiquement chez tous les patients hospitalisés atteints de la COVID-19, mais plutôt lorsqu'un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est soupçonné. Puisque les pratiques semblent variables d'un milieu hospitalier à l'autre, les experts consultés concluent donc que la surveillance des paramètres de coagulation des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 pourrait se faire dans un contexte de soins de routine ou selon les besoins cliniques puisque pour l'instant, une infection par le SRAS-CoV-2 ne modifierait pas l'approche clinique immédiate du patient par rapport à ce type d'analyse.

Gaz artériel (gazométrie sanguine)

Les analyses des gaz sanguins, du pH et des paramètres connexes permettent d'évaluer le degré d'oxygénation et la qualité de la ventilation, de même que les facteurs respiratoires et métaboliques qui participent à l'équilibre acido-basique du patient. Ces analyses servent principalement à évaluer l'état des patients en situation d'urgence ou d'épisode de soins critiques¹⁰.

- En date de la recherche, aucune étude observationnelle ou revue systématique avec méta-analyse en lien avec cette analyse dans un contexte de COVID-19 n'a pu être répertoriée.

¹⁰ https://optmq.org/wp-content/uploads/2018/09/Guide-sur-les-gaz-sanguins-le-pH-et-les-param%C3%A8tres-connexes_version-finale_4-septembre-2018.pdf

- Selon les lignes directrices, consensus ou protocole médicaux consultés, certains conseillent de vérifier les gaz sanguins à l'admission lorsque les patients sont oxygéno-dépendants.
- Le comité d'experts consulté a conclu que l'analyse des gaz du sang est importante puisqu'elle fournit des informations sur le statut respiratoire et métabolique des patients, mais qu'une infection par le SRAS-CoV-2 ne modifie pas l'approche clinique par rapport à ce type d'analyse. La gazométrie sanguine est généralement utilisée chez les patients ventilés, et ce, peu importe le type de détresse respiratoire. Le recours à ce type d'analyse est donc pertinent chez les patients atteints de la COVID-19 et dont l'état nécessite une hospitalisation et devrait se faire de manière routinière selon les besoins cliniques (PRN) lorsque les patients sont hospitalisés en soins aigus et de manière plus fréquente aux soins intensifs.

Vitesse de sédimentation

La vitesse de sédimentation (VS) est le temps nécessaire aux globules rouges pour sédimenter librement et se déposer au fond d'une éprouvette maintenue en position verticale. Les globules rouges ont tendance à sédimenter plus rapidement quand le sang contient des protéines associées à la réponse inflammatoire comme la protéine C-réactive (en anglais CRP) ou encore les immunoglobulines. La vitesse de sédimentation constitue donc une mesure indirecte du degré d'inflammation qui augmente en fonction de la sévérité. Le résultat n'est cependant pas diagnostic d'une atteinte particulière et il existe d'autres marqueurs plus spécifiques comme le taux de CRP. La mesure de la vitesse de sédimentation est généralement indiquée pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de l'artérite temporale, de la polymyalgia rheumatica et de l'arthrite inflammatoire [Boughrassa et Framarin, 2014].

- Selon une étude menée en Chine sur 43 patients, la vitesse de sédimentation serait également significativement plus élevée ($p < 0,001$) chez les patients atteints de la forme sévère de la maladie comparativement à ceux qui ont une forme plus légère. [Zhang *et al.*, 2020a].
- Selon l'état actuel des connaissances, basé sur une revue systématique avec méta-analyse à partir d'un modèle à effets aléatoires incluant 3 études, une augmentation de la vitesse de sédimentation a été observée dans 41.8% des cas hospitalisés, bien que l'intervalle de confiance est très large et peut aller de 0% à 92,8 % des cas [Rodriguez-Morales *et al.*, 2020]. Les limites méthodologiques de cette revue systématique avec méta-analyse imposent cependant d'interpréter cette estimation avec prudence. Une forte hétérogénéité statistique ($I^2 = 98.3\%$) indique que les résultats des études individuelles divergent substantiellement entre eux et ne sont pas toujours statistiquement significatifs; conséquemment, il est difficile de tirer des conclusions au sujet de l'effet combiné. Le manque d'information concernant les valeurs de référence utilisée pour évaluer une VS élevée en fonction de l'âge et du sexe limite

également, l'interprétation des données (annexe C). Il manque également plusieurs données afin de pouvoir apprécier l'impact clinique réel de ce type de résultats.

- Certaines des lignes directrices, consensus ou protocole médicaux consultés, conseillent cette investigation à l'inscription du patient à l'urgence et de manière quotidienne une fois hospitalisé aux soins intensifs ou si une co-infection bactérienne est soupçonnée (tableau 1 en annexe).
- Un comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu que la mesure de la vitesse de sédimentation n'amène pour l'instant aucune utilité clinique se répercutant par une prise en charge différente chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19.

MARQUEURS DE L'INFLAMMATION

Protéine C-Réactive (CRP)

La protéine C réactive (CRP) est une protéine de phase aiguë synthétisée principalement par le foie qui est rapidement relâchée dans le sang après le début d'une réponse inflammatoire (infection bactérienne ou fongique sévère, arthrite, maladie auto-immune, maladie inflammatoire du colon, etc.). Plusieurs médiateurs inflammatoires dont l'IL-6, l'IL-1 β le TGF- β ou encore le TNF- α peuvent causer une augmentation des niveaux de cette protéine. Selon la sévérité de la condition, les taux de CRP peuvent facilement s'élever à plusieurs centaines de milligrammes par litre (mg/L) et fluctuer en fonction de l'efficacité des traitements.

- Selon l'état des connaissances, basé sur 12 études observationnelles retenues dont 10 ont été menées en Chine, une en Italie et une en Iran :
 - des niveaux élevés de CRP auraient été rapportés dans 73%, 86% et même 92% des patients hospitalisés atteints de la COVID-19. Une augmentation accrue serait également associée à une évolution clinique défavorable de la maladie. Selon une étude menée en Chine sur 140 patients, des niveaux de CRP plus élevés ont effectivement été observés chez les patients ayant développé une forme plus sévère de la maladie (47,6 mg/L vs 28,7 mg/L, $p < 0,001$) [Zhang *et al.*, 2020b]. Selon une autre étude menée en Chine sur 150 patients, les niveaux de CRP chez les patients décédés des suites de la COVID-19 (> 125 mg/L) seraient également beaucoup plus élevés que ceux observés chez les survivants de la maladie (< 50 mg/L) [Ruan *et al.*, 2020]. Des niveaux élevés de CRP ont davantage été observés chez des patients qui ont eu besoin d'un apport supplémentaire en oxygène ($n=6$ dont un patient sous ventilation mécanique, moyenne 66 mg/L, écart interquartile (EIQ) 48-98 mg/L) par rapport à ceux sans oxygénothérapie ($n=12$, moyenne 11 mg/L, EIQ 0,1-19 mg/L) [Young *et al.*, 2020]. Le niveau de CRP semble également être associé à un taux de mortalité accru [Luo *et al.*, 2020; Ruan *et al.*, 2020]

puisque selon une étude, une différence statistiquement significative ($p < 0,001$) entre les niveaux de CRP a été retrouvé chez les patients décédés des suites de la maladie ($n=68$) versus les patients qui ont survécus ($n=82$) avec des valeurs médianes respectives de 125 mg/L (EIQ 60-160 mg/L) vs 40 mg/L (EIQ 10-60 mg/L) [Ruan *et al.*, 2020]. Le niveau de CRP semble également être significativement plus élevé chez les personnes plus âgées [Liu *et al.*, 2020b] et ceux présentant une infection bactérienne secondaire [Practice, 2020].

- Selon trois revues systématiques avec méta-analyses effectuées à partir d'un modèle à effets aléatoires, regroupant majoritairement des études menées en Chine et mesurant la prévalence de certaines anomalies de laboratoire chez les patients atteints de la COVID-19, une augmentation du niveau de CRP a été mise en évidence chez environ 60% des patients hospitalisés : 58,3% (IC 95% 21,8-94,7) [Rodriguez-Morales *et al.*, 2020], 68,6% ($n=1\ 678$, IC 95% 58,2-78,2) [Fu *et al.*, 2020] et 73,6% (95% IC 66,1%-80,4%) [Zhu *et al.*, 2020]. Les résultats d'une autre revue systématique avec méta-analyse regroupant 11 études et 2 437 patients démontrent également que le niveau de CRP serait significativement plus élevé chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie comparativement à ceux qui ont une forme moins sévère avec une différence moyenne standardisée (DMS) = 3,363 (IC à 95%, 2,203 - 4,522, $I^2=97\%$, $p < 0,001$) [Ali *et al.*, 2020]. Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec prudence, compte tenu des limites méthodologiques présentes au sein des différentes études primaires incluses dans ces méta-analyses. La variation dans la définition de la sévérité de la maladie à travers les différents articles (p.ex., détresse respiratoire avec ou sans hypoxie, saturation en oxygène, progression de la maladie, admission aux soins intensifs, mortalité) ainsi que le manque d'information concernant les concentrations obtenues ainsi que sur les seuils utilisés pour quantifier les niveaux de CRP, limite ainsi l'interprétation des données. De plus, une forte hétérogénéité statistique ($I^2 > 90\%$) et le chevauchement des intervalles de confiance indiquent que les résultats des études individuelles divergent substantiellement entre eux et ne sont pas toujours statistiquement significatifs. De ce fait, il est donc plus difficile de tirer des conclusions au sujet de l'effet combiné.
- Certaines lignes directrices, consensus ou protocoles médicaux consultés conseillent le dosage de la CRP lors de l'inscription du patient à l'urgence. Certains recommandent en plus d'effectuer ce type d'analyse à intervalle régulier (p. ex., aux 3 jours) chez les patients hospitalisés en soins aigus ou plutôt lorsqu'il y a une détérioration clinique ou lorsqu'un syndrome de libération des cytokines est appréhendé et de manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux soins intensifs (tableau 1 en annexe).
- Un comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu que le niveau de la CRP devrait être le seul marqueur inflammatoire à être évalué de manière plus routinière lors d'une hospitalisation dans le contexte de

la COVID-19. Selon l'expérience d'un des membres consultés, les niveaux de CRP pourraient également aider à orienter la prise de décision afin de déterminer le moment opportun pour l'extubation des patients sous ventilation mécanique. L'expérience acquise jusqu'à présent par cet expert et son équipe, et ce, malgré le manque de littérature en appui, démontre, que même si les patients intubés satisfont certains critères de sevrage respiratoire, il est préférable d'attendre que certains paramètres inflammatoires, dont la CRP, soient en diminution avant d'envisager une possible extubation afin de maximiser les chances de réussite. Bien qu'il serait intéressant de suivre l'association entre certains paramètres inflammatoires et le sevrage de la ventilation mécanique, il est par contre encore trop tôt, selon la majorité d'experts consultés, pour une prise de position en ce sens.

Ferritine

La ferritine est une protéine de mise en réserve du fer dans les tissus. Le dosage de la concentration sérique de ferritine est utilisé principalement pour l'évaluation des états de carence martiale (anémie ferriprive) ou de surcharge martiale (anémie hémolytique, hémochromatose). Cependant, puisque la ferritine est une protéine de phase aiguë, son niveau de production peut s'élever très rapidement au cours d'un processus inflammatoire (hyperferritinémie).

- Selon l'état actuel des connaissances, basé sur quelques études observationnelles conduites majoritairement en Chine il a été suggéré que la ferritine pourrait être un marqueur de détérioration clinique puisqu'un niveau élevé a été associé à un risque accru de complication sévère chez des patients COVID-19.
 - Chen et al. ont analysé les caractéristiques cliniques de 99 patients, dont 63 d'entre eux avaient une ferritine sérique bien au-dessus de la valeur normale avec une valeur médiane se situant autour de 808,7 ng/ml (SD : 490,7) [Chen et al., 2020e].
 - Dans une étude portant sur 20 patients atteints de la COVID-19, il a été constaté que les personnes atteintes la forme sévère et très sévère présentaient une augmentation du taux de ferritine sérique. En effet, la ferritine sérique dans le groupe COVID-19 très sévère était significativement plus élevée que dans le groupe COVID-19 sévère (1006,16 µg/L [EIQ: 408,265-1988,25] vs 291,13 µg/L [EIQ: 102,1-648,42], respectivement) [Zhou et al., 2020a].
 - Dans le même ordre d'idée, une autre équipe a également démontré que le niveau de ferritine était significativement plus élevé ($p < 0.0001$) chez les patients décédés des suites de la COVID-19 ($n = 54$, 1 435 µg/L [728-2000]) par rapport aux patients ayant survécus ($n = 137$ µg/L, 503 [264-921]). [Zhou et al., 2020b]. Chez les personnes décédées, les auteurs ont également démontré que les valeurs médianes de ferritine sérique, après le 16^e jour d'hospitalisation ont dépassé la limite supérieure de détection

($\geq 2000 \mu\text{g/L}$), suggérant une augmentation continue et sans interruption.

- Certains des lignes directrices, consensus ou protocoles médicaux consultés conseillent le dosage de la ferritine lors de l'inscription du patient à l'urgence. Certaines juridictions recommandent en plus d'effectuer ce type d'analyse à intervalle régulier (p. ex., aux 3 jours) chez les patients hospitalisés en soins aigus ou plutôt lorsqu'il y a une détérioration clinique ou lorsqu'un syndrome de libération des cytokines est appréhendé et de manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux soins intensifs (tableau 1 en annexe).
- Un comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu que bien que le dosage de la ferritine ne soit pas utilisé de routine dans certains milieux, il pourrait, selon certains membres, être pertinent dans un contexte de COVID-19 lors de l'inscription à l'urgence, au besoin chez les patients hospitalisés en soins aigus et à intervalle régulier (p.ex., aux 48-72 heures) aux soins intensifs. Selon certains experts il serait également raisonnable de faire un bilan HLH (p.ex., mesure du niveau de la ferritine, du fibrinogène, des triglycérides, des LDH, phénotypage lymphocytaire) et de calculer le score H¹¹ lorsqu'il y a présence d'un tableau inflammatoire partageant des similarités avec le syndrome de libération des cytokines, un syndrome d'activation macrophagique ou l'HLH.

Procalcitonine (PCT)

La procalcitonine (PCT) est le précurseur de la calcitonine qui n'est quasiment pas détectable dans le plasma de sujets sains. Bien que son rôle biologique ne soit pas clairement établi, la PCT peut présenter un intérêt clinique comme marqueur précoce pour appuyer le diagnostic d'une infection bactérienne. La quantité de PCT produite dans le sang est souvent corrélée à la gravité de l'infection et à la mortalité. Plusieurs études ont également démontré que le dosage initial et le suivi de la PCT permettraient de diminuer le recours et la durée de l'antibiothérapie notamment dans un contexte d'infections respiratoires [Schuetz *et al.*, 2018; Schuetz *et al.*, 2013].

- Selon un article publié par Wang *et al.* qui a examiné les valeurs de plusieurs paramètres de laboratoire chez 138 patients hospitalisés et atteints de la COVID-19 (dont 33 ayant développés une forme sévère et 5 sont décédés en cours d'hospitalisation), le taux de patients présentant des valeurs anormales de PCT admis aux soins intensifs étaient 3 fois plus élevés que ceux hospitalisés en soins aigus (75% contre 22%; $p < 0,001$) [Wang *et al.*, 2020a].
- Deux revues systématiques avec méta-analyse à effets aléatoires ont été répertoriées.

¹¹ Le calcul du score H est une aide au diagnostic qui permet d'estimer la probabilité clinique d'une HLH clinique et permet d'orienter la prise en charge et les soins apportés au patient.

- Selon une revue systématique avec méta-analyses, incluant 9 études observationnelles rétrospectives menées majoritairement en Chine et regroupant 1 701 patients, moins de 20% ($R^{12} = 0.175$ [0.078,0.299], $I^2 = 95.6\%$, $p < 0.001$) des patients hospitalisés et infectés par le SRAS-CoV-2 présenteraient une augmentation des niveaux de PCT [Zhu *et al.*, 2020]. Plusieurs faiblesses méthodologiques et statistiques limitent par contre l'interprétation des données. La plupart des études incluses sont monocentriques et peuvent donc présenter un biais d'admission et de sélection et la taille de l'échantillon dans chaque étude est souvent limitée. Les analyses statistiques semblent également démontrer la présence d'une hétérogénéité significative entre les études.
- Les résultats d'une méta-analyse incluant 4 articles, tous conduits en Chine, publiée récemment par une équipe italienne suggèrent également que le suivi régulier des taux de PCT pourrait permettre de prédire l'évolution de la maladie vers une forme plus sévère [Lippi et Plebani, 2020]. Cette revue systématique avec méta-analyse, réalisée par Lippi et Plebani, montre une augmentation des valeurs de PCT associée à un risque presque 5 fois plus élevé (RC, 4,76; IC 95%, 2,74-8,29) de développer des infections graves chez les patients atteints de la COVID-19. Puisque la synthèse de la PCT est généralement inhibée par l'interféron (INF) γ , dont la concentration augmente lors des infections virales, il n'est pas surprenant, selon les auteurs, que la valeur de la PCT reste dans la fourchette de référence chez plusieurs patients atteints d'une infection non compliquée par le SRAS-CoV-2. Une augmentation substantielle de la PCT refléterait donc une possible co-infection bactérienne chez ceux qui développent une forme grave de la maladie, contribuant ainsi à compliquer le tableau clinique. Il est également précisé par les auteurs que cette augmentation pourrait être soutenue par des concentrations accrues d'interleukine (IL) 1β , de facteur de nécrose tumorale (TNF) α et d'IL-6, des marqueurs souvent présents en abondance lors du syndrome de libération des cytokines [Lippi et Plebani, 2020]. Encore ici, les résultats présentés doivent toutefois être interprétés avec prudence en raison des limites méthodologiques que comporte la méta-analyse. Puisque les valeurs de références variaient beaucoup d'une étude à l'autre, les valeurs de procalcitonine ont été entrées sous forme de variable dichotomique, c'est-à-dire en dessous ou au-dessus de la plage de référence définie localement dans chacune des études (généralement $\geq 0,50$ ng/ml), limitant ainsi l'interprétation des données. Le faible nombre d'études et de patients inclus limite également la pertinence de cette analyse.

¹² R = Pooled incidence rates

- Certaines des lignes directrices, consensus ou protocole médicaux consultés, conseillent cette investigation à l'inscription du patient à l'urgence et au besoin une fois hospitalisé ou si une co-infection bactérienne est soupçonnée (tableau 1 en annexe).
- Un comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu qu'une infection par le SARS-CoV-2 ne modifie pas l'approche clinique par rapport au dosage et au suivi de la PCT dans les établissements qui ont accès à ce type d'analyse. Bien que le dosage de la PCT dans le contexte de la COVID-19, n'a pour l'instant que très peu d'utilité clinique puisqu'en théorie les taux de PCT restent relativement bas lors d'une infection virale, il ne faut pas oublier, selon certains membres consultés, que dans le contexte de la pandémie actuelle, plusieurs patients inscrits à l'urgence ont également un diagnostic de pneumonie et sont mis sous antibiotiques. En plus de distinguer les patients avec un risque accru de complications, le suivi des taux de PCT dans le contexte hospitalier, permettrait également de guider l'antibiothérapie, du moins dans les établissements qui ont intégré la PCT dans les algorithmes décisionnels de prise en charge de certaines infections bactériennes. Bien que la procalcitonine semble un marqueur biologique intéressant pour apprécier la gravité d'une infection et instaurer / changer / arrêter une antibiothérapie, une élévation isolée (sans contexte clinique) n'est pas suffisante pour retenir le diagnostic d'une infection bactérienne, d'autant plus que ce type d'analyse n'est pas disponible dans tous les établissements du Québec. Quelques membres ont cependant exprimé une certaine réserve face à l'utilité clinique de doser la PCT dans le contexte d'une infection par le SARS-CoV-2 puisqu'il semblerait y avoir, chez certains patients atteints de la COVID-19, une augmentation du niveau sanguin sans sur-infection bactérienne. Selon les membres consultés, il est également important de rappeler qu'il n'existe aucun biomarqueur qui peut se substituer à l'évaluation globale du patient et remplacer le jugement clinique. Lorsque disponible, le dosage de la PCT reste donc, dans le contexte d'une infection par le SRAS-Cov-2, un outil pour aider le clinicien en fonction de la situation.

Interleukine 6 (IL-6)

L'IL-6 est une cytokine produite principalement par la lignée myéloïde (monocytes et granulocytes), ainsi que les fibroblastes, les cellules endothéliales et les myocytes en réponse à des stimuli microbiens ou cellulaires [Jones et Jenkins, 2018; Akira *et al.*, 1993]. Cette cytokine joue un rôle important dans la réponse inflammatoire, y compris la production de protéines de phase aiguë telle la protéine C réactive par les hépatocytes, et le développement de la réponse immunitaire adaptative. Elle joue également un rôle dans l'homéostasie de la moelle osseuse, la régénération hépatique, le maintien de l'équilibre métabolique, dont celui du fer, puis la régulation du système nerveux central [Kang *et al.*, 2019].

- Le dosage de l'IL-6 a fait l'objet de quelques études dans le contexte de la pandémie actuelle, avec des conclusions parfois divergentes quant à son utilité clinique et sa précision diagnostique. Selon les données présentement disponibles, basées sur 9 études observationnelles majoritairement conduites en Chine :
 - une augmentation des valeurs d'IL-6 dans le sang a été observée dans 50 à 100% des patients hospitalisés et est souvent associée à un syndrome de libération des cytokines, à une évolution clinique défavorable de la maladie et à un taux de mortalité accru [Chen *et al.*, 2020e; Chen *et al.*, 2020g; Conti *et al.*, 2020; Herold *et al.*, 2020; Qin *et al.*, 2020; Ruan *et al.*, 2020; Wan *et al.*, 2020]. Certaines études semblent également corréler le niveau élevé d'IL-6 avec une augmentation du risque d'insuffisance respiratoire et les besoins de ventilation mécanique [Herold III *et al.*, 2020; Herold *et al.*, 2020].
- Les résultats d'une méta-analyse ont montré que les patients ayant développé une forme sévère ou critique de la maladie présentaient des taux d'IL-6 près de trois fois plus élevés comparés aux patients qui avaient une maladie modérée [Coomes et Hagbayan, 2020].
- Selon les informations recueillies à travers les différents guides de pratique clinique ou consensus, il n'y a actuellement aucune évidence scientifique qui justifierait le dosage routinier de l'IL-6 chez les patients atteints de la COVID-19. Un certain nombre d'établissements hospitaliers, aux États-Unis notamment, recommande cependant de doser l'IL-6 lors de l'inscription du patient à l'urgence et d'effectuer ce type d'analyse à intervalle régulier (p. ex., aux 3 jours) chez les patients hospitalisés en soins aigus ou plutôt lorsqu'il y a une détérioration clinique ou lorsqu'un syndrome de libération des cytokines est appréhendé et de manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux soins intensifs (tableau 1 en annexe).
- Un comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu que le dosage de l'IL-6 pourrait avoir une valeur ajoutée dans un protocole de recherche, mais il n'amène pour l'instant aucune utilité clinique se répercutant par une prise en charge différente chez les patients COVID-19. Actuellement le dosage de l'IL-6 est une analyse de désignation régionale et se fait exclusivement au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) sur une base mensuelle et dans un cadre de recherche uniquement. Dans le cadre de protocoles de recherche approuvés, les dosages sont réalisés par un laboratoire d'analyse privé centralisé. En dehors d'un protocole de recherche, le dosage de l'IL-6 n'a donc pas été jugé pertinent puisque les marqueurs inflammatoires mesurés en routine, la CRP et la ferritine notamment, suffisent généralement à guider les décisions cliniques.

Interleukine 1 bêta (IL-1 β)

L'interleukine 1 bêta (IL-1 β) est une cytokine pro-inflammatoire qui possède de multiples fonctions au sein de la réponse immunitaire. Elle est principalement produite par les monocytes et les macrophages. Sa sécrétion est stimulée par des micro-organismes, et diverses substances, médiateurs et cytokines.

- Jusqu'à présent, peu d'études observationnelles ont évalué le taux d'IL- β dans un contexte d'une infection par le SRAS-CoV-2. Bien que les résultats soient variables d'une étude à l'autre, une augmentation du taux sérique d'IL-1 β a été observée majoritairement chez des patients ayant une présentation clinique sévère ou critique de la COVID-19 [Conti *et al.*, 2020; Henderson *et al.*, 2020; Qin *et al.*, 2020]. Selon les résultats obtenus d'une étude menée en Chine sur 41 patients, les concentrations plasmatiques d'IL-1 β étaient jusqu'à deux fois plus élevées chez les patients atteints de la COVID-19 hospitalisés aux soins intensifs comparativement à celles retrouvées chez des sujets sains ($p = 0,0045$) [Huang *et al.*, 2020a].
- De toutes les lignes directrices, guide de pratique ou protocole médicaux consultés, seul le NYU Langone Medical Center de New York conseille de doser l'IL-1 β lors de l'inscription du patient à l'urgence (tableau 1 en annexe).
- Actuellement au Québec, en dehors d'un contexte de recherche, aucun laboratoire ou établissement public n'offre le dosage de l'IL-1 β . Selon les commentaires recueillis des cliniciens consultés, le dosage de l'IL-1 β serait très peu fiable puisque la demi-vie de la cytokine est extrêmement courte. Si le dosage n'est pas fait en temps opportun, le test n'a pas une bonne valeur pronostic. Selon les membres consultés, le dosage de l'IL-1 β pourrait avoir une valeur ajoutée dans un protocole de recherche, mais il n'amène pour l'instant aucune utilité clinique se répercutant par une prise en charge différente chez les patients COVID-19.

ANALYSES BIOCHIMIQUES

Bilan biochimique

Le bilan biochimique regroupe une série de tests sanguins qui permettent d'évaluer le bon fonctionnement de plusieurs organes et systèmes importants pour la santé, dont le foie et les reins. En plus de permettre d'obtenir de l'information sur l'état de santé global du patient, les analyses biochimiques peuvent aider à orienter la prise en charge et les soins apportés aux patients.

- La créatine kinase (CK) est une enzyme présente dans plusieurs tissus, dont les muscles et le cœur, et qui intervient dans la contraction musculaire. La CK sérique augmente généralement dans les syndromes coronariens aigus en particulier lors d'un infarctus du myocarde. Selon l'état actuel des connaissances, basé sur deux méta-analyses regroupant majoritairement des études observationnelles réalisées en Chine, une

augmentation de la CK dans le sang a été observée dans 10.8% [Fu *et al.*, 2020] à 21.3% [Rodriguez-Morales *et al.*, 2020] des patients hospitalisés atteints de la COVID-19. Les patients qui ont une forme sévère de la maladie présenteraient des niveaux plus élevés de CK (≥ 200 U/L) comparativement à ceux qui ont une forme non sévère [Guan *et al.*, 2020a].

- Les tests de la fonction hépatique mesurent entre autres, l'alanine aminotransférase (ALT), la phosphatase alcaline (PA), l'aspartate transaminase (AST), la bilirubine, l'albumine et les protéines totales. Un taux bas d'ALT et d'AST dans le sang n'a aucune signification clinique tandis qu'un niveau plus élevé que les valeurs de référence pour l'âge indique généralement une atteinte hépatique. Le dosage de l'ALT est plus sensible que celui de l'AST pour détecter des atteintes légères du foie. Le dosage combiné de ces enzymes n'apporte généralement pas d'information supplémentaire [Boughrassa et Framarin, 2014]. Le taux d'AST peut également être élevé dans les atteintes musculaires et pendant quelques jours après un infarctus du myocarde. Selon l'état actuel des connaissances, basé sur deux méta-analyses portant sur la prévalence des résultats cliniques de certaines analyses de laboratoire et incluant majoritairement des études observationnelles réalisées en Chine, une augmentation d'ALT a été observée dans 14.2 à 24.1% des cas et une augmentation du taux d'AST chez 18.6 à 33.3% des patients hospitalisés atteints de la COVID-19 [Fu *et al.*, 2020; Rodriguez-Morales *et al.*, 2020]. Un niveau d'AST plus élevé a également été retrouvé chez 62% des patients admis aux soins intensifs comparativement à 25% des patients en admission générale [Huang *et al.*, 2020a]. Une augmentation de la bilirubine totale a été observée chez 3 à 18% des cas hospitalisés [Chen *et al.*, 2020c; Chen *et al.*, 2020e; Guan *et al.*, 2020a; Huang *et al.*, 2020a; Liu *et al.*, 2020d]. Les anomalies de la fonction hépatique peuvent également être plus fréquentes chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 avec une pneumonie par rapport à des pneumonies d'une autre étiologie [Zhao *et al.*, 2020].
- Les tests de la fonction rénale mesurent généralement l'azote uréique du sang et la créatinine. Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 5 études observationnelles réalisées en Chine, des niveaux plus élevés de créatinine ont été observés dans 2 à 10% des cas hospitalisés atteints de la COVID-19 [Chen *et al.*, 2020c; Chen *et al.*, 2020e; Guan *et al.*, 2020a; Huang *et al.*, 2020a; Liu *et al.*, 2020d] et selon deux méta-analyses incluant des études menées majoritairement en Chine, une prévalence moyenne inférieure à 5% aurait été rapportée [Fu *et al.*, 2020; Rodriguez-Morales *et al.*, 2020]. Les patients qui ont une forme sévère de la maladie présenteraient des niveaux plus élevés de créatinine (≥ 133 $\mu\text{mol/L}$) comparativement à ceux qui ont une forme non sévère [Guan *et al.*, 2020a].

- Le profil électrolytique de base mesure généralement le sodium (Na^+), le potassium (K^+) et le chlorure (Cl^-), auquel est parfois ajouté le bicarbonate (HCO_3^-). D'autres éléments comme le calcium (Ca^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}) et le phosphate (HPO_4^-) peuvent également être mesurés au besoin et selon la situation clinique. Les électrolytes jouent un rôle vital dans le corps humain et un déséquilibre peut entraîner plusieurs complications (p.ex., déshydratation, acidoses/alcaloses). Tous ces éléments entrent et sortent des cellules selon les besoins, et leur quantité dépend de l'apport alimentaire et des pertes dans les urines, l'air expiré, les selles et la sueur. Certaines conditions ou prises de médicaments comme les diurétiques ou les antihypertenseurs peuvent également provoquer un déséquilibre. Selon l'état actuel des connaissances, basé sur une revue systématique avec méta-analyse incluant cinq études observationnelles réalisées en Chine et regroupant au total 1 415 patients, un déséquilibre au niveau des électrolytes est souvent rapporté chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 [Lippi *et al.*, 2020c]. Selon les données présentées, les niveaux de sodium (DMS: - 0,91 mmol/L [IC95% : -1,33 to -0,50 mmol/L], $I^2=77\%$), potassium (DMS: -0,12 mmol/L [IC 95% : -0,18 to -0,07 mmol/L], $I^2=33\%$) et calcium (DMS -0,20 mmol/L [IC 95% : -0,25 to -0,20 mmol/L], $I^2=0\%$) étaient significativement plus bas chez les patients atteints de COVID-19 et ayant développé une forme sévère maladie grave par rapport à ceux sans maladie grave. Les résultats présentés doivent toutefois être interprétés avec prudence en raison des limites méthodologiques que comporte la revue systématique avec méta-analyse. Trois des études ont rapporté des données de laboratoire à l'admission à l'hôpital, tandis que dans les deux autres études, le moment du prélèvement sanguin n'était pas clairement défini. La variation dans la définition de la sévérité de la maladie à travers les différents articles ainsi que le manque d'information concernant les valeurs seuils utilisées pour définir une valeur élevée des différents électrolytes limite également l'interprétation des données. De plus, le nombre d'études limitées pour chacune des analyses ainsi qu'une hétérogénéité importante ($I^2 = 77\%$) pour le sodium et le chevauchement des intervalles de confiance indiquent que les résultats des études individuelles divergent substantiellement entre eux et ne sont pas toujours statistiquement significatifs. De ce fait, il est donc plus difficile de tirer des conclusions au sujet de l'effet combiné. L'hypokaliémie, généralement due à une perte de potassium dans les urines, semble également être un déséquilibre électrolytique fréquemment retrouvé chez les patients atteints de la COVID-19. Selon une étude menée dans un hôpital de Wenzhou en Chine sur 175 patients, 62% (108/175) ont présenté une hypokaliémie au cours d'hospitalisation dont 39 (23%) ont été considérés par les auteurs comme une hypokaliémie sévère ($< 3 \text{ mmol/L}$) et 69 (39%) comme étant une hypokaliémie modérée (3-3,5 mmol/L) [Chen *et al.*, 2020a].

- Selon les lignes directrices, consensus ou protocoles médicaux consultés, un bilan métabolique complet est généralement recommandé lors de l'inscription du patient à l'urgence. Certaines juridictions recommandent en plus d'effectuer ce type d'analyse à intervalle régulier (p. ex., aux 3 jours) chez les patients hospitalisés en soins aigus ou plutôt lorsqu'il y a une détérioration clinique et de manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux soins intensifs (tableau 1 en annexe).
- Un comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu qu'une infection par le SRAS-CoV-2 ne modifie pas l'approche clinique par rapport à ce type d'analyse. Le recours aux différentes analyses biochimiques est donc pertinent chez les patients atteints de la COVID-19 et dont l'état nécessite une hospitalisation et devrait se faire selon les indications habituelles de ce paramètre en dehors de la COVID-19 lors de l'inscription à l'urgence et selon les besoins cliniques (*PRN*) lorsque les patients sont hospitalisés en soins aigus ou aux soins intensifs.

Lactate déshydrogénase (LDH)

La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme importante dans le métabolisme des sucres et est présente dans presque tous les tissus et organes du corps humain. Une hausse du niveau de cette enzyme dans le sang témoigne d'un dommage tissulaire dans l'organisme sans que l'on puisse toutefois en déterminer la provenance. Les anomalies du taux de LDH doivent donc être interprétées à l'aide d'investigations complémentaires pour en découvrir la cause. Un taux élevé de LDH peut être observé dans plusieurs conditions notamment en présence d'infections sévères. Les indications de la LDH sont donc très rares étant donné sa très faible spécificité [Boughrassa et Framarin, 2014] .

- Selon l'état des connaissances, basé sur 3 études observationnelles retenues conduites en Chine, une augmentation du taux de LDH a été rapportée dans plus de 70% des cas hospitalisés de patients atteints de la COVID-19 [Chen et al., 2020e; Huang et al., 2020a; Liu et al., 2020d]. Un taux élevé peut être plus fréquent chez les patients hospitalisés atteints d'une pneumonie au SRAS-CoV-2 par rapport à des pneumonies d'une autre étiologie [Zhao et al., 2020]. Selon une étude multicentrique effectuée en Chine et regroupant 85 patients, les patients chez qui la maladie a progressé vers une pneumonie sévère (n=16), présentaient un niveau sanguin de LDH plus élevé que ceux dont la maladie était stabilisée ($316,4 \pm 86,4$ vs. $222,4 \pm 73,8$; $p < 0,001$). Selon les données présentées, les patients avec un niveau de LDH au-dessus de la valeur normale présentaient un risque huit fois plus élevé de progression de la maladie que ceux ayant des niveaux près des valeurs normales (rapport de risque (RR) : 8,31; IC à 95%, 2,96-23,3, $p < 0,001$) [Shi et al., 2020a].
- Selon deux revues systématiques avec méta-analyses regroupant majoritairement des études conduites en Chine, le niveau sérique de la LDH serait augmenté dans un peu plus de 50% des patients hospitalisés et atteints

de la COVID-19 [Fu *et al.*, 2020; Rodriguez-Morales *et al.*, 2020]. Selon deux autres revues systématiques avec méta-analyses, ce niveau serait également de 3 à 6 fois plus élevé chez les patients ayant développé une forme sévère de la maladie comparativement à ceux qui ont une forme moins sévère [Ali *et al.*, 2020; Henry *et al.*, 2020a] et près de 16 fois plus élevé chez les patients décédés [Henry *et al.*, 2020a]. Encore ici les résultats présentés dans les différentes méta-analyses doivent être interprétés avec prudence puisque plusieurs limites méthodologiques présentes au sein des études primaires incluses compromettent la portée des résultats obtenus (voir annexe C). Les limites relatives aux méta-analyses publiées par l'équipe de Rodriguez-Morales, Fu et Ali sont les mêmes que celles mentionnées précédemment. En ce qui concerne la méta-analyse publiée par Henry et son équipe, le faible nombre d'études et de patients inclus ainsi que l'hétérogénéité des données LDH, probablement due à la mauvaise standardisation des méthodes analytiques et des différentes méthodes de mesure utilisées à travers les études, limitent également la pertinence de cette analyse. De plus, les valeurs de LDH rapportées dans les études ont majoritairement été mesurées au moment de l'admission du patient ou encore très tôt en début d'hospitalisation. Les valeurs de LDH étudiées par cette méta-analyse sont donc les premières valeurs inscrites au dossier et aucune analyse stratifiée n'a été effectuée en fonction de l'évolution de la condition de santé des patients ou encore selon les différents milieux de soin (urgence, soins aigus ou soins intensifs).

- Selon les lignes directrices, consensus ou protocole médical consultés, le dosage de la LDH est généralement conseillé lors de l'inscription du patient à l'urgence. Certaines juridictions recommandent en plus d'effectuer ce type d'analyse à intervalle régulier (p. ex., aux 3 jours) chez les patients hospitalisés en soins aigus ou plutôt lorsqu'il y a une détérioration clinique et de manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux soins intensifs (tableau 1 en annexe).
- Un comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu qu'une infection par le SRAS-CoV-2 ne modifie pas l'approche clinique par rapport à ce type d'analyse. Étant donné sa très faible spécificité, le dosage de la LDH est donc laissé au jugement du clinicien, selon les besoins (*PRN*) et la situation du patient.

AUTRES ANALYSES

Troponine

La troponine fait partie d'un groupe de protéines qui régulent la contraction du cœur et qui sont relâchées dans le sang lorsqu'il y a un dommage. Bien que la troponine ne soit pas un biomarqueur spécifique d'infarctus en tant que tel, une augmentation de la concentration dans le sang peut signaler la présence d'un dommage myocardique sans toutefois en présumer la cause.

- Selon l'état actuel des connaissances, basé sur 11 études observationnelles réalisées en Chine, aux États-Unis, la fréquence des lésions myocardiques (reflétée par l'élévation des niveaux de troponines cardiaques) est variable chez les patients hospitalisés avec la COVID-19, avec des fréquences rapportées entre 7 et 28 % [Bhatraju *et al.*, 2020; Clerkin *et al.*, 2020; Lippi *et al.*, 2020a; Shi *et al.*, 2020]. À l'admission, les patients atteints de la COVID-19 présentaient généralement des taux sériques de troponines inférieurs au 99^e percentile de la limite supérieure de référence [Clerkin *et al.*, 2020]. Les valeurs tendent cependant à augmenter chez certains patients admis aux soins intensifs et un taux élevé de troponines, ainsi que la présence de maladies cardiovasculaires sous-jacentes ou de facteurs de risque cardiovasculaires, ont été associés à un moins bon pronostic (p. ex., admission aux soins intensifs, besoin de ventilation mécanique) [Lippi *et al.*, 2020a; Wang *et al.*, 2020a; Zhou *et al.*, 2020a] et à un taux de mortalité accru [Liu *et al.*, 2020c; Ruan *et al.*, 2020; Poe *et al.*, 2015].
- Selon les résultats d'une revue systématique avec méta-analyse incluant 4 études menées en Chine et regroupant au total 341 patients, les patients atteints d'une forme sévère de la maladie présentaient un niveau significativement plus élevé de troponines (cTnI) comparativement aux patients ayant une forme moins sévère (DMS de 25,6 ng/L, IC 95% : 6,76 – 44,53 ng/L) [Lippi *et al.*, 2020a]. Encore ici, les résultats présentés dans cette méta-analyse doivent être interprétés avec prudence puisque plusieurs limites méthodologiques présentes au sein des études primaires incluses compromettent la portée des résultats obtenus (voir annexe C). La définition de la sévérité de la maladie varie d'un article à l'autre (p.ex., SDRA, besoin d'assistance respiratoire, hospitalisation aux soins intensifs, décès). Plusieurs valeurs de références différentes sont utilisées pour définir une valeur élevée de troponines, ce qui limite l'interprétation des données. De plus, une hétérogénéité considérable ($I^2 = 98\%$) et le chevauchement des intervalles de confiance indiquent que les résultats des études individuelles divergent substantiellement entre eux et ne sont pas toujours statistiquement significatifs. De ce fait, il est donc plus difficile de tirer des conclusions au sujet de l'effet combiné. Compte tenu de la fréquence et de la nature non spécifique des résultats anormaux de troponines chez les patients qui ont la COVID-19, l'American college of cardiology¹³, conseille aux cliniciens de mesurer la troponine uniquement si un diagnostic d'infarctus de myocarde aigu est envisagé selon le contexte clinique. La plupart des consensus ou protocole médical consultés conseillent de doser les troponines lors de l'admission aux soins intensifs et de manière plus rapprochée si les résultats sont élevés (tableau 1 en annexe).
- Un comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu le

¹³ <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>

recours à ce type d'analyse repose principalement sur la suspicion clinique d'une atteinte cardiaque (p. ex., infarctus du myocarde ou myocardite) et serait donc pertinent à faire lors de l'admission aux soins intensifs, et par la suite au besoin selon le jugement clinique. À noter qu'un résultat isolé de troponines n'est pas suffisant pour diagnostiquer ou exclure un problème cardiaque. Une évaluation clinique plus complète est nécessaire.

BNP OU NT-PRO BNP

Le NT-proBNP est un fragment du BNP (peptide natriurétique ou *brain natriuretic peptide*, en anglais), une hormone sécrétée par le cœur pour aider à transporter le sang dans le corps. Un taux élevé de NT-proBNP suggère des pressions intracardiaques élevées et aide à mesurer la sévérité de la dysfonction ou de l'insuffisance cardiaque. La concentration sanguine de BNP peut se trouver élevée dans d'autres circonstances que celle de l'insuffisance cardiaque, notamment en fonction de l'âge et du sexe, mais également dans certaines pathologies telles que l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale ou encore une cirrhose.

- Selon les données publiées dans deux études observationnelles réalisées en Chine, les patients atteints de la COVID-19 présenteraient souvent une élévation du niveau de BNP ou de NT-proBNP et tout comme les troponines, l'élévation du niveau de ces molécules serait associée à une évolution clinique défavorable [Gao *et al.*, 2020; Shi *et al.*, 2020].
- Selon l'American College of Cardiology, l'importance de cette constatation est cependant incertaine et elle ne devrait pas nécessairement déclencher une évaluation ou un traitement de l'insuffisance cardiaque à moins qu'il n'existe des preuves cliniques claires en faveur du diagnostic. Compte tenu de la fréquence et de la nature non spécifique des résultats anormaux de BNP et NT-proBNP chez les patients qui ont la COVID-19, l'American college of cardiology¹⁴, conseille donc aux cliniciens de mesurer ce type de molécule uniquement si un diagnostic d'infarctus de myocarde aigu est envisagé. La plupart des consensus ou protocole médicaux consultés conseillent de doser le BNP lors de l'admission aux soins intensifs et de manière plus rapprochée si les résultats sont élevés (tableau 1 en annexe).
- Selon les commentaires recueillis, les niveaux de BNP ou de NT-Pro BNP devraient, comme tout biomarqueur, être interprétés en fonction de la situation clinique. Les niveaux de troponines et de CK étant préférablement utilisés chez les patients avec une myocardite suspectée.

¹⁴ <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>

ANALYSES MICROBIOLOGIQUES

Virus de l'Influenza et autres pathogènes respiratoires

La symptomatologie de la COVID-19 peut s'apparenter à celle d'autres pathogènes respiratoires. Pour aider au diagnostic différentiel, des analyses microbiologiques peuvent être utiles dans certains contextes. L'utilisation des techniques d'amplification des acides nucléiques (PCR) permet de détecter très rapidement et de manière très fiable les virus de l'influenza A et B et le virus respiratoire syncytial (VRS). L'analyse se fait sur le même prélèvement par écouvillonnage des sécrétions des voies respiratoires supérieures.

- Selon des rapports en provenance de Chine, les co-infections entre le SRAS-CoV-2 et d'autres pathogènes, respiratoires, dont l'influenza a été plutôt rare [Rodriguez-Morales *et al.*, 2020]. Cependant, les données publiées récemment provenant d'une étude menée en Californie démontrent que le taux de co-infection serait plus élevé que celui initialement rapporté puisqu'environ 1 personne sur 5 atteinte de la COVID-19 a été également infectée par d'autres virus respiratoires [Kim *et al.*, 2020].
- Certaines juridictions, notamment les CDC des États-Unis recommandent même de tester d'autres agents pathogènes respiratoires, affirmant que la confirmation pourrait aider à exclure le diagnostic de la COVID-19 lorsque la disponibilité des tests est limitée.
- Un comité d'experts dont la discussion avait pour objet de définir les analyses de laboratoire pertinentes chez des patients atteints de la COVID-19 a conclu que les facteurs influençant la décision de prélever des spécimens pour la recherche d'un virus grippal ou d'un autre pathogène respiratoire dépendent notamment de la présentation clinique et de la période dans laquelle le Québec ou la région se situe par rapport à l'activité grippale en général. Le dépistage des virus respiratoires dont l'influenza est donc laissée au jugement du clinicien en fonction du tableau clinique, de l'activité grippale dans la région puis de la disponibilité des réactifs et du matériel médical. Dans le contexte actuel de la pandémie et dans la mesure du possible, il est conseillé d'utiliser le même écouvillon pour procéder au dépistage de la COVID-19 et de l'influenza ou de tout autre virus respiratoires afin de limiter l'utilisation du matériel. Dans ce contexte, il est donc préférable de demander les analyses pour l'influenza (si approprié) en même temps que celles pour le SRAS-CoV-2. Selon les experts consultés, même en présence d'un diagnostic de COVID-19, il est pertinent de savoir s'il y a présence d'une co-infection avec le virus de l'influenza puisqu'un traitement existe. Toute demande d'influenza ou autre virus respiratoire devrait également être accompagnée d'une demande de dépistage pour le SRAS-CoV-2.

- Lorsqu'il existe des signes de co-infection bactérienne et de pneumonie concomitante, il est suggéré de suivre les recommandations de l'INESSS sur le traitement de la [pneumonie acquise en communauté chez l'adulte](#).
- Le site web du [MSSS](#) contient de l'information sur les priorités de dépistage du SRAS-CoV-2 des patients symptomatiques se présentant à l'urgence ou hospitalisés alors que celui de l'[INSPQ](#) contient les recommandations en lien avec la levée des mesures d'isolement des travailleurs de la santé et les résultats du test par RT-PCR.

DISCUSSION

- Selon l'état des connaissances scientifiques ainsi que l'opinion des parties prenantes consultées, les résultats d'analyses de la CRP, la ferritine, de certains paramètres de coagulations, des D-Dimères, et de la troponine auraient une pertinence clinique dans le contexte de la COVID-19 en complétant le tableau clinique et en permettant de mieux stratifier le risque pour le pronostic afin d'identifier les patients nécessitant une surveillance accrue ou un traitement adapté.
- La fréquence des différentes analyses de laboratoire lors de l'inscription du patient à l'urgence ou lors de son admission en soins aigus ou aux soins intensifs est généralement laissée au jugement du clinicien en fonction des besoins et selon l'état de santé du patient. Dans l'optique de limiter le risque d'exposition des professionnels effectuant les prélèvements et de rationaliser l'utilisation des équipements de protection individuelle, une approche pour revoir à la baisse la fréquence de certaines analyses normalement demandées, à moins que l'état du patient ne l'exige, devrait cependant être encouragée.
- Le dosage de l'IL1 β et de l'IL-6, bien que présent dans de nombreuses études cliniques et recommandé dans certains protocoles médicaux consultés, pourrait avoir une valeur ajoutée dans un protocole de recherche, mais il n'amène pour l'instant aucune utilité clinique se répercutant par une prise en charge différente chez les patients atteints de la COVID-19.
- Étant donné que dans l'état actuel des connaissances scientifiques les co-infections par des virus respiratoires dont l'influenza est très faible, le dépistage de telles co-infections devrait reposer sur le tableau clinique et l'activité grippale dans la région au moment de l'admission. À cet égard, l'INESSS prévoit mettre à jour son [outil d'aide à la décision sur les tests d'amplification des acides nucléiques multiplex respiratoire](#) pour l'automne 2020.
- Cette réponse rapide représente une revue, non exhaustive, de la littérature concernant certaines analyses de laboratoires qui pourraient fournir des indices de stratification du risque pour le pronostic permettant d'orienter et d'adapter la prise en charge clinique des patients hospitalisés atteints de la COVID-19.
- Cette réponse rapide, réalisée dans les circonstances d'une urgence sanitaire, comporte certaines limites qui méritent d'être soulignées. D'abord, les constats ne reposent pas sur une méthode systématique selon les normes habituelles à

l'INESSS. Les constats sont basés sur des études primaires empreintes de biais et de limites méthodologiques pouvant affecter la confiance envers les résultats, ainsi que des revues systématiques avec méta-analyses comportant elles aussi plusieurs limites. En dépit des résultats statistiquement significatifs, l'impact clinique de ceux-ci est souvent difficile à apprécier. Par ailleurs, puisque la majorité des études ont été réalisées en Chine et que les populations au sein des études ne sont pas toujours bien circonscrites, il est difficile de généraliser les résultats à la population québécoise. Enfin, les positions de l'INESSS ne découlent pas d'un processus de consultation élaboré.

- En demeurant à l'affût de nouvelles données scientifiques, cette réponse rapide permet d'informer les professionnels de la santé et de les soutenir dans leur prise de décision clinique dans le contexte de la pandémie actuelle.

RÉFÉRENCES

- Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol* 1993;54:1-78.
- Ali A, Mohamed S, Elkhidir I, Elbathani M, Ibrahim A, Elhassan A, et al. The Association of Lymphocyte count and levels of CRP, D-Dimer, and LDH with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis. *medRxiv* 2020:2020.04.20.20072801.
- Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *Journal of Experimental Medicine* 2020;217(6)
- Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *New England Journal of Medicine* 2020;
- Boughrassa F et Framarin A. Usage judicieux de 14 analyses biomédicales. Une 2014;
- Chen D, Li X, Song Q, Hu C, Su F, Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Preprint* MedRxiv 2020a;
- Chen J, Wang X, Zhang S, Liu B, Wu X, Wang Y, et al. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. *The Lancet Infectious Diseases* 2020b;Article accepté.
- Chen L, Liu H, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi= Zhonghua jiehe he huxi zazhi= Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases* 2020c;43:E005.
- Chen L, Liu HG, Liu W, Liu J, Liu K, Shang J, et al. [Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2020d;43(0):E005.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* 2020e;395(10223):507-13.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020f;395(10223):507-13.
- Chen X, Zhao B, Qu Y, Chen Y, Xiong J, Feng Y, et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6) level in critically ill COVID-19 patients. *medRxiv* 2020g;
- Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation* 2020;
- Commission CCH. Chinese clinical guidance for COVID-19 pneumonia Diagnosis and Treatment (7th edition). 2020;

- Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga C, Ross R, Frydas I, Kritas S. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID-19: anti-inflammatory strategies. *Journal of biological regulators and homeostatic agents* 2020;34(2)
- Coomes EA et Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv* 2020;(April 03, 2020)
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;
- Debaugnies F, Mahadeb B, Ferster A, Meuleman N, Rozen L, Demulder A, Corazza F. Performances of the H-Score for Diagnosis of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adult and Pediatric Patients. *Am J Clin Pathol* 2016;145(6):862-70.
- Fardet L, Galicier L, Lambotte O, Marzac C, Aumont C, Chahwan D, et al. Development and validation of the HScore, a score for the diagnosis of reactive hemophagocytic syndrome. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(9):2613-20.
- 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. *Journal of Infection* 2020;
- Gao L, Jiang D, Wen X-s, Cheng X-c, Sun M, He B, et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respiratory research* 2020;21(1):1-7.
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine* 2020a;
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020b;
- Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;
- Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine* 2020;Accepté
- Henderson LA, Canna SW, Schulert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis & Rheumatology* 2020;
- 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. *The American Journal of Emergency Medicine* 2020a;
- 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* 2020b;
- Herold III T, Jurinovic V, Arnreich C, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon M, Klein M, Weinberger T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv* 2020;(April 04, 2020.)

- Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon M, Klein M, Weinberger T. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. medRxiv 2020:2020.04.01.20047381.
- 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* 2020a;395(10223):497-506.
- 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* 2020b;395(10223):497-506.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). COVID-19 et risques thrombotiques. 2020;
- Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Military Medical Research* 2020;7(1):4.
- Jones SA et Jenkins BJ. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer. *Nat Rev Immunol* 2018;18(12):773-89.
- Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic. *Immunity* 2019;50(4):1007-23.
- Kim D, Quinn J, Pinsky B, Shah NH, Brown I. Rates of Co-infection Between SARS-CoV-2 and Other Respiratory Pathogens. *JAMA* 2020;
- Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020;
- Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Progress in cardiovascular diseases* 2020a;
- Lippi G et Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 2020;
- Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2020b;
- Lippi G, South A, Henry B. Electrolyte Imbalances in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Annals of Clinical Biochemistry* 2020c;
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts severe illness patients with 2019 novel coronavirus in the early stage. *MedRxiv* 2020a;
- Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *Journal of Infection* 2020b;
- Liu PP, Blet A, Smyth D, Li H. The Science Underlying COVID-19: Implications for the Cardiovascular System. *Circulation* 2020c;

- Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences* 2020d;63(3):364-74.
- Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020;
- LOMBARDI A, Trombetta E, Cattaneo A, Castelli V, Palomba E, Tirone M, et al. Early phases of COVID-19 are characterized by a reduction of lymphocyte populations and the presence of atypical monocytes. *medRxiv* 2020:2020.05.01.20087080.
- Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic value of C-reactive protein in patients with COVID-19. *medRxiv* 2020;
- Massachusetts General Hospital. Massachusetts General hospital COVID-19 treatment guidance. 2020. Disponible à : <https://www.massgeneral.org/news/coronavirus/treatment-guidance>.
- McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The Role of Cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced Pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-Like Disease. *Autoimmunity reviews* 2020;19(6):102537-.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;395(10229):1033-4.
- NYU Langdone Health. Guidance for Respiratory Failure in Covid-19. 2020;
- Poe S, Vandivier-Pletsch RH, Clay M, Wong HR, Haynes E, Rothenberg FG. Cardiac troponin measurement in the critically ill: potential for guiding clinical management. *Journal of Investigative Medicine* 2015;63(8):905-15.
- Practice BB. BMJ Best Practice Coronavirus disease 2029 (COVID-19). 2020.
- Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *China* (February 17, 2020) 2020;
- Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020;
- Reyes Gil M, Gonzalez-Lugo JD, Rahman S, Barouqa M, Szymnaski J, Ikemura K, et al. Correlation of coagulation parameters with clinical outcomes in Coronavirus-19 affected minorities in United States: Observational cohort. *medRxiv* 2020:2020.05.01.20087932.
- Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 2020:101623.

- 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 medicine* 2020:1-3.
- Schuetz P, Muller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal* 2013;8(4):1297-371.
- Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Reassessment of a meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy for lower respiratory tract infections—Authors' reply. *The Lancet Infectious Diseases* 2018;18(2):141.
- Shah S, Shah K, Patel SB, Patel FS, Osman M, Velagapudi P, et al. Elevated D-Dimer Levels are Associated with Increased Risk of Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *medRxiv* 2020:2020.04.29.20085407.
- Shi J, Li Y, Zhou X, Zhang Q, Ye X, Wu Z, et al. Lactate dehydrogenase and susceptibility to deterioration of mild COVID-19 patients: a multicenter nested case-control study. *BMC Medicine* 2020a;18(1):1-6.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA cardiology* 2020b;
- SIMIT. Handbook for the care of people with disease-COVID 19 Edition 2.0. 2020, March 13,. Disponible à : https://drive.google.com/file/d/1eXE6espkyP6_k2XCyTf_6kgT6tFbnQig/view (
- Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT. *GIHP, GFHT*; 2020.
- Tahvildari A, Arbabi M, Farsi Y, Jamshidi P, Hasanzadeh S, Calcagno TM, et al. Clinical features, Diagnosis, and Treatment of COVID-19: A systematic review of case reports and case series. *medRxiv* 2020;
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020a;
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020b;
- Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020c;18(4):844-7.
- UWMedicine. Medecine Interim Treatment guidelines for SARS-CoV-2 infection/COVID-19. 2020. Disponible à : file:///C:/Users/roge5550/Downloads/08%20-

%20UW%20ID%20Treatment%20Guidelines%20for%20SARS-CoV2%204_02_2020%20(2).pdf.

- Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP). Medrxiv 2020;
- 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 2020a;
- 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 2020b;
- Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, Xu K-J, Ying L-J, Ma C-L, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-Cov-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. Bmj 2020;368
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. The Lancet Respiratory Medicine 2020;
- Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. J Thromb Thrombolysis 2020;
- Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. Jama 2020;
- Zhang H, Wang X, Fu Z, Luo M, Zhang Z, Zhang K, et al. Potential factors for prediction of disease severity of COVID-19 patients. Med Rxiv 2020a;
- Zhang Jj, Dong X, Cao YY, Yuan Yd, Yang Yb, Yan Yq, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected by SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy 2020b;
- Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, Zhang Z. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. J Thromb Haemost 2020c;
- Zhao D, Yao F, Wang L, Zheng L, Gao Y, Ye J, et al. A comparative study on the clinical features of COVID-19 pneumonia to other pneumonias. Clinical Infectious Diseases 2020;
- Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of Ferritin, Procalcitonin, and C-reactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease. 2020a;
- 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 2020b;
- Zhou Y, Zhang Z, Tian J, Xiong S. Risk factors associated with disease progression in a cohort of patients infected with the 2019 novel coronavirus. Ann Palliat Med 2020c;9(2):428-36.

Zhu J, Ji P, Pang J, Zhong Z, Li H, He C, et al. Clinical characteristics of 3,062 COVID-19 patients: a meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 2020;

ANNEXE A

Liste des experts consultés

Dr Christine Arsenault MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dr Peter Bogaty MD, FRCPC, cardiologue, Clinique de cardiologie de Montréal, Médecin-conseil INESSS.

Dr Alexandre Boudreault MD, microbiologiste-infectiologue, CHUQ-Hôtel-Dieu, Québec, CIUSSS de la Capitale-Nationale.

Dr Marc Brosseau MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.

Dr Hugo Chapdelaine MD, allergologue-immunologue, directeur de la clinique d'immunodéficience primaire de l'adulte, Institut de recherches cliniques de Montréal.

Dr David Claveau MD, FRCPC, urgentologue-intensiviste, Centre hospitalier affilié universitaire régional de Trois-Rivières, CIUSSS de la Mauricie-et-du-Centre-du-Québec

Dr Andréanne Côté MD, FRCPC, pneumologue-intensiviste, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec – Université Laval, Québec.

Dr Jeannot Dumaresq MD, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôtel-Dieu de Lévis, CISSS de Chaudière-Appalaches.

Dr Sophie Gosselin MD, FRCPC, CSPQ, FACMT, FAACT, urgentologue, toxicologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre.

Mme Lyne Labreque, PhD, biochimiste, Centre universitaire de l'Université de Montréal CIUSSS du centre-sud-de-l'Île-de-Montréal. Montréal (uniquement pour les analyses de laboratoire).

Dr Jean-Michel Leduc MD, MMED, FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal, CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal

Dr Anton Mak MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital Charles-LeMoine, Greenfield Park, CISSS de la Montérégie-Centre

Dr François Ménard MD, M.Sc., FRCPC, microbiologiste-infectiologue, Hôpital de Chicoutimi, CIUSSS du Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Dr Han Ting Wang MD, M.Sc., FRCPC, interniste-intensiviste, Hôpital Maisonneuve-Rosemont, CIUSSS de l'est-de-l'Île-de-Montréal.

ANNEXE B

Tableau 1. Anomalies de laboratoire observées chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 et fréquence des analyses de laboratoire recommandées par les différentes lignes directrices ou protocoles médicaux (p.ex., inscription à l’urgence, hospitalisation en soins aigus, admission aux soins intensifs et sortie de l’hôpital).

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d’hôpitaux disponibles sur internet
Formule sanguine et autres cellules immunitaires			
Leucocytes	Leucopénie Leucopénie retrouvée chez 9 à 50% des cas [Chen <i>et al.</i>, 2020c; Chen <i>et al.</i>, 2020e; Liu <i>et al.</i>, 2020d; Rodriguez-Morales <i>et al.</i>, 2020; Wang <i>et al.</i>, 2020a; Xu <i>et al.</i>, 2020; Zhang <i>et al.</i>, 2020b] Leucocytose Retrouvé chez 8 à 30% des cas [Chen <i>et al.</i>, 2020c; Chen <i>et al.</i>, 2020e; Huang <i>et al.</i>, 2020a; Liu <i>et al.</i>, 2020d; Rodriguez-Morales <i>et al.</i>, 2020; Wang <i>et al.</i>, 2020a; Zhang <i>et al.</i>, 2020b] Une leucocytose est un facteur prédicteur d'une éventuelle admission aux soins intensifs (taux de globules blancs 2.0 fois plus élevé chez les patients admis aux soins intensifs) [Huang <i>et al.</i>, 2020a]	Valeurs de références : 4.0- 10 × 10⁹/L Valeurs critiques : Leucopénie : < 4 × 10⁹/L Leucocytose : ≥ à compléter	La <i>National Health Commission of the People's Republic of China</i> » a ajouté la lymphopénie comme critère diagnostique de la COVID-19. HJM FSC indiquée à l'admission (baseline) Fréquence : chaque jour Alberta Health services FSC et compte différentiel suggéré, mais fréquence : non rapportée University of Washington Medicine USA [UWMedicine, 2020] FSC et compte différentiel à l'admission Fréquence : patient hospitalisé aux 3 jours (q3d) ou lorsqu'il y a une détérioration clinique ; soins intensifs : chaque jour ; avant la sortie de l'hôpital Massachusetts General hospital USA FSC et compte différentiel suggéré à l'admission Fréquence : chaque jr NYU Langone Health USA FSC et compte différentiel suggéré à l'admission fréquence : chaque jour Yale New Haven Health System USA FSC et compte différentiel indiqué à l'admission fréquence : aux 12h

¹⁵ Les valeurs de références présentées s'appliquent aux adultes et sont présentées à titre indicatif uniquement (CHUM). Les résultats dépendent des méthodes utilisées et peuvent varier selon l'âge, le sexe et le régime alimentaire.

¹⁶ Les valeurs critiques représentent les paramètres de laboratoire qui, selon certaines études, soutiennent le syndrome de libération des cytokines et qui sont utilisées comme critères d'inclusion par certaines études cliniques en cours : NCT04322773 (Danemark) TOCIVID study et NCT04252885 (Chine) ELACOI study

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d'hôpitaux disponibles sur internet
Lymphocytes	Indépendamment du stade de la maladie, la lymphopénie est généralement observée chez environ 80% des patients [Guan <i>et al.</i>, 2020a; Zhang <i>et al.</i>, 2020b; Zhou <i>et al.</i>, 2020a]. Une baisse plus prononcée des lymphocytes est par contre souvent retrouvée chez les patients admis aux soins intensifs (ICU 85% vs. no ICU 54%) et est associée à la forme plus sévère de la maladie ainsi qu'à un risque accru de mortalité [Guan <i>et al.</i>, 2020a; Huang <i>et al.</i>, 2020a] .	Valeurs de référence : 1.0-4.0 x 10⁹/L ! Valeurs critiques : < 0.6 x 10E⁹/L ! Un des critères d'inclusion (CI) pour l'étude NCT04322773 (Danemark) : TOCIVID study (Tocilizimab et Sarilumab)¹⁷	CHU Bichat, Mondor France Indiquée à l'admission Fréquence : sous lopinavir/ritonavir j0, j7, j10, j14 sous hydroxychloroquine juste mentionné surveillance sans fréquence
Plaquettes	La thrombocytopénie a été associée à un risque accru de complication sévère et de mortalité et peut être utile comme indicateur clinique afin de surveiller la progression de la maladie [Lippi <i>et al.</i>, 2020b; Yang <i>et al.</i>, 2020]. Thrombocytopénose	Valeurs de références :125-350 x 10E⁹/L ! Valeurs critiques : < 120 x 10E⁹/L ! Un des CI pour l'étude NCT04322773 (Danemark) : TOCIVID study (Tocilizimab et Sarilumab)	
Neutrophiles	Selon certaines études, plus de 38% des patients présentent un compte de neutrophiles au-dessus des valeurs de référence [Chen <i>et al.</i>, 2020e; Huang <i>et al.</i>, 2020a]. Valeurs significativement plus élevées chez les patients admis aux soins intensifs [Huang <i>et al.</i>, 2020a; Wang <i>et al.</i>, 2020a]	Valeurs de références : 2.0-7.0 × 10⁹/L	

¹⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322773?cond=COVID-19&draw=3>

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d'hôpitaux disponibles sur internet
	Une polynucléose neutrophile est associée à l'évolution vers une forme plus sévère de la maladie [Guan <i>et al.</i> , 2020a; Qin <i>et al.</i> , 2020]. Comparés au groupe non sévère (166), les cas graves (n=286) présenteraient [Qin <i>et al.</i> , 2020] : - un nombre plus élevé de neutrophiles (4,3 vs 3,2 × 10⁹; p <0,001); - un rapport neutrophile/lymphocytes plus élevé (5,5 vs 3,2; p <0,001)		
Cellules NK	Chez certains patients gravement malades, les cellules NK étaient extrêmement faibles, voire même indétectables [Huang <i>et al.</i> , 2020a; Zhang <i>et al.</i> , 2020b]		
Monocytes	<i>Discordance au niveau des résultats</i> Selon certains études, aucune différence n'a été observé dans le nombre de monocytes chez les patient ICU vs non-ICU [Qin <i>et al.</i> , 2020; Wang <i>et al.</i> , 2020a]. Les cas graves (n=286) présenteraient des pourcentages inférieurs de monocytes (6.6 vs 8.4%; p < 0,001), comparés au groupe non sévère (n=166). [Qin <i>et al.</i> , 2020]	Valeurs de références : 0.1–1.0 × 10 ⁹ /L	
Marqueurs inflammatoires			
Protéine C-réactive (CRP)	Une augmentation des valeurs de CRP dans le sang a été observée dans plus de 70% des patients hospitalisés et est souvent associée à une évolution clinique défavorable de la maladie [Chen <i>et al.</i> , 2020d; Chen <i>et al.</i> , 2020e; Liu <i>et al.</i> , 2020d; Tahvildari <i>et al.</i> , 2020; Zhang <i>et al.</i> , 2020b] et à un taux de mortalité accru [Ruan <i>et al.</i> , 2020]	Valeurs de références : < 10 mg/L Valeurs critiques : à compléter ! CRP >70 mg/L ou ≥ 40 mg/L and doubled within 48 hours (without other confirmed infectious or non-infectious course) ! Un des CI pour l'étude NCT04322773 (Danemark) : TOCIVID study (Tocilizimab et	Le niveau de CRP peut être plus élevé chez les patients présentant une infection bactérienne secondaire [Practice, 2020] HJM Indiqué à l'admission (baseline) Fréquence : aux 2 jrs Alberta Health services Investigation suggérée Fréquence : non rapportée University of Washington Medicine USA [UWMedicine, 2020] Indiqué à l'admission

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d'hôpitaux disponibles sur internet
	- Des niveaux élevés de CRP ont été observés chez des patients qui ont eu besoin d'un apport supplémentaire en O₂ (n=6 dont un patient sous ventilation mécanique, moyenne 66 mg/L, IQR 48-98 mg/L) par rapport à ceux ne nécessitant pas d'oxygène (n=12, moyenne 11 mg/L, IQR 0.1-19 mg / L) [Young <i>et al.</i>, 2020]. - Une différence significative (p<0.001) entre les niveaux de CRP a été retrouvée chez les patients décédés des suites de la maladie (n=68) versus les patients qui ont survécus (n=82) avec des valeurs médianes respectives de 125 mg/L, IQR 60-160 mg/L. vs. 40 mg/L, IQR 10-60 mg/L [Ruan <i>et al.</i>, 2020] Le niveau de CRP semble être significativement plus élevé chez les personnes plus âgées [Liu <i>et al.</i>, 2020b] .	<i>Sarilumab</i>)	Fréquence : patient hospitalisé à intervalle régulier, p.ex., aux 3 jours (q3d), lorsqu'il y a une détérioration clinique ou lorsqu'un syndrome de libération des cytokines est appréhendé ; soins intensifs : chaque jour ; avant la sortie de l'hôpital Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée à l'admission Fréquence : chaque jr NYU Langone Health USA Indiqué à l'admission Fréquence : chaque jour Yale New Haven Health System USA Indiquée à l'admission Fréquence : aux 12h CHU Bichat, Mondor France Indiquée à l'admission Fréquence : non mentionnée si répétée
Cytokine panel			Yale New Haven Health System USA Indiquée à l'admission Fréquence : aux 48h
IL-6	Une augmentation des valeurs d'IL-6 dans le sang est observée dans 50 à 100% des cas hospitalisés et est souvent associée à une évolution clinique défavorable de la maladie et à un taux de mortalité accru [Chen <i>et al.</i>, 2020e; Chen <i>et al.</i>, 2020g; Conti <i>et al.</i>, 2020; Herold <i>et al.</i>, 2020; Qin <i>et al.</i>, 2020; Ruan <i>et al.</i>, 2020; Wan <i>et al.</i>, 2020]. Niveau d'IL-6 significativement plus élevé chez les patients sous ventilation mécanique (n=13) comparés à ceux qui n'ont pas besoin d'assistance respiratoire (n=27) (p= 0.000012) [Herold <i>et al.</i>, 2020].	Valeurs de références : < 4.0 pg/ml [0.0-7.0 pg/mL] Valeurs critiques : > 40 pg/mL ou > 5x la limite supérieure de la normale	Selon les lignes directrices italiennes et chinoises [SIMIT, 2020, March 13.; Commission, 2020], les patients qui présentent une augmentation du taux d'IL-6 pourraient avoir accès au tocilizumab (Actemra) ! consultez les autres critères University of Washington Medicine USA Indiqué à l'admission Fréquence : patient hospitalisé lorsqu'il y a une détérioration clinique ou lorsqu'un syndrome de libération des cytokines est appréhendé ; soins intensifs : chaque jour ; non indiqué avant la sortie de l'hôpital Massachusetts General hospital USA Indiqué à l'admission et si cliniquement justifié et facteurs de risque Fréquence : non mentionnée NYU Langone Health USA Indiqué à l'admission Fréquence : non mentionnée
IL-1β	nul		NYU Langone Health Indiqué à l'admission Fréquence : non mentionnée

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d'hôpitaux disponibles sur internet
Ferritine	Des niveaux élevés de ferritine peuvent être associés à un risque accru de complication sévère [Chen <i>et al.</i> , 2020e]	Valeurs de références : 10-337 ng/mL ! Valeurs critiques : > 300 ng/mL ! Un des CI pour l'étude NCT04322773 (Danemark) : TOCIVID study (Tocilizimab et Sarilumab)	University of Washington Medicine USA [UWMedicine, 2020] Indiqué à l'admission Fréquence : patient hospitalisé à intervalle régulier, p.ex., au 3 jours (q3d), lorsqu'il y a une détérioration clinique ou lorsqu'un syndrome de libération des cytokines est appréhendé ; soins intensifs : chaque jour ; non indiqué avant la sortie de l'hôpital Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée à l'admission Fréquence : chaque jr NYU Langone Health USA Indiqué à l'admission Fréquence : non mentionnée Yale New Haven Health System USA Indiquée à l'admission Fréquence : aux 12h
Vitesse de sédimentation des érythrocytes	Augmentation de la vitesse de sédimentation des hématies dans près de 40% des cas [Rodriguez-Morales <i>et al.</i> , 2020]	Valeurs de références* : 0.0-15.0 mm/h	Usage judicieux 14 tests-INESSS La vitesse de sédimentation est indiquée pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de l'artérite temporale, de la polymyalgia rheumatica et de l'arthrite inflammatoire. Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée à l'admission Fréquence : chaque jr
Lactate deshydrogénase (LDH)	Une augmentation de la concentration en LDH dans le sang a été observée dans plus de 70% des cas [Chen <i>et al.</i>, 2020e; Huang <i>et al.</i>, 2020a; Liu <i>et al.</i>, 2020d; Rodriguez-Morales <i>et al.</i>, 2020] Un taux élevé de LDH sérique peut être plus fréquent chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 avec une pneumonie par rapport à d'autres types de pneumonie [Zhao <i>et al.</i>, 2020]	Valeurs de références* : 120 –250 U/L ! Valeurs critiques : > 250 U/L ! Un des CI pour l'étude NCT04322773 (Danemark) : TOCIVID study (Tocilizimab et Sarilumab)	Usage judicieux 14 tests-INESSS Les indications de la LDH sont très rares étant donné sa très faible spécificité. HJM Indiqué à l'admission (baseline) Fréquence : aux 2 jours Alberta Health services Investigation suggérée, mais fréquence : non rapportée University of Washington Medicine USA[UWMedicine, 2020] Indiqué à l'admission Fréquence : patient hospitalisé à intervalle régulier, p.ex., aux 3 jours (q3d), lorsqu'il y a une détérioration clinique ou lorsqu'un syndrome de libération des cytokines est appréhendé ; soins intensifs : chaque jour ; avant la sortie de l'hôpital Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée à l'admission Fréquence : si élevée répéter ch. jr NYU Langone Health USA Indiqué à l'admission Fréquence : non mentionnée

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d’hôpitaux disponibles sur internet
			Yale New Haven Health System USA Indiquée à l’admission Fréquence : aux 12h CHU Bichat, Mondor France Indiquée à l’admission Fréquence : non mentionnée si répétée
Procalcitonine (PCT)	À l’admission, de nombreux patients atteints de pneumonie présentent des taux sériques normaux de procalcitonine. Les valeurs tendent cependant à augmenter chez certains patients admis aux soins intensifs [Huang <i>et al.</i> , 2020a].	Valeurs de références* : 0.0-5.0 ng/mL Valeurs critiques : > 5.0 ng/mL	Le niveau de PCT peut être plus élevé chez les patients présentant une infection bactérienne secondaire [Practice, 2020] HJM Indiqué à l’admission (baseline) Fréquence : aux 2 jrs Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée à l’admission et si cliniquement justifiée Fréquence : non mentionnée NYU Langone Health USA Indiqué à l’admission Fréquence : non mentionnée Yale New Haven Health System USA Indiquée à l’admission Fréquence : aux 12h
Dysrégulation du système de coagulation/cardiovasculaire			
Ferritine			University of Washington Medicine USA [UWMedicine, 2020] Indiqué à l’admission Fréquence : patient hospitalisé à intervalle régulier, p.ex., aux 3 jours (q3d), lorsqu’il y a une détérioration clinique ou lorsqu’un syndrome de libération des cytokines est appréhendé ; soins intensifs : chaque jour ; non indiqué avant la sortie de

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d’hôpitaux disponibles sur internet
			l’hôpital Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée à l’admission Fréquence : chaque jr NYU Langone Health USA Indiqué à l’admission Fréquence : non mentionnée Yale New Haven Health System USA Indiquée à l’admission Fréquence : aux 12h
D-Dimères	Des niveaux de D-dimères significativement plus élevés ont été observés chez les patients admis aux soins intensifs [Wang <i>et al.</i>, 2020a] Des niveaux élevés de D-dimères (≥ 1 µg/ml) ont également été associés à un taux de mortalité plus élevé [Chen <i>et al.</i>, 2020e; Huang <i>et al.</i>, 2020a; Rodriguez-Morales <i>et al.</i>, 2020; Tang <i>et al.</i>, 2020b; Wang <i>et al.</i>, 2020a; Zhou <i>et al.</i>, 2020a]	Valeurs de références* : 0.0-1.5 µg/ml ! Valeurs critiques : ≥ 1 µg/ml ! Un des CI pour l’étude NCT04322773 (Danemark) : TOCIVID study (Tocilizumab et Sarilumab)	Selon les lignes directrices italiennes [SIMIT, 2020, March 13,], les patients qui présentent, entre autres, une augmentation progressive des niveaux de D-dimère et/ou ferritine et/ou fibrinogène, pourraient avoir accès au tocilizumab (Actemra) ! consultez les autres critères¹⁸ HJM à l’admission (baseline)=indiqué Fréquence : aux 2 jours Alberta Health services Investigation suggérée, mais fréquence : non rapportée University of Washington Medicine USA [UWMedicine, 2020] Indiqué à l’admission Fréquence : patient hospitalisé à intervalle régulier, p.ex., aux 3 jours (q3d), lorsqu’il y a une détérioration clinique ou lorsqu’un syndrome de libération des cytokines est appréhendé ; soins intensifs : chaque jour ; avant la sortie de l’hôpital Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée à l’admission Fréquence : chaque jr si soins intensifs ou élevés NYU Langone Health USA Indiqué à l’admission Fréquence : non mentionnée Yale New Haven Health System USA Indiquée à l’admission Fréquence : aux 12h
Temps de	Les patients décédés des suites de la	Valeurs de références* : 10.5-13.5	University of Washington Medicine

¹⁸ Ajouter ref doc INESSS sur toc

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d'hôpitaux disponibles sur internet
prothrombine (TP)	COVID-19 présentaient souvent un prolongement du temps de prothrombine par rapport aux patients qui ont survécu à la maladie [Huang <i>et al.</i>, 2020a; Ruan <i>et al.</i>, 2020; Tang <i>et al.</i>, 2020b; Wang <i>et al.</i>, 2020a]. Un temps de prothrombine prolongé d'environ 13,0 secondes a été observé dans 58% [Wang <i>et al.</i>, 2020a]	s	Indiqué à l'admission Fréquence : patient hospitalisé aux 3 jours (q3d), lorsqu'il y a une détérioration clinique; soins intensifs : chaque jour ; avant la sortie de l'hôpital Massachusetts General hospital Investigation suggérée à l'admission Fréquence : chaque jr si soins intensif ou élevé Yale New Haven Health System USA Indiquée à l'admission Fréquence : aux 12h CHU Bichat, Mondor France Indiquée à l'admission Fréquence : non mentionnée si répétée
Ratio normalisé international/temps prothrombine (RNI/TP)			Alberta Health services Investigation suggérée sous remdisivir Fréquence : non rapportée NYU Langone Health Indiqué à l'admission Fréquence : non mentionnée
Troponine I cardiaque (cTNI)	La concentration de cTnI n'est que très peu augmentée chez les patients infectés par le SRAS-CoV-2, les valeurs dépassant le 99e centile de la limite supérieure de référence ne pouvant être observées que dans 8 à 12% des cas positifs [Lippi <i>et al.</i>, 2020a; Rodriguez-Morales <i>et al.</i>, 2020] Une augmentation des troponines sériques est plus fréquente chez les patients qui ont la forme sévère de la maladie et semble associée à un moins bon pronostic. [Lippi <i>et al.</i>, 2020a]		Alberta Health services Investigation suggérée, mais fréquence : non rapportée Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée à l'admission Fréquence : si élevée répéter aux 2-3 jrs Yale New Haven Health System USA Indiquée à l'admission Fréquence : aux 12h

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d'hôpitaux disponibles sur internet
Fibrinogène	nul		Yale New Haven Health System USA Indiquée à l'admission Fréquence : aux 12h
Brain Natriuretic Peptide (BNP)	nul		Yale New Haven Health System USA Indiquée à l'admission Fréquence : aux 12h
Panel métabolique	nul		HJM Indiqué (CHEM10 panel + liver enzyme and function test (LEFT)) à l'admission (baseline) Fréquence : chaque jour pour CHEM10 et aux 2 jrs pour LEFT University of Washington Medicine USA [UWMedicine, 2020] Indiqué (bilan métabolique complet) à l'admission Fréquence : patient hospitalisé aux 3 jours (q3d), lorsqu'il y a une détérioration clinique; soins intensifs : chaque jour ; avant la sortie de l'hôpital Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée (complete metabolic panel) à l'admission Fréquence : chaque jr NYU Langone Health USA Indiqué (CMP) à l'admission Fréquence : non mentionnée, mais BMP et Liver function tests (panel) chaque jr CHU Bichat, Mondor France USA Indiquée (bilan hépatique complet) à l'admission Fréquence : sous lopinavir/ritonavir j0, j7, j10, j14
Créatine kinase (CK)	Une augmentation de la CK dans le sang a été observée dans 7 à 33% des cas [Chen	Valeurs de références : 20–250 U/L	Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée à l'admission Fréquence : chaque jr

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d’hôpitaux disponibles sur internet
	<i>et al.</i>, 2020e; Guan <i>et al.</i>, 2020a; Huang <i>et al.</i>, 2020a; Liu <i>et al.</i>, 2020d; Zhang <i>et al.</i>, 2020b] Les patients qui ont une forme sévère de la maladie présentent des niveaux plus élevés de CK (≥ 200 U/L) (23/121, 19%) comparativement à ceux qui ont une forme non sévère (67/536, 12.5%) [10]	Valeurs critiques : ≥ 200 U/L	CHU Bichat, Mondor France Indiquée à l'admission Fréquence : non mentionnée si répétée
Alanine (ALT) Aspartate (AST)	Les anomalies de la fonction hépatique peuvent être plus fréquentes chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19 avec une pneumonie par rapport à d'autres types de pneumonie [Zhao <i>et al.</i>, 2020]. ALT : Une augmentation a été observée chez 17 à 28% des cas [Chen <i>et al.</i>, 2020c; Chen <i>et al.</i>, 2020e; Guan <i>et al.</i>, 2020a; Liu <i>et al.</i>, 2020d] AST : Une augmentation a été observée chez 8 à 37% des cas [Chen <i>et al.</i>, 2020c; Chen <i>et al.</i>, 2020e; Guan <i>et al.</i>, 2020a; Huang <i>et al.</i>, 2020a; Liu <i>et al.</i>, 2020d] Un niveau d'AST plus élevé a été retrouvé chez 62% des patients admis aux soins intensifs (8/13) comparativement à 25% des patients en admission générale (7/28) [Huang <i>et al.</i>, 2020a]	Valeurs de références : ALT : 8.0-39.0 U/L AST : 13.0-39.0 U/L Valeurs critiques : ALT : > 40 U/L AST : > 40 U/L ! ALT, AST $\leq 5 \times$ U/L : un des CI pour l'étude NCT04252885¹⁹ (Chine) : ELACOI study (Lopinavir/ritonavir)	Usage judicieux 14 tests-INESSS L'AST ne doit pas être prescrite pour la détection d'une atteinte hépatique dans la majorité des cas, l'ALT étant préférable. Le dosage combiné de ces enzymes n'apporte généralement pas d'informationsupplémentaire. Alberta Health services Investigation de routine suggérée, mais fréquence : non rapportée sauf si Remdesivir où indiqué 1x/jr

¹⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04252885?term=arbidol&cond=Coronavirus&draw=2&rank=1>

Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d'hôpitaux disponibles sur internet
Bilirubine totale	Une augmentation a été observée chez 3 à 18% des cas hospitalisés [Chen <i>et al.</i> , 2020c; Chen <i>et al.</i> , 2020e; Guan <i>et al.</i> , 2020a]	Valeurs de références : 3-22 µmol/L Valeurs critiques : >17.1 µmol/L ! Total Bilirubin (TBiL) ≤ 2 × ULN, un des CI pour l'étude NCT04252885 (Chine) : ELACOI study (Lopinavir/ritonavir)	Alberta Health services Investigation suggérée, mais fréquence : non rapportée
gamma-glutamyl transférase (GGT)			Alberta Health services Investigation suggérée sous remdisivir, mais fréquence : non rapportée
Phosphatase alcaline (biochimie)			Alberta Health services Investigation suggérée pour certains patients non spécifié et fréquence : non rapportée
Lipase			Alberta Health services Investigation de routine suggérée, mais fréquence : non rapportée
Albumine	Une hypoalbuminémie a été observée dans 50 à 98% des cas [Chen <i>et al.</i> , 2020d; Chen <i>et al.</i> , 2020e; Liu <i>et al.</i> , 2020d;	Valeurs de références : 36.0-45.0 g/L	CHU Bichat, Mondor France Indiquée à l'admission Fréquence : non mentionnée si répétée

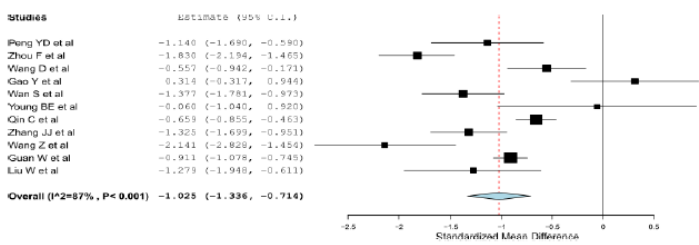
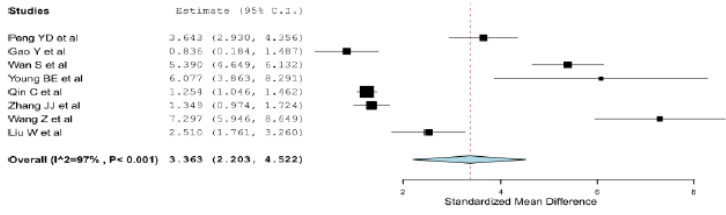
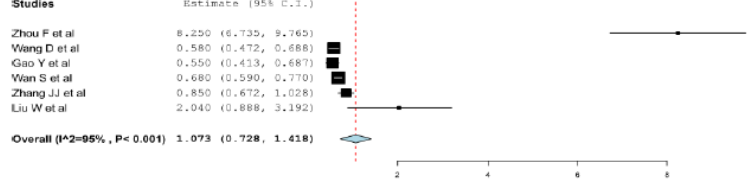
Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d’hôpitaux disponibles sur internet
	Rodriguez-Morales <i>et al.</i> , 2020]		
Créatinine (serum)	Des niveaux plus élevés de créatinine ont été observés dans 2 à 10% des cas hospitalisés [Chen <i>et al.</i>, 2020c; Chen <i>et al.</i>, 2020e; Guan <i>et al.</i>, 2020a; Huang <i>et al.</i>, 2020a; Liu <i>et al.</i>, 2020d]. Prévalence moyenne selon une RS de 4.5% [Rodriguez-Morales <i>et al.</i>, 2020] Les patients qui ont une forme sévère de la maladie présentent des niveaux plus élevés de créatinine ($\geq 133 \mu\text{mol/L}$) (6/138, 4.3%) comparativement à ceux qui ont une forme non sévère (6/614, 1.0%) [Guan <i>et al.</i>, 2020a]	Valeurs de références : 50–110 $\mu\text{mol/L}$ Valeurs critiques : $\geq 133 \mu\text{mol/L}$! Créatinine $\leq 110 \mu\text{mol / L}$, un des CI pour l'étude NCT04252885 (Chine) : ELACOI study (Lopinavir/ritonavir)	HJM Indiqué à l'admission (baseline) Fréquence : chaque jour Alberta Health services Investigation suggérée à l'admission, mais fréquence : non rapportée sauf si Remdesivir où indiqué 1x/jr Massachusetts General hospital USA Investigation suggérée à l'admission et si cliniquement justifiée Fréquence : non mentionnée NYU Langone Health USA Indiqué à l'admission Fréquence : non mentionnée CHU Bichat, Mondor France Indiquée à l'admission Fréquence : non mentionnée si répétée

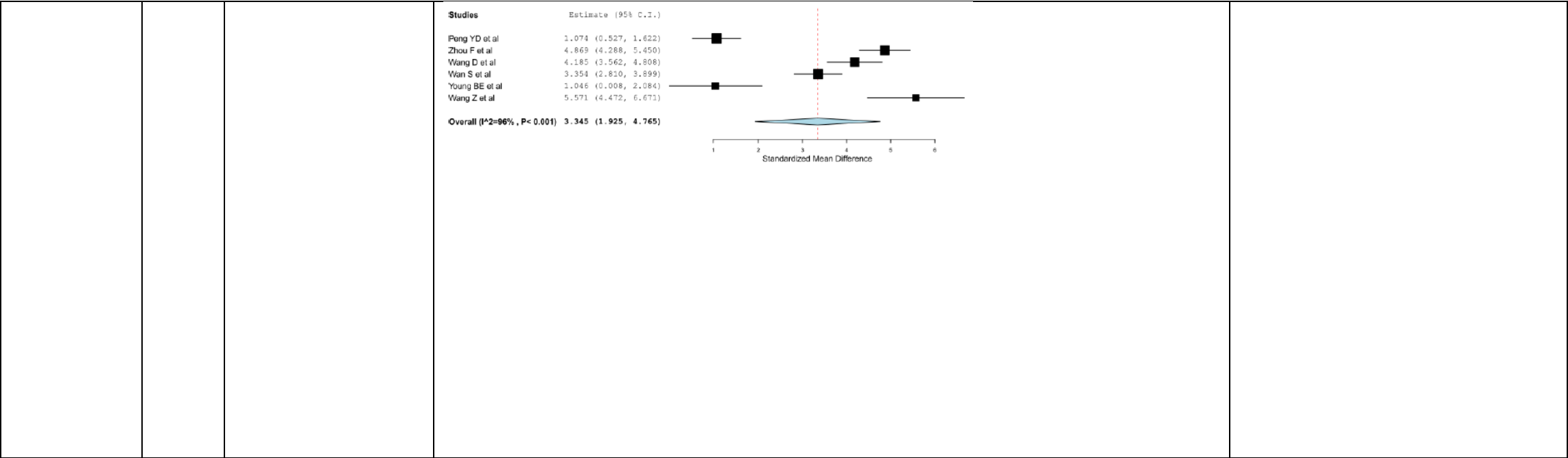
Paramètre de laboratoire	Anomalies décrites dans plusieurs études	Valeurs de référence ¹⁵ et valeurs critiques ¹⁶	Information retrouvée dans les lignes directrices, sociétés savantes ou protocoles cliniques d'hôpitaux disponibles sur internet
Urée			Usage judicieux 14 tests-INESSS Le dosage de l'urée ne doit pas être prescrit pour l'évaluation initiale de la fonction rénale. Seul le dosage de la créatinine est utilisé afin d'estimer le débit de filtration glomérulaire. Le dosage de l'urée est indiqué:– pour l'évaluation de l'insuffisance rénale causée par la réduction de la perfusion rénale (maladie prérénale): ratio urée sérique/créatinine;– en tant qu'examen complémentaire systématique lors de l'évaluation de la maladie rénale chronique à partir du stade 3 dans le but d'établir la valeur initiale– pour la surveillance ultérieure de la dénutrition³ ou de la mauvaise observance à la diète;– pour l'établissement de l'initiation de la dialyse, la surveillance biologique et évaluation de la dose de dialyse. Alberta Health services Investigation suggérée sous remdisivir, mais fréquence : non rapportée CHU Bichat, Mondor France Indiquée à l'admission Fréquence : non mentionnée si répétée
Autres analyses biochimiques			
Électrolytes (p.ex., Ca, PO ₄ , Mg, Na, K, Cl, HCO ₃)			HJM Indiqué à l'admission (baseline) Fréquence : chaque jour CHU Bichat, Mondor France Fréquence : non mentionnée si répétée Indiquée à l'admission
Analyse des gaz sanguins			Alberta Health services Investigation suggérée sous remdisivir, mais fréquence : non rapportée CHU Bichat, Mondor France Indiquée à l'admission si oxygéo-dépendance Fréquence : non mentionnée si répétée

Sérologies VIH/VHC/VHB			Alberta Health services Investigation suggérée NYU Langone Health USA Indiqué (juste VIH) à l'admission Fréquence : non mentionnée Yale New Haven Health System USA Indiquée (VIH) à l'admission Fréquence : s.o.
Influenza/RSV			Massachusetts General hospital USA Non recommandé de routine dû faible prévalence CHU Bichat, Mondor France mentionnée, mais pas clair si pour tous à l'admission
Autres panels respiratoire (p.ex. pneumocoque, légionelle)			Massachusetts General hospital USA Non recommandé de routine analyse au cas par cas CHU Bichat, Mondor France mentionnée, mais pas clair si pour tous à l'admission
Examen cytobactériologique des crachats (ECBC)			CHU Bichat, Mondor France Indiquée à l'admission si expectoration
SARM			Alberta Health services Investigation suggérée sans spécification

ANNEXE C

Tableau 2. Caractéristiques des revues systématiques avec méta-analyses retenues

Référence	R-AMSTAR	Méthodologie	Résultats et conclusions des auteurs	Limites
Ali, A., Mohamed, S., Elkhidir, I., Elbathani, M., Ibrahim, A., ... & Abuzied, A. (2020). The Association of Lymphocyte count and levels of CRP, D-Dimer, and LDH with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis. medRxiv.	52%	Obj : to assess the association between severe COVID-19 and several biomarkers Articles inclus A total of 11 studies with 2437 patients were included for the analysis Outcomes : pooled SMD (standard mean differences) 95% CI between severe and non-severe - Lymphocyte count - CRP level - D-Dimer level - LDH level Model et statistiques : random-effects model	Lymphocyte count : The analysis revealed that lymphocyte count was significantly lower in patients with the severe form of COVID-19 , SMD = - 1.025 (95% CI, -1.336 – -0.714: P<.001). I² = 87%  CRP level : Patients with severe COVID-19 have a significantly higher serum levels of CRP, SMD = 3.363 (95% CI, 2.203 – 4.522: P<.001), I²=97%  D-Dimer level : Patients with severe COVID-19 have a significantly higher serum levels of D-Dimer, SMD = 1.073 (95% CI, 0.728 – 1.418: P<.001), I² = 95%  HDL level : Patients with severe COVID-19 have a significantly higher serum levels of LDH, SMD = 3.345 (95% CI, 1.925 – 4.765: P<.001), I²= 96%	- Tous les articles inclus proviennent de l'Asie; - La définition de la sévérité de la maladie varie d'un article à l'autre (p.ex., détresse respiratoire avec ou sans hypoxie, saturation en oxygène, progression de la maladie, admission aux soins intensifs, mortalité); - Aucune information de disponible sur les concentrations obtenues ainsi que sur les types de tests et seuils utilisés pour quantifier les niveaux des différents paramètres évalués. - Hétérogénéité importante à plus de 90% selon les différentes analyses.



Fu, L., Wang, B., Yuan, T., Chen, X., Ao, Y., Fitzpatrick, T., ... & Luo, G. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. Journal of Infection.	61%	Objectif : to provide a comprehensive characterization of COVID-19 to better inform efforts to treat and control the current outbreak. Articles inclus : 43 eligible studies with 3600 patients were included. Paramètres : Prevalence % (95% CI) Model et statistiques: • Random-effects model • Heterogeneity was assessed using I². • Publication bias was assessed using Egger's test.	Meta-analysis of the prevalence of laboratory findings among COVID-19 patients <table><thead><tr><th></th><th>Reports (n)</th><th>Patients (n)</th><th></th><th>Prevalence% (95% CI)</th><th>P (%)</th><th>Egger's test</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="7">Laboratory outcomes</td></tr><tr><td>Leucocytes (↑)</td><td>16</td><td>1744</td><td></td><td>9.8 (5.1–15.5)</td><td>83%</td><td>0.135</td></tr><tr><td>Leucocytes (↓)</td><td>20</td><td>1990</td><td></td><td>20.1 (15.5–27.2)</td><td>81%</td><td>0.005</td></tr><tr><td>Neutrophils (↑)</td><td>9</td><td>367</td><td></td><td>25.9 (18.6–33.9)</td><td>50%</td><td>0.817</td></tr><tr><td>Neutrophils (↓)</td><td>7</td><td>208</td><td></td><td>3.6 (0.0–12.5)</td><td>67%</td><td>0.157</td></tr><tr><td>Lymphocytes (↑)</td><td>10</td><td>489</td><td></td><td>8.2 (0.5–21.1)</td><td>92%</td><td>0.645</td></tr><tr><td>Lymphocytes (↓)</td><td>23</td><td>1890</td><td></td><td>57.4 (44.8–69.5)</td><td>94%</td><td>0.011</td></tr><tr><td>Platelets (↓)</td><td>4</td><td>197</td><td></td><td>11.4 (5.5–18.7)</td><td>0%</td><td>0.360</td></tr><tr><td>Total bilirubin (↑)</td><td>4</td><td>906</td><td></td><td>14.3 (3.1–30.5)</td><td>80%</td><td>0.502</td></tr><tr><td>Alanine aminotransferase (↑)</td><td>6</td><td>1017</td><td></td><td>14.2 (4.6–27.1)</td><td>82%</td><td>0.381</td></tr><tr><td>Aspartate aminotransferase (↑)</td><td>8</td><td>1136</td><td></td><td>18.6 (8.5–31.1)</td><td>84%</td><td>0.634</td></tr><tr><td>Creatinine (↑)</td><td>4</td><td>899</td><td></td><td>3.1 (0.0–18.0)</td><td>75%</td><td>0.003</td></tr><tr><td>Creatine kinase (↑)</td><td>8</td><td>1124</td><td></td><td>10.8 (3.1–21.5)</td><td>92%</td><td>0.035</td></tr><tr><td>Lactate dehydrogenase (↑)</td><td>9</td><td>1146</td><td></td><td>51.6 (31.4–71.6)</td><td>93%</td><td>0.359</td></tr><tr><td>C-reactive protein (↑)</td><td>19</td><td>1618</td><td></td><td>68.6 (58.2–78.2)</td><td>88%</td><td>0.373</td></tr><tr><td>Dimer (↑)</td><td>5</td><td>821</td><td></td><td>29.3 (4.8–61.6)</td><td>95%</td><td>0.369</td></tr><tr><td>Procalcitonin (↑)</td><td>18</td><td>426</td><td></td><td>18.6 (3.1–41.1)</td><td>93%</td><td>0.020</td></tr></tbody></table> SSS		Reports (n)	Patients (n)		Prevalence% (95% CI)	P (%)	Egger's test	Laboratory outcomes							Leucocytes (↑)	16	1744		9.8 (5.1–15.5)	83%	0.135	Leucocytes (↓)	20	1990		20.1 (15.5–27.2)	81%	0.005	Neutrophils (↑)	9	367		25.9 (18.6–33.9)	50%	0.817	Neutrophils (↓)	7	208		3.6 (0.0–12.5)	67%	0.157	Lymphocytes (↑)	10	489		8.2 (0.5–21.1)	92%	0.645	Lymphocytes (↓)	23	1890		57.4 (44.8–69.5)	94%	0.011	Platelets (↓)	4	197		11.4 (5.5–18.7)	0%	0.360	Total bilirubin (↑)	4	906		14.3 (3.1–30.5)	80%	0.502	Alanine aminotransferase (↑)	6	1017		14.2 (4.6–27.1)	82%	0.381	Aspartate aminotransferase (↑)	8	1136		18.6 (8.5–31.1)	84%	0.634	Creatinine (↑)	4	899		3.1 (0.0–18.0)	75%	0.003	Creatine kinase (↑)	8	1124		10.8 (3.1–21.5)	92%	0.035	Lactate dehydrogenase (↑)	9	1146		51.6 (31.4–71.6)	93%	0.359	C-reactive protein (↑)	19	1618		68.6 (58.2–78.2)	88%	0.373	Dimer (↑)	5	821		29.3 (4.8–61.6)	95%	0.369	Procalcitonin (↑)	18	426		18.6 (3.1–41.1)	93%	0.020	• Substantial heterogeneity between studies and significant publication bias among several subgroups • The meta-analysis was performed by comparing entire datasets against one another, therefore there was no way to analyse data on the level of individual patients.
	Reports (n)	Patients (n)		Prevalence% (95% CI)	P (%)	Egger's test																																																																																																																												
Laboratory outcomes																																																																																																																																		
Leucocytes (↑)	16	1744		9.8 (5.1–15.5)	83%	0.135																																																																																																																												
Leucocytes (↓)	20	1990		20.1 (15.5–27.2)	81%	0.005																																																																																																																												
Neutrophils (↑)	9	367		25.9 (18.6–33.9)	50%	0.817																																																																																																																												
Neutrophils (↓)	7	208		3.6 (0.0–12.5)	67%	0.157																																																																																																																												
Lymphocytes (↑)	10	489		8.2 (0.5–21.1)	92%	0.645																																																																																																																												
Lymphocytes (↓)	23	1890		57.4 (44.8–69.5)	94%	0.011																																																																																																																												
Platelets (↓)	4	197		11.4 (5.5–18.7)	0%	0.360																																																																																																																												
Total bilirubin (↑)	4	906		14.3 (3.1–30.5)	80%	0.502																																																																																																																												
Alanine aminotransferase (↑)	6	1017		14.2 (4.6–27.1)	82%	0.381																																																																																																																												
Aspartate aminotransferase (↑)	8	1136		18.6 (8.5–31.1)	84%	0.634																																																																																																																												
Creatinine (↑)	4	899		3.1 (0.0–18.0)	75%	0.003																																																																																																																												
Creatine kinase (↑)	8	1124		10.8 (3.1–21.5)	92%	0.035																																																																																																																												
Lactate dehydrogenase (↑)	9	1146		51.6 (31.4–71.6)	93%	0.359																																																																																																																												
C-reactive protein (↑)	19	1618		68.6 (58.2–78.2)	88%	0.373																																																																																																																												
Dimer (↑)	5	821		29.3 (4.8–61.6)	95%	0.369																																																																																																																												
Procalcitonin (↑)	18	426		18.6 (3.1–41.1)	93%	0.020																																																																																																																												

Henry, B. M., De Oliveira, M. H. S., Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 58(7), 1021-1028.	57%	Objectif : to define which parameters can discriminate between those who are at higher risk of developing severe vs. non-severe forms of disease, as well as those who are less likely to survive Articles inclus : A total number of 21 studies was included, totaling 3377 patients - A total of 18 studies (n=2984) reported laboratory data with comparison between those with severe and non-severe disease - total of three studies (n = 393) reported laboratory data with comparison between patients who survived and patients who did not survive Paramètres : weighted mean difference (WMD) with 95% confidence interval (95% CI) Model et statistiques: - When unavailable, mean and standard deviation of laboratory values were extrapolated from sample size, median and interquartile range (IQR), according to Hozo et al. - Studies were divided into two	Results of meta-analysis comparing Lab Abnormalities in COVID-19 patients with and without severe illness or mortality. <table><tr><th rowspan="2">Lab</th><th colspan="4">Severe vs. non-severe</th><th colspan="4">Non-survival vs. survival</th></tr><tr><th># of studies (# of pts)</th><th>WMD* (95% CI)</th><th>I²</th><th>Cochran's Q p-value</th><th># of studies (# of pts)</th><th>WMD* (95% CI)</th><th>I²</th><th>Cochran's Q p-value</th></tr><tr><td colspan="9">Hematologic</td></tr><tr><td>White blood cell count, <10⁹/L</td><td>14 (2635)</td><td>0.41 (0.16, 0.66)</td><td>90.3%</td><td>0.00</td><td>2 (341)</td><td>4.15 (3.15, 5.15)</td><td>0%</td><td>0.53</td></tr><tr><td>Neutrophil count, <10⁹/L</td><td>12 (1506)</td><td>1.7 (1.57, 1.85)</td><td>93.5%</td><td>0.00</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Lymphocyte count, <10⁹/L</td><td>15 (2556)</td><td>-0.28 (-0.32, -0.25)</td><td>61.3%</td><td>0.00</td><td>3 (393)</td><td>-0.44 (-0.54, -0.35)</td><td>83.4%</td><td>0.00</td></tr><tr><td>CD4, %</td><td>3 (99)</td><td>-3.94 (-8.02, 0.13)</td><td>53.4%</td><td>0.12</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>CD8, %</td><td>3 (99)</td><td>-2.22 (-5.01, 0.57)</td><td>0%</td><td>0.41</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Monocyte count, <10⁹/L</td><td>4 (410)</td><td>-0.03 (-0.07, 0.01)</td><td>0%</td><td>0.82</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Eosinophil count, <10⁹/L</td><td>4 (347)</td><td>-0.01 (-0.02, -0.01)</td><td>74.4%</td><td>0.01</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Platelet count, <10⁹/L</td><td>12 (1894)</td><td>-23.36 (-30.82, -15.89)</td><td>51.6%</td><td>0.02</td><td>3 (393)</td><td>-48.3 (-57.67, -38.93)</td><td>86.9%</td><td>0.00</td></tr><tr><td>Hemoglobin, g/L</td><td>8 (1582)</td><td>-6.52 (-9.2, -3.85)</td><td>0%</td><td>0.80</td><td>3 (393)</td><td>-1.34 (-4.85, 2.18)</td><td>0%</td><td>0.64</td></tr><tr><td colspan="9">Biochemical</td></tr><tr><td>Albumin, g/L</td><td>8 (794)</td><td>-4.60 (-5.31, -3.88)</td><td>69.8%</td><td>0.00</td><td>2 (341)</td><td>-4.2 (-5.06, -3.34)</td><td>0%</td><td>0.5</td></tr><tr><td>Alanine aminotransferase, U/L</td><td>11 (1031)</td><td>8.07 (4.87, 11.27)</td><td>44.6%</td><td>0.05</td><td>2 (341)</td><td>11.08 (4.76, 17.4)</td><td>0%</td><td>0.35</td></tr><tr><td>Aspartate aminotransferase, U/L</td><td>11 (1031)</td><td>7.27 (5.23, 9.31)</td><td>66.2%</td><td>0.00</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Total bilirubin, μmol/L</td><td>5 (441)</td><td>2.25 (1.26, 3.23)</td><td>48%</td><td>0.10</td><td>2 (202)</td><td>5.64 (3.19, 8.1)</td><td>0%</td><td>0.69</td></tr><tr><td>Blood urea nitrogen, mmol/L</td><td>5 (491)</td><td>1.63 (1.19, 2.07)</td><td>0%</td><td>0.46</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Creatinine, mmol/L</td><td>11 (1121)</td><td>6.72 (2.83, 10.62)</td><td>49.5%</td><td>0.04</td><td>2 (202)</td><td>12.81 (2.07, 23.55)</td><td>43.3%</td><td>0.18</td></tr><tr><td>Creatine kinase, U/L</td><td>6 (592)</td><td>32.25 (5.88, 58.62)</td><td>60.3%</td><td>0.03</td><td>2 (341)</td><td>42.75 (15.7, 70)</td><td>0%</td><td>0.75</td></tr><tr><td>Lactate dehydrogenase, U/L</td><td>10 (664)</td><td>173.6 (145.84, 201.35)</td><td>54.9%</td><td>0.02</td><td>2 (341)</td><td>198.21 (95.68, 300.73)</td><td>41.4%</td><td>0.19</td></tr><tr><td>Cardiac troponin I, ng/L</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td><td>2 (341)</td><td>32.7 (18.25, 47.09)</td><td>0%</td><td>0.73</td></tr><tr><td>Myoglobin, ng/mL</td><td>2 (304)</td><td>71.23 (16.88, 125.59)</td><td>0%</td><td>0.79</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Creatine kinase-MB, IU/L</td><td>2 (339)</td><td>2.02 (0.53, 3.51)</td><td>84.9%</td><td>0.01</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Coagulation</td></tr><tr><td>Prothrombin time, s</td><td>4 (429)</td><td>0.94 (0.68, 1.19)</td><td>29.1%</td><td>0.24</td><td>2 (243)</td><td>0.94 (0.41, 1.48)</td><td>50.2%</td><td>0.16</td></tr><tr><td>APTT, s</td><td>4 (429)</td><td>-1.11 (-2.33, 0.10)</td><td>0%</td><td>0.72</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>D-dimer, μg/L</td><td>9 (1001)</td><td>0.71 (0.48, 0.94)</td><td>48.8%</td><td>0.05</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td colspan="9">Inflammatory biomarkers</td></tr><tr><td>Erythrocyte sedimentation rate, mm/h</td><td>6 (1141)</td><td>8.49 (4.93, 12.05)</td><td>73.4%</td><td>0.01</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>CRP, mg/L</td><td>10 (1423)</td><td>37.78 (31.24, 44.32)</td><td>59.6%</td><td>0.01</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>Serum ferritin, ng/mL</td><td>2 (653)</td><td>408.28 (311.12, 505.44)</td><td>87.5%</td><td>0.01</td><td>2 (341)</td><td>760.18 (560.84, 959.53)</td><td>0%</td><td>0.49</td></tr><tr><td>PCT, ng/mL</td><td>7 (1062)</td><td>0.02 (0.01, 0.02)</td><td>81.8%</td><td>0.00</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>IL-1beta, pg/mL</td><td>2 (481)</td><td>0.00 (0.00, 0.00)</td><td>0%</td><td>0.881</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>IL-2R, pg/mL</td><td>2 (481)</td><td>235.84 (183.12, 288.56)</td><td>94.4%</td><td>0.000</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>IL-6, pg/mL</td><td>4 (725)</td><td>1.70 (0.8, 2.6)</td><td>74.3%</td><td>0.01</td><td>2 (341)</td><td>4.6 (3.4, 5.8)</td><td>0%</td><td>1</td></tr><tr><td>IL-8, pg/mL</td><td>2 (481)</td><td>5 (3.03, 6.98)</td><td>0%</td><td>0.61</td><td></td><td></td><td></td><td>NA</td></tr><tr><td>IL-10, pg/mL</td><td>3 (524)</td><td>1.94 (1.36, 2.52)</td><td>0%</td><td>0.74</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>TNF α, pg/mL</td><td>3 (524)</td><td>0.16 (-0.11, 0.43)</td><td>60.5%</td><td>0.08</td><td>NA</td><td></td><td></td><td></td></tr></table> *WMD: Weighted mean difference as follows: Overall (patients with bad versus good prognosis), Survival (non-survivors vs survivors), Critical Illness (critically ill patients vs non-critically ill patients). CRP, C-reactive protein; IL, Interleukin; NA, not available; PCT, procalcitonin.	Lab	Severe vs. non-severe				Non-survival vs. survival				# of studies (# of pts)	WMD* (95% CI)	I ²	Cochran's Q p-value	# of studies (# of pts)	WMD* (95% CI)	I ²	Cochran's Q p-value	Hematologic									White blood cell count, <10 ⁹ /L	14 (2635)	0.41 (0.16, 0.66)	90.3%	0.00	2 (341)	4.15 (3.15, 5.15)	0%	0.53	Neutrophil count, <10 ⁹ /L	12 (1506)	1.7 (1.57, 1.85)	93.5%	0.00	NA				Lymphocyte count, <10 ⁹ /L	15 (2556)	-0.28 (-0.32, -0.25)	61.3%	0.00	3 (393)	-0.44 (-0.54, -0.35)	83.4%	0.00	CD4, %	3 (99)	-3.94 (-8.02, 0.13)	53.4%	0.12	NA				CD8, %	3 (99)	-2.22 (-5.01, 0.57)	0%	0.41	NA				Monocyte count, <10 ⁹ /L	4 (410)	-0.03 (-0.07, 0.01)	0%	0.82	NA				Eosinophil count, <10 ⁹ /L	4 (347)	-0.01 (-0.02, -0.01)	74.4%	0.01	NA				Platelet count, <10 ⁹ /L	12 (1894)	-23.36 (-30.82, -15.89)	51.6%	0.02	3 (393)	-48.3 (-57.67, -38.93)	86.9%	0.00	Hemoglobin, g/L	8 (1582)	-6.52 (-9.2, -3.85)	0%	0.80	3 (393)	-1.34 (-4.85, 2.18)	0%	0.64	Biochemical									Albumin, g/L	8 (794)	-4.60 (-5.31, -3.88)	69.8%	0.00	2 (341)	-4.2 (-5.06, -3.34)	0%	0.5	Alanine aminotransferase, U/L	11 (1031)	8.07 (4.87, 11.27)	44.6%	0.05	2 (341)	11.08 (4.76, 17.4)	0%	0.35	Aspartate aminotransferase, U/L	11 (1031)	7.27 (5.23, 9.31)	66.2%	0.00	NA				Total bilirubin, μmol/L	5 (441)	2.25 (1.26, 3.23)	48%	0.10	2 (202)	5.64 (3.19, 8.1)	0%	0.69	Blood urea nitrogen, mmol/L	5 (491)	1.63 (1.19, 2.07)	0%	0.46	NA				Creatinine, mmol/L	11 (1121)	6.72 (2.83, 10.62)	49.5%	0.04	2 (202)	12.81 (2.07, 23.55)	43.3%	0.18	Creatine kinase, U/L	6 (592)	32.25 (5.88, 58.62)	60.3%	0.03	2 (341)	42.75 (15.7, 70)	0%	0.75	Lactate dehydrogenase, U/L	10 (664)	173.6 (145.84, 201.35)	54.9%	0.02	2 (341)	198.21 (95.68, 300.73)	41.4%	0.19	Cardiac troponin I, ng/L	NA				2 (341)	32.7 (18.25, 47.09)	0%	0.73	Myoglobin, ng/mL	2 (304)	71.23 (16.88, 125.59)	0%	0.79	NA				Creatine kinase-MB, IU/L	2 (339)	2.02 (0.53, 3.51)	84.9%	0.01	NA				Coagulation									Prothrombin time, s	4 (429)	0.94 (0.68, 1.19)	29.1%	0.24	2 (243)	0.94 (0.41, 1.48)	50.2%	0.16	APTT, s	4 (429)	-1.11 (-2.33, 0.10)	0%	0.72	NA				D-dimer, μg/L	9 (1001)	0.71 (0.48, 0.94)	48.8%	0.05	NA				Inflammatory biomarkers									Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	6 (1141)	8.49 (4.93, 12.05)	73.4%	0.01	NA				CRP, mg/L	10 (1423)	37.78 (31.24, 44.32)	59.6%	0.01	NA				Serum ferritin, ng/mL	2 (653)	408.28 (311.12, 505.44)	87.5%	0.01	2 (341)	760.18 (560.84, 959.53)	0%	0.49	PCT, ng/mL	7 (1062)	0.02 (0.01, 0.02)	81.8%	0.00	NA				IL-1beta, pg/mL	2 (481)	0.00 (0.00, 0.00)	0%	0.881	NA				IL-2R, pg/mL	2 (481)	235.84 (183.12, 288.56)	94.4%	0.000	NA				IL-6, pg/mL	4 (725)	1.70 (0.8, 2.6)	74.3%	0.01	2 (341)	4.6 (3.4, 5.8)	0%	1	IL-8, pg/mL	2 (481)	5 (3.03, 6.98)	0%	0.61				NA	IL-10, pg/mL	3 (524)	1.94 (1.36, 2.52)	0%	0.74	NA				TNF α, pg/mL	3 (524)	0.16 (-0.11, 0.43)	60.5%	0.08	NA				- All studies were from East Asia, mostly from China. - Included studies used variable definitions to define severity (composite of acute respiratory distress syndrome (ARDS), need for ventilation support, need for vital life support, or need for intensive care unit (ICU) support) - Due to the nature of reporting in the emerging outbreak, they did not perform a risk of bias assessment, and presume it to be high across studies. This should be taken into consideration when interpreting results - The sample size for the mortality cohort and for some variables in the severity cohort were limited
Lab	Severe vs. non-severe				Non-survival vs. survival																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
	# of studies (# of pts)	WMD* (95% CI)	I ²	Cochran's Q p-value	# of studies (# of pts)	WMD* (95% CI)	I ²	Cochran's Q p-value																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Hematologic																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
White blood cell count, <10 ⁹ /L	14 (2635)	0.41 (0.16, 0.66)	90.3%	0.00	2 (341)	4.15 (3.15, 5.15)	0%	0.53																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Neutrophil count, <10 ⁹ /L	12 (1506)	1.7 (1.57, 1.85)	93.5%	0.00	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Lymphocyte count, <10 ⁹ /L	15 (2556)	-0.28 (-0.32, -0.25)	61.3%	0.00	3 (393)	-0.44 (-0.54, -0.35)	83.4%	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
CD4, %	3 (99)	-3.94 (-8.02, 0.13)	53.4%	0.12	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
CD8, %	3 (99)	-2.22 (-5.01, 0.57)	0%	0.41	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Monocyte count, <10 ⁹ /L	4 (410)	-0.03 (-0.07, 0.01)	0%	0.82	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Eosinophil count, <10 ⁹ /L	4 (347)	-0.01 (-0.02, -0.01)	74.4%	0.01	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Platelet count, <10 ⁹ /L	12 (1894)	-23.36 (-30.82, -15.89)	51.6%	0.02	3 (393)	-48.3 (-57.67, -38.93)	86.9%	0.00																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Hemoglobin, g/L	8 (1582)	-6.52 (-9.2, -3.85)	0%	0.80	3 (393)	-1.34 (-4.85, 2.18)	0%	0.64																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Biochemical																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Albumin, g/L	8 (794)	-4.60 (-5.31, -3.88)	69.8%	0.00	2 (341)	-4.2 (-5.06, -3.34)	0%	0.5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Alanine aminotransferase, U/L	11 (1031)	8.07 (4.87, 11.27)	44.6%	0.05	2 (341)	11.08 (4.76, 17.4)	0%	0.35																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Aspartate aminotransferase, U/L	11 (1031)	7.27 (5.23, 9.31)	66.2%	0.00	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Total bilirubin, μmol/L	5 (441)	2.25 (1.26, 3.23)	48%	0.10	2 (202)	5.64 (3.19, 8.1)	0%	0.69																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Blood urea nitrogen, mmol/L	5 (491)	1.63 (1.19, 2.07)	0%	0.46	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Creatinine, mmol/L	11 (1121)	6.72 (2.83, 10.62)	49.5%	0.04	2 (202)	12.81 (2.07, 23.55)	43.3%	0.18																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Creatine kinase, U/L	6 (592)	32.25 (5.88, 58.62)	60.3%	0.03	2 (341)	42.75 (15.7, 70)	0%	0.75																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Lactate dehydrogenase, U/L	10 (664)	173.6 (145.84, 201.35)	54.9%	0.02	2 (341)	198.21 (95.68, 300.73)	41.4%	0.19																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Cardiac troponin I, ng/L	NA				2 (341)	32.7 (18.25, 47.09)	0%	0.73																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
Myoglobin, ng/mL	2 (304)	71.23 (16.88, 125.59)	0%	0.79	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Creatine kinase-MB, IU/L	2 (339)	2.02 (0.53, 3.51)	84.9%	0.01	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Coagulation																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Prothrombin time, s	4 (429)	0.94 (0.68, 1.19)	29.1%	0.24	2 (243)	0.94 (0.41, 1.48)	50.2%	0.16																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
APTT, s	4 (429)	-1.11 (-2.33, 0.10)	0%	0.72	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
D-dimer, μg/L	9 (1001)	0.71 (0.48, 0.94)	48.8%	0.05	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Inflammatory biomarkers																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	6 (1141)	8.49 (4.93, 12.05)	73.4%	0.01	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
CRP, mg/L	10 (1423)	37.78 (31.24, 44.32)	59.6%	0.01	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
Serum ferritin, ng/mL	2 (653)	408.28 (311.12, 505.44)	87.5%	0.01	2 (341)	760.18 (560.84, 959.53)	0%	0.49																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
PCT, ng/mL	7 (1062)	0.02 (0.01, 0.02)	81.8%	0.00	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
IL-1beta, pg/mL	2 (481)	0.00 (0.00, 0.00)	0%	0.881	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
IL-2R, pg/mL	2 (481)	235.84 (183.12, 288.56)	94.4%	0.000	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
IL-6, pg/mL	4 (725)	1.70 (0.8, 2.6)	74.3%	0.01	2 (341)	4.6 (3.4, 5.8)	0%	1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
IL-8, pg/mL	2 (481)	5 (3.03, 6.98)	0%	0.61				NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
IL-10, pg/mL	3 (524)	1.94 (1.36, 2.52)	0%	0.74	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													
TNF α, pg/mL	3 (524)	0.16 (-0.11, 0.43)	60.5%	0.08	NA																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																													

		separate cohorts for analysis: severity cohort and mortality cohort. • Heterogeneity among the included studies was assessed using the chi square (χ^2) test and the I^2 statistic.		
--	--	---	--	--

Henry, B. M., Aggarwal, G., Wong, J., Benoit, S., Vikse, J., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Lactate dehydrogenase levels predict coronavirus disease 2019 (COVID-19) severity and mortality: A pooled analysis. The American Journal of Emergency Medicine.

Objectif : to explore the possible association between increased LDH values and odds of disease severity and mortality in COVID-19 patients

Articles inclus : Nine studies with 1532 patients, were finally used in the pooled analysis.

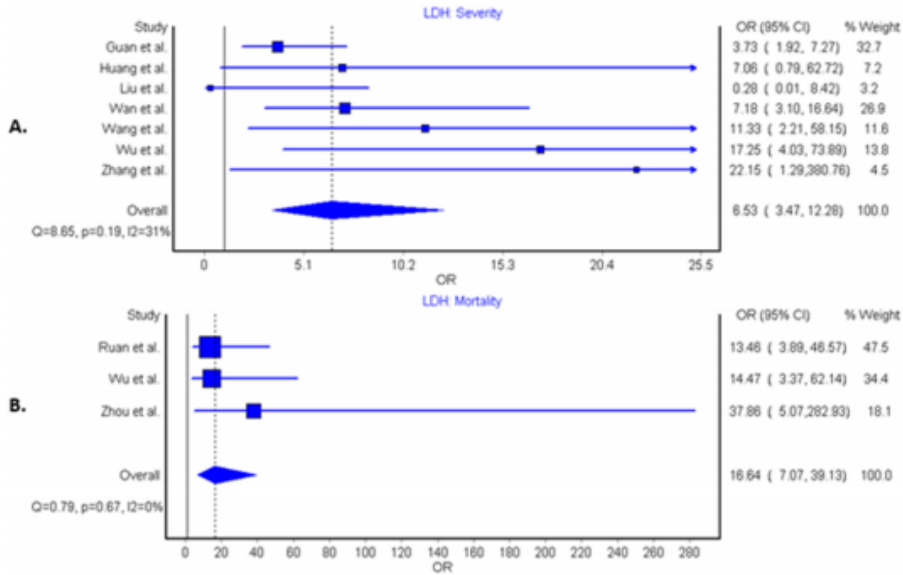
Paramètres/outcomes

- odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95%CI) of elevated LDH levels in association with severe versus non-severe COVID-19 and non-survival vs survival.

Modèle et statistiques

- Random effects model
- When unavailable, mean and standard deviation of LDH levels were extrapolated from sample size, median and interquartile range (IQR), according to Hozo et al
- Publication bias analysis was performed using funnel plot analysis.

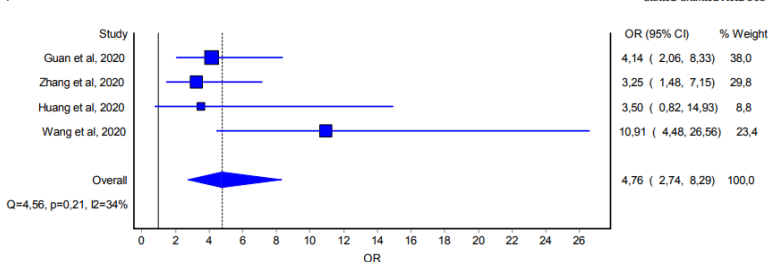
Xxx



- A. **LDH vs severity :** Pooled analysis showed about ~6.5-fold increase in odds of developing severe COVID-19 disease (OR: 6.53 [95% CI: 3.47-12.28], I²=31%, Cochran's Q, p=0.19)
- B. **LDH vs mortality :** Elevated LDH value was also found to be associated with significantly increased odds of mortality, displaying over 16-fold increased odds compared to patients with LDH below the cutoff value (OR: 16.64 [95% CI: 7.07 -39.13], I²=0%, Cochran's Q, p=0.67)

- Small number of studies with limited sample sizes
- heterogeneity in the LDH data likely due to the poor standardization of analytical methods and different methods of measurement

Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. Clinica Chimica Acta 2020b;	36%	Objectif : to investigate whether platelet count could differentiate between COVID-19 patients with or without severe disease, and assess if thrombocytopenia may be associated with severe COVID-19. Articles inclus : 9 studies could finally be included in our meta-analysis, totaling 1779 COVID-19 patients, 399 of whom (22.4%) with severe disease Paramètres • Mean difference (WMD) + 95% CI of platelet number in COVID-19 patients with or without severe disease • OR of thrombocytopenia for severe COVID-19 Model et statistiques • Model non précisé • Subgroup analysis was performed based on study definition of severity.	Low platelet count is associated with increased risk of severe disease and mortality in patients with COVID-19, and thus should serve as clinical indicator of worsening illness during hospitalization <table><tr><th>Study</th><th>WMD (95% CI)</th><th>% Weight</th></tr><tr><td>Guan W et al, 2020</td><td>-35.40 (-39.11, -31.69)</td><td>71.0</td></tr><tr><td>Huang C et al, 2020</td><td>31.50 (10.62, 52.38)</td><td>2.2</td></tr><tr><td>Liu W et al, 2020</td><td>-29.30 (-69.83, 11.23)</td><td>0.8</td></tr><tr><td>Liu Y et al, 2020</td><td>-48.70 (-94.29, 0.89)</td><td>0.4</td></tr><tr><td>Ruan Q et al, 2020</td><td>-48.50 (-71.82, -25.18)</td><td>1.8</td></tr><tr><td>Wang D et al, 2020</td><td>-9.80 (-19.20, -1.00)</td><td>13.2</td></tr><tr><td>Yang X et al, 2020</td><td>27.00 (-12.09, 66.09)</td><td>0.6</td></tr><tr><td>Young BE et al, 2020</td><td>-3.40 (-30.57, 23.77)</td><td>1.3</td></tr><tr><td>Zhou F BE et al, 2020</td><td>-54.00 (-64.60, -43.40)</td><td>8.7</td></tr><tr><td>Overall</td><td>-31.52 (-34.85, -28.39)</td><td>100.0</td></tr></table> Q=96.60, p=0.00, I2=92% Fig. 1. Forest plot of mean difference in platelet count between COVID-19 patients with or without severe disease. 1. Numérotation plaquettaire : A) Pooled results of nine studies (WMD) The platelet count was significantly lower in patients with more severe COVID-19 : • WMD -31 × 109 /L; 95% CI, -35 to -29 × 109/L). • I2, 92%; p < 0.001 B) Subgroup analysis The platelet count remained significantly lower in patients with more severe COVID-19 after excluding the large study of Guan et al., which accounted for nearly 71% of the overall sample size : • WMD, -22 × 109 /L; 95% CI, -26 to -16 × 109 /L; • I2, 91%; p < 0.001 In subgroup analysis of three studies whose primary outcome was mortality, a more substantial drop in platelets was observed in non-survivors : • WMD, -48 × 109 /L; 95% CI, -57 to -39 × 109/L; • I2, 91%; p < 0.001 In subgroup analysis of the remaining six studies which used a variable clinical definition of COVID-19 severity of which mortality was not the primary outcome, platelets remained significantly low in the severe form : • WMD, -29 × 109/L; 95% CI, -32 to -26 × 109/L; • I2, 92%; p < 0.001 2. Thrombocytopénie (OR): In the four studies reporting the rate of thrombocytopenia, a platelet count below the lower limit of the locally defined reference range was associated with a over fivefold enhanced risk of severe COVID-19 : • OR, 5.13; 95% CI, 1.81–14.58	Study	WMD (95% CI)	% Weight	Guan W et al, 2020	-35.40 (-39.11, -31.69)	71.0	Huang C et al, 2020	31.50 (10.62, 52.38)	2.2	Liu W et al, 2020	-29.30 (-69.83, 11.23)	0.8	Liu Y et al, 2020	-48.70 (-94.29, 0.89)	0.4	Ruan Q et al, 2020	-48.50 (-71.82, -25.18)	1.8	Wang D et al, 2020	-9.80 (-19.20, -1.00)	13.2	Yang X et al, 2020	27.00 (-12.09, 66.09)	0.6	Young BE et al, 2020	-3.40 (-30.57, 23.77)	1.3	Zhou F BE et al, 2020	-54.00 (-64.60, -43.40)	8.7	Overall	-31.52 (-34.85, -28.39)	100.0	• La définition de la sévérité de la maladie varie d'un article à l'autre (p.ex., ARDS, besoin d'assistance respiratoire, hospitalisation aux SI, décès); • Plusieurs cut off différents sont utilisés pour définir une thrombocytopénie, ce qui limite l'interprétation des données; • Variation importante dans le nombre de plaquettes entre les patients sévère et non sévère; • Hétérogénéité importante à plus de 90% selon les différentes analyses; • Chevauchement des IC.
Study	WMD (95% CI)	% Weight																																			
Guan W et al, 2020	-35.40 (-39.11, -31.69)	71.0																																			
Huang C et al, 2020	31.50 (10.62, 52.38)	2.2																																			
Liu W et al, 2020	-29.30 (-69.83, 11.23)	0.8																																			
Liu Y et al, 2020	-48.70 (-94.29, 0.89)	0.4																																			
Ruan Q et al, 2020	-48.50 (-71.82, -25.18)	1.8																																			
Wang D et al, 2020	-9.80 (-19.20, -1.00)	13.2																																			
Yang X et al, 2020	27.00 (-12.09, 66.09)	0.6																																			
Young BE et al, 2020	-3.40 (-30.57, 23.77)	1.3																																			
Zhou F BE et al, 2020	-54.00 (-64.60, -43.40)	8.7																																			
Overall	-31.52 (-34.85, -28.39)	100.0																																			

Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry, 505, 190.	32%	Objectif : Determine whether procalcitonin may play a role in distinguishing patients with or without severe COVID-19 Articles inclus : Overall, 4 studies were finally included in our meta-analysis Paramètres : OR + 95% CI *Procalcitonin values were entered as dichotomous variable, i.e., below or above the locally defined reference range (typically ≥ 0.50 ng/mL). Model et statistiques: Since the heterogeneity (I^2 statistics) did not exceed 50%, a fixed effects model was finally used.	Increased procalcitonin values are associated with a nearly 5-fold higher risk of severe SARS-CoV-2 infection (OR, 4.76; 95% CI, 2.74–8.29). The heterogeneity among the different studies was found to be modest ($I^2 = 34\%$)  <table><tr><th>Study</th><th>OR (95% CI)</th><th>% Weight</th></tr><tr><td>Guan et al., 2020</td><td>4,14 (2,06, 8,33)</td><td>38,0</td></tr><tr><td>Zhang et al., 2020</td><td>3,25 (1,48, 7,15)</td><td>29,8</td></tr><tr><td>Huang et al., 2020</td><td>3,50 (0,82, 14,93)</td><td>8,8</td></tr><tr><td>Wang et al., 2020</td><td>10,91 (4,48, 26,56)</td><td>23,4</td></tr><tr><td>Overall</td><td>4,76 (2,74, 8,29)</td><td>100,0</td></tr></table>	Study	OR (95% CI)	% Weight	Guan et al., 2020	4,14 (2,06, 8,33)	38,0	Zhang et al., 2020	3,25 (1,48, 7,15)	29,8	Huang et al., 2020	3,50 (0,82, 14,93)	8,8	Wang et al., 2020	10,91 (4,48, 26,56)	23,4	Overall	4,76 (2,74, 8,29)	100,0	• Les valeurs de références varient souvent d'un article à l'autre; • n petit; • Faible puissance; • Les intervalles de confiances se chevauchent.
Study	OR (95% CI)	% Weight																				
Guan et al., 2020	4,14 (2,06, 8,33)	38,0																				
Zhang et al., 2020	3,25 (1,48, 7,15)	29,8																				
Huang et al., 2020	3,50 (0,82, 14,93)	8,8																				
Wang et al., 2020	10,91 (4,48, 26,56)	23,4																				
Overall	4,76 (2,74, 8,29)	100,0																				

Lippi, G., Lavie, C. J., & Sanchis-Gomar, F. (2020). Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. Progress in cardiovascular diseases.	34%	Objectif : to investigate whether the measurement of cardiac troponin I (cTnI) or cardiac troponin T (cTnT) may help predict clinical severity in patients with COVID-19 Articles inclus : 4 studies and a total number of 341 patients were included (123 with severe disease; 36%). Paramètres : standardized mean difference (SMD) and 95% CI of cTnI or cTnT values in COVID-19 patients with or without severe disease Model et statistiques • Model non précisé • Mean and standard deviation of cTnI or cTnT values were extrapolated from sample size, median and interquartile range (IQR), according to Hozo et al	Standardized mean difference (SMD) and 95% confidence interval (95% CI) of cardiac troponin I (cTnI) values in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with or without severe disease. <table><tr><th>Study</th><th>delta (95% CI)</th><th>% Weight</th></tr><tr><td>Huang et al. 2020</td><td>28,50 (20,87, 36,13)</td><td>29,5</td></tr><tr><td>Liu et al. 2020</td><td>85,50 (32,50,138,50)</td><td>9,0</td></tr><tr><td>Wang et al. 2020</td><td>3,64 (3,01, 4,27)</td><td>31,0</td></tr><tr><td>Ruan et al. 2020</td><td>27,56 (23,30, 31,81)</td><td>30,5</td></tr><tr><td>Overall</td><td>25,64 (6,76, 44,53)</td><td>100,0</td></tr></table> Q=166,66, p=0,00, I2=98% Although the heterogeneity was considerably high (i.e., I2, 98%; p<0.001), the values of cTnI were found to be significantly increased in COVID-19 patients with severe disease compared to those with milder forms of disease (SMD, 25.6 ng/L; 95% CI, 6.8-44.5 ng/L).	Study	delta (95% CI)	% Weight	Huang et al. 2020	28,50 (20,87, 36,13)	29,5	Liu et al. 2020	85,50 (32,50,138,50)	9,0	Wang et al. 2020	3,64 (3,01, 4,27)	31,0	Ruan et al. 2020	27,56 (23,30, 31,81)	30,5	Overall	25,64 (6,76, 44,53)	100,0	• La définition de la sévérité de la maladie varie d'un article à l'autre (p.ex., ARDS, besoin d'assistance respiratoire, hospitalisation aux SI, décès); • Plusieurs cut off différents sont utilisés pour définir une valeur élevée de troponine, ce limite l'interprétation des données; • Hétérogénéité importante à 98%; • Chevauchement des IC.
Study	delta (95% CI)	% Weight																				
Huang et al. 2020	28,50 (20,87, 36,13)	29,5																				
Liu et al. 2020	85,50 (32,50,138,50)	9,0																				
Wang et al. 2020	3,64 (3,01, 4,27)	31,0																				
Ruan et al. 2020	27,56 (23,30, 31,81)	30,5																				
Overall	25,64 (6,76, 44,53)	100,0																				

Lippi, G., South, A. M., & Henry, B. M. (2020). Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). <i>Annals of Clinical Biochemistry</i>, 57(3), 262-265.	38%	Objectif : to provide a pooled analysis comparing sodium, potassium, chloride and calcium serum concentration between patients with severe disease versus those with less severe disease, to enhance our current understanding of electrolyte imbalance in COVID-19. Articles inclus : A total of five studies were included , with a total sample size of 1415 COVID-19 patients, 244 (17.2%) with the severe form. Paramètres/outcomes : weighted mean difference (WMD) with 95% confidence interval for each electrolyte (sodium, potassium, chloride and calcium) in laboratory-confirmed COVID-19 patients with or without (i.e. versus) severe disease. Model et statistiques • Model non précisé • When heterogeneity was high ($I^2>50\%$), a leave-one-out sensitivity analysis or analysis excluding studies with unclear lab time point measure was performed.	Forest plots comparing sodium, potassium, chloride and calcium concentrations between coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients with or without severe disease. Individual weighted mean differences (WMD) indicated by squares and 95% CI. Dashed vertical lines and diamonds indicate weighted mean difference, with diamonds further including the 95% CI. <table><tr><th>Electrolyte</th><th>Study</th><th>WMD (95% CI)</th><th>% Weight</th></tr><tr><td rowspan="5">Sodium</td><td>Quan W et al.</td><td>-0.50 (-0.98, -0.02)</td><td>74.1</td></tr><tr><td>Huang C et al.</td><td>-1.00 (-2.22, 0.22)</td><td>11.8</td></tr><tr><td>Qian G et al.</td><td>-2.30 (-4.66, 0.06)</td><td>2.8</td></tr><tr><td>Wan S et al.</td><td>-3.30 (-4.61, -1.99)</td><td>10.0</td></tr><tr><td>Xiang T et al.</td><td>-2.30 (-5.69, 1.09)</td><td>1.5</td></tr><tr><td>Overall</td><td></td><td>-0.91 (-1.33, -0.50)</td><td>100.0</td></tr><tr><td rowspan="5">Potassium</td><td>Quan W et al.</td><td>-0.10 (-0.16, -0.04)</td><td>68.4</td></tr><tr><td>Huang C et al.</td><td>0.54 (-0.16, 0.84)</td><td>1.1</td></tr><tr><td>Qian G et al.</td><td>-0.18 (-0.28, -0.07)</td><td>24.5</td></tr><tr><td>Wan S et al.</td><td>-0.24 (-0.46, -0.02)</td><td>5.9</td></tr><tr><td>Xiang T et al.</td><td>0.12 (-1.55, 1.78)</td><td>0.1</td></tr><tr><td>Overall</td><td></td><td>-0.12 (-0.18, -0.07)</td><td>100.0</td></tr><tr><td rowspan="5">Chloride</td><td>Quan W et al.</td><td>0.40 (-0.34, 1.14)</td><td>93.2</td></tr><tr><td>Qian G et al.</td><td>-1.60 (-4.40, 1.40)</td><td>5.8</td></tr><tr><td>Xiang T et al.</td><td>1.40 (-5.13, 7.93)</td><td>1.2</td></tr><tr><td>Overall</td><td></td><td>0.30 (-0.41, 1.01)</td><td>100.0</td></tr><tr><td rowspan="5">Calcium</td><td>Qian G et al.</td><td>-0.20 (-0.27, -0.13)</td><td>52.5</td></tr><tr><td>Xiang T et al.</td><td>-0.20 (-0.27, -0.13)</td><td>47.5</td></tr><tr><td>Overall</td><td></td><td>-0.20 (-0.25, -0.15)</td><td>100.0</td></tr></table> This pooled analysis confirms that COVID-19 severity is associated with lower serum concentrations of sodium, potassium and calcium : • Sodium : significantly lower in patients with severe COVID-19 compared with those with non-severe disease (WMD: -0.91 mmol/L [95% CI: -1.33 to -0.50 mmol/L], $I^2=77\%$). • Potassium : significantly lower in COVID-19 patients with severe disease compared with those without severe disease (WMD: -0.12 mmol/L [95% CI: -0.18 to -0.07 mmol/L], $I^2=33\%$). • Calcium : statistically significant lower concentration was noted in patients with severe COVID-19 compared with those with less-severe disease (WMD: -0.20 mmol/L [95% CI: -0.25 to -0.20 mmol/L], $I^2=0\%$). • Chloride : no significant difference between severe and non-severe patients (WMD: 0.30 mmol/L [95% CI: -0.41 to 1.01 mmol/L], $I^2=0\%$).	Electrolyte	Study	WMD (95% CI)	% Weight	Sodium	Quan W et al.	-0.50 (-0.98, -0.02)	74.1	Huang C et al.	-1.00 (-2.22, 0.22)	11.8	Qian G et al.	-2.30 (-4.66, 0.06)	2.8	Wan S et al.	-3.30 (-4.61, -1.99)	10.0	Xiang T et al.	-2.30 (-5.69, 1.09)	1.5	Overall		-0.91 (-1.33, -0.50)	100.0	Potassium	Quan W et al.	-0.10 (-0.16, -0.04)	68.4	Huang C et al.	0.54 (-0.16, 0.84)	1.1	Qian G et al.	-0.18 (-0.28, -0.07)	24.5	Wan S et al.	-0.24 (-0.46, -0.02)	5.9	Xiang T et al.	0.12 (-1.55, 1.78)	0.1	Overall		-0.12 (-0.18, -0.07)	100.0	Chloride	Quan W et al.	0.40 (-0.34, 1.14)	93.2	Qian G et al.	-1.60 (-4.40, 1.40)	5.8	Xiang T et al.	1.40 (-5.13, 7.93)	1.2	Overall		0.30 (-0.41, 1.01)	100.0	Calcium	Qian G et al.	-0.20 (-0.27, -0.13)	52.5	Xiang T et al.	-0.20 (-0.27, -0.13)	47.5	Overall		-0.20 (-0.25, -0.15)	100.0	• Nombre d'étude limitée pour chacune des analyses • Trois des études ont rapporté des données de laboratoire à l'admission à l'hôpital, tandis que dans les deux autres études, le moment du prélèvement sanguin n'était pas clairement défini. • Aucune donnée de disponible sur les valeurs ou les cut off utilisés pour définir une valeur élevée des différents électrolytes, ce qui limite l'interprétation des données; • Hétérogénéité importante à 77 pour le sodium% et chevauchement des IC.
Electrolyte	Study	WMD (95% CI)	% Weight																																																																						
Sodium	Quan W et al.	-0.50 (-0.98, -0.02)	74.1																																																																						
	Huang C et al.	-1.00 (-2.22, 0.22)	11.8																																																																						
	Qian G et al.	-2.30 (-4.66, 0.06)	2.8																																																																						
	Wan S et al.	-3.30 (-4.61, -1.99)	10.0																																																																						
	Xiang T et al.	-2.30 (-5.69, 1.09)	1.5																																																																						
Overall		-0.91 (-1.33, -0.50)	100.0																																																																						
Potassium	Quan W et al.	-0.10 (-0.16, -0.04)	68.4																																																																						
	Huang C et al.	0.54 (-0.16, 0.84)	1.1																																																																						
	Qian G et al.	-0.18 (-0.28, -0.07)	24.5																																																																						
	Wan S et al.	-0.24 (-0.46, -0.02)	5.9																																																																						
	Xiang T et al.	0.12 (-1.55, 1.78)	0.1																																																																						
Overall		-0.12 (-0.18, -0.07)	100.0																																																																						
Chloride	Quan W et al.	0.40 (-0.34, 1.14)	93.2																																																																						
	Qian G et al.	-1.60 (-4.40, 1.40)	5.8																																																																						
	Xiang T et al.	1.40 (-5.13, 7.93)	1.2																																																																						
	Overall		0.30 (-0.41, 1.01)	100.0																																																																					
	Calcium	Qian G et al.	-0.20 (-0.27, -0.13)	52.5																																																																					
Xiang T et al.		-0.20 (-0.27, -0.13)	47.5																																																																						
Overall			-0.20 (-0.25, -0.15)	100.0																																																																					

Rodriguez-Morales, A. J., Cardona-Ospina, J. A., Gutiérrez-Ocampo, E., Villamizar-Peña, R., Holguin-Rivera, Y., Escalera-Antezana, J. P., ... & Paniz-Mondolfi, A. (2020). Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel medicine and infectious disease, 101623.	68%	Objectifs : - To summarize the clinical, laboratory, and image features of COVID-19 reported in currently available observational studies. - To examine the outcome of COVID-19 cases, including risk factors, the proportion of patients requiring ICU and those with fatal outcomes. Articles inclus : 19 articles were included for quantitative meta-analysis including a total of 2,874 patients Paramètres/outcomes : - Percentages and means ± standard deviation (SDs) - Pooled prevalence and 95%CI Modèle et statistiques : - A random-effects model - Publication bias was assessed using a funnel-plot. - Egger's test for publication bias was also performed - Measures of heterogeneity, including Cochran's Q statistic, the I2 index, and the tau-squared test	Meta-analysis outcomes <table><tr><th>Variable</th><th>Number of Studies</th><th>Mean (y-old) / Prevalence (%)</th><th>95%CI</th><th>n</th><th>Q[†]</th><th>I²[‡]</th><th>t²[§]</th><th>P</th></tr><tr><td colspan="9"><i>Laboratory findings</i></td></tr><tr><td>Decreased Albumin</td><td>2</td><td>75.8</td><td>30.5-100.0</td><td>128</td><td>24.29</td><td>95.88</td><td>0.103</td><td><0.001</td></tr><tr><td>High C-reactive protein</td><td>6</td><td>58.3</td><td>21.8-94.7</td><td>332</td><td>472.34</td><td>98.94</td><td>0.200</td><td><0.001</td></tr><tr><td>High LDH</td><td>5</td><td>57.0</td><td>38.0-76.0</td><td>341</td><td>54.03</td><td>92.59</td><td>0.043</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Lymphopenia</td><td>8</td><td>43.1</td><td>18.9-67.3</td><td>511</td><td>349.18</td><td>97.99</td><td>0.117</td><td><0.001</td></tr><tr><td>High Erythrocyte sedimentation rate</td><td>3</td><td>41.8</td><td>0.0-92.8</td><td>157</td><td>118.55</td><td>98.31</td><td>0.199</td><td><0.001</td></tr><tr><td>High AST</td><td>3</td><td>33.3</td><td>26.3-40.4</td><td>169</td><td>1.7</td><td>0.00</td><td>0.00</td><td>0.427</td></tr><tr><td>High ALT</td><td>2</td><td>24.1</td><td>13.5-34.6</td><td>128</td><td>1.749</td><td>42.84</td><td>0.003</td><td>0.186</td></tr><tr><td>High Creatinine Kinase</td><td>2</td><td>21.3</td><td>3.2-39.4</td><td>140</td><td>5.36</td><td>81.36</td><td>0.014</td><td>0.021</td></tr><tr><td>Leukopenia</td><td>8</td><td>18.7</td><td>8.5-28.8</td><td>517</td><td>126.80</td><td>94.48</td><td>0.018</td><td><0.001</td></tr><tr><td>Leukocytosis</td><td>7</td><td>16.8</td><td>5.5-28.0</td><td>487</td><td>87.47</td><td>93.14</td><td>0.019</td><td><0.001</td></tr><tr><td>High Bilirubin</td><td>2</td><td>10.7</td><td>0.0-25.1</td><td>128</td><td>8.19</td><td>87.79</td><td>0.01</td><td>0.004</td></tr><tr><td>High Creatinine</td><td>3</td><td>4.5</td><td>1.0-8.0</td><td>169</td><td>2.23</td><td>10.17</td><td>0.00</td><td>0.328</td></tr></table> The laboratory abnormalities predominantly found included hypoalbuminemia, elevated inflammatory markers, such as Creactive protein, LDH, and ESR, among others. Also, lymphopenia is consistently present in more than 40% of the patients across eight studies with more than 500 patients.	Variable	Number of Studies	Mean (y-old) / Prevalence (%)	95%CI	n	Q [†]	I ² [‡]	t ² [§]	P	<i>Laboratory findings</i>									Decreased Albumin	2	75.8	30.5-100.0	128	24.29	95.88	0.103	<0.001	High C-reactive protein	6	58.3	21.8-94.7	332	472.34	98.94	0.200	<0.001	High LDH	5	57.0	38.0-76.0	341	54.03	92.59	0.043	<0.001	Lymphopenia	8	43.1	18.9-67.3	511	349.18	97.99	0.117	<0.001	High Erythrocyte sedimentation rate	3	41.8	0.0-92.8	157	118.55	98.31	0.199	<0.001	High AST	3	33.3	26.3-40.4	169	1.7	0.00	0.00	0.427	High ALT	2	24.1	13.5-34.6	128	1.749	42.84	0.003	0.186	High Creatinine Kinase	2	21.3	3.2-39.4	140	5.36	81.36	0.014	0.021	Leukopenia	8	18.7	8.5-28.8	517	126.80	94.48	0.018	<0.001	Leukocytosis	7	16.8	5.5-28.0	487	87.47	93.14	0.019	<0.001	High Bilirubin	2	10.7	0.0-25.1	128	8.19	87.79	0.01	0.004	High Creatinine	3	4.5	1.0-8.0	169	2.23	10.17	0.00	0.328	- Few studies are available for inclusion. - Most are from China. - Significant heterogeneity was observed between studies in some pooled analysis. - Puisque les données présentées sont agrégées, il n'y a aucune information de disponible concernant les concentrations et les seuils utilisés pour chacun des paramètres évalués.
Variable	Number of Studies	Mean (y-old) / Prevalence (%)	95%CI	n	Q [†]	I ² [‡]	t ² [§]	P																																																																																																																										
<i>Laboratory findings</i>																																																																																																																																		
Decreased Albumin	2	75.8	30.5-100.0	128	24.29	95.88	0.103	<0.001																																																																																																																										
High C-reactive protein	6	58.3	21.8-94.7	332	472.34	98.94	0.200	<0.001																																																																																																																										
High LDH	5	57.0	38.0-76.0	341	54.03	92.59	0.043	<0.001																																																																																																																										
Lymphopenia	8	43.1	18.9-67.3	511	349.18	97.99	0.117	<0.001																																																																																																																										
High Erythrocyte sedimentation rate	3	41.8	0.0-92.8	157	118.55	98.31	0.199	<0.001																																																																																																																										
High AST	3	33.3	26.3-40.4	169	1.7	0.00	0.00	0.427																																																																																																																										
High ALT	2	24.1	13.5-34.6	128	1.749	42.84	0.003	0.186																																																																																																																										
High Creatinine Kinase	2	21.3	3.2-39.4	140	5.36	81.36	0.014	0.021																																																																																																																										
Leukopenia	8	18.7	8.5-28.8	517	126.80	94.48	0.018	<0.001																																																																																																																										
Leukocytosis	7	16.8	5.5-28.0	487	87.47	93.14	0.019	<0.001																																																																																																																										
High Bilirubin	2	10.7	0.0-25.1	128	8.19	87.79	0.01	0.004																																																																																																																										
High Creatinine	3	4.5	1.0-8.0	169	2.23	10.17	0.00	0.328																																																																																																																										

Shah, S., Shah, K., Patel, S. B., Patel, F. S., Osman, M., Velagapudi, P., ... & Garg, J. (2020). Elevated D-Dimer Levels are Associated with Increased Risk of Mortality in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. medRxiv.

66%

Objectif : to investigate the prognostic role of admission D-dimer levels in patients hospitalized with COVID-19.

Articles inclus : 18 studies (16 retrospective and 2 prospective) with a total of 3,682 patients met the inclusion criteria

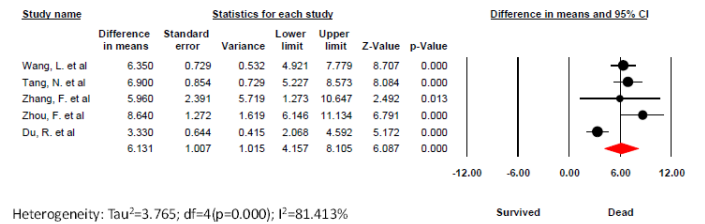
Paramètres/outcomes :

- The D-dimer levels : median and Interquartile Range (IQR).
- Pooled mean difference (MD) + 95% CI to evaluate the association of levels of D-dimer between the groups
- Positive d-dimer was defined as levels $\geq 0.5\text{mg/L}$

Model et statistiques

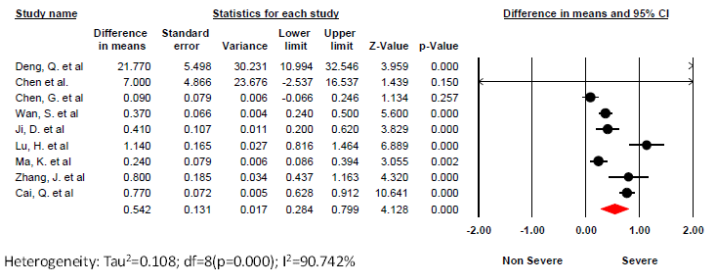
- Random-effects model
- Higgins I-squared (I²) statistic was used to assess the test of heterogeneity.
- Publication bias was formally assessed using funnel plots and Egger's linear regression test of funnel plot asymmetry.

Pooled difference in mean D-Dimer levels in dead versus survived COVID -19 patients



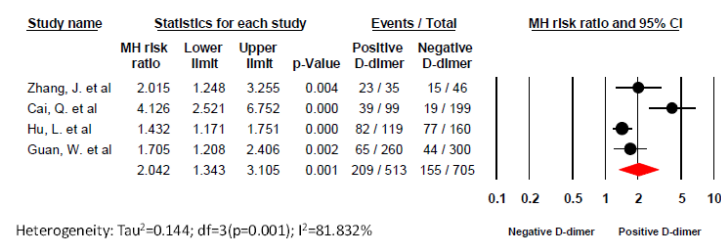
The pooled mean difference (MD) suggested significantly elevated D-dimer levels in patients who died versus those survived (MD 6.13 mg/L, 95% CI 4.16 – 8.11, $p < 0.001$).

Pooled difference in mean D-Dimer levels in severe versus non-severe COVID-19 patients



The pooled mean D-dimer levels were significantly elevated in patients with severe COVID-19 infection (MD 0.54 mg/L, 95% CI 0.28 – 0.8, $p < 0.001$).

Risk ratio of positive D-Dimer with severity



The risk of developing the severe disease was two-fold higher in patients with positive D-dimer levels vs negative D-dimer (RR 2.04, 95% CI 1.34 – 3.11, $p < 0.001$).

- All studies included were from China
- All studies included were either prospective or retrospective reports, which is currently the best available evidence; and, therefore, subject to potential confounding and publication bias.
- Severe COVID-19 disease was defined as patients with respiratory rate ≥ 30 beats/minute (resting state) or mean oxygen saturation of $\leq 93\%$ on room air or an arterial blood oxygen partial pressure (PaO₂)/oxygen concentration (FiO₂) ≤ 300 mm Hg and was consistent across all studies
- Significant heterogeneity was observed between studies in the pooled analysis
- Details on anticoagulation or trends of D-dimer over the course of hospitalization were not available.

		heterogeneity between the results of each study (subgroup analysis, sensitivity analysis were employed to explore the source of heterogeneity) - After eliminating the influence of clinical heterogeneity, the random effect model was used for meta analysis - Funnel plot together with Egger's regression asymmetry test and Begg's test were used to evaluate publication bias.	<table><tr><td>oxygenation index</td><td></td><td></td><td>0.001</td><td></td><td>(0.324,0.895)</td><td>0.001</td></tr><tr><td>Abnormal liver function</td><td>10</td><td>549</td><td>< 0.001</td><td>86.6</td><td>0.290 (0.175,0.421)</td><td>< 0.001</td></tr><tr><td>Abnormal renal function</td><td>5</td><td>231</td><td>< 0.001</td><td>94.2</td><td>0.255 (0.056,0.535)</td><td>< 0.001</td></tr></table> Most patients showed normal leucocytes counts (69.7%, 95%CI 62.8%-76.2%), lymphopenia (56.5%, 95%CI 46.5%-66.4%), elevated C-reactive protein (73.6%, 95%CI 66.1%-80.4%) and Erythrocyte Sedimentation Rate (ESR) (65.6%, 95%CI 36.8%-89.3%), oxygenation index decreased (63.6%, 95%CI 32.4%-89.5%). Also observed were elevated levels of liver function (29%), renal function(25.5%) and D-dimer(25.9%). Only a few patients had leukocytosis (12.6%) and elevated procalcitonin (17.5%)	oxygenation index			0.001		(0.324,0.895)	0.001	Abnormal liver function	10	549	< 0.001	86.6	0.290 (0.175,0.421)	< 0.001	Abnormal renal function	5	231	< 0.001	94.2	0.255 (0.056,0.535)	< 0.001	
oxygenation index			0.001		(0.324,0.895)	0.001																			
Abnormal liver function	10	549	< 0.001	86.6	0.290 (0.175,0.421)	< 0.001																			
Abnormal renal function	5	231	< 0.001	94.2	0.255 (0.056,0.535)	< 0.001																			

*Institut national
d'excellence en santé
et en services sociaux*

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12^e étage, bureau 1200
Montréal (Québec) H3A 2S9
514 873-2563
inesss.qc.ca

