



الأكاديمية الجزائرية لعلوم أمراض الحساسية  
Académie Algérienne d'Allergologie

Disponible en ligne sur

**ASJP**  
Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/588>



## ARTICLE ORIGINAL

# Intérêt pronostique des biomarqueurs inflammatoires dans le COVID-19

Prognostic relevance of inflammatory biomarkers in COVID-19

W.SAYAH<sup>a</sup>, I.BERKANE<sup>a</sup>, I.GUERMACHE<sup>a</sup>, M.SABRI<sup>a</sup>, Z.LAKHAL<sup>a</sup>, S.RAHALI<sup>a</sup>, A.DJIDJELI<sup>a</sup>, A.KADI<sup>b</sup>, M.OUALI<sup>f</sup>, R.KHELAFI<sup>c</sup>, D.MEKIDECHE<sup>d</sup>, A.KHELIOUEN<sup>b</sup>, M.R.HAMIDI<sup>f</sup>, S.AYOUB<sup>e</sup>, I.ALLAM<sup>a</sup>, R.DJIDJIK<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service d'immunologie médicale, CHU Béni-Messous, Alger

<sup>b</sup> Service de pneumologie A, CHU Béni-Messous, Alger

<sup>c</sup> Service de pneumologie B, CHU Béni-Messous, Alger

<sup>d</sup> Service de pneumologie C, CHU Béni-Messous, Alger

<sup>e</sup> Service de médecine interne, CHU Béni-Messous, Alger

<sup>f</sup> Service de réanimation médicale, CHU Béni-Messous, Alger

Article reçu le 27-05-2020 ; accepté le 27-05-2020

### MOTS CLÉS

COVID-19;  
Biomarqueur  
inflammatoire ;  
IL6;  
procalcitonine.

### Résumé

L'infection au SARS-CoV-2 nommée COVID-19 est caractérisée par un tableau clinique variable allant de formes asymptomatiques à des formes sévères voire critiques pouvant mener au décès. Ces états graves seraient dus à un syndrome hyperinflammatoire et à un orage cytokinique qui succèderaient à la phase virologique de la maladie.

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport des biomarqueurs inflammatoires : IL6, procalcitonine (PCT), la CRPus, IL2Rα ou CD25 soluble et la ferritine dans la prédiction de la sévérité et de la mortalité chez les patients COVID-19.

Nous avons colligé 94 patients diagnostiqués COVID-19 sur la base d'un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et/ou biologiques (PCR et/ou tests sérologiques rapides), classés en deux catégories : non sévère (N=49) et sévère (N=45) dont 22 patients décédés.

Tous les patients ont bénéficié d'un dosage des biomarqueurs inflammatoires suscités par technique de chimiluminescence sur les deux automates IMMULITE® 2000 XPI (IL6, CRPus et IL2Rα) et COBAS® E 411 (procalcitonine et ferritine).

De notre étude, il en ressort que l'IL6, la PCT et la CRPus sont les marqueurs les plus performants pour prédire une évolution péjorative. Les seuils proposés pour la sévérité sont de : 48 pg/ml (sensibilité=80%, spécificité=85%) pour l'IL6, 0.16 ng/ml (sensibilité=80%, spécificité=74%) pour la PCT et 107 mg/l pour la CRPus (sensibilité=80%, spécificité=72%).

Pour la mortalité, L'IL6 et la PCT ressortent comme les meilleurs marqueurs prédictifs, avec des seuils proposés de 85pg/ml (sensibilité=86%, spécificité=85%) et 0.27 ng/ml (sensibilité=82%, spécificité=80%) respectivement.

© 2020 Revue Algérienne d'Allergologie. Tous droits réservés.

**KEYWORDS**

COVID-19;  
inflammatory  
biomarker;  
IL6;  
Procalcitonine.

**Abstract**

The coronavirus-disease 2019 is characterized by a highly variable course, from patients with only mild symptoms to patients with severe disease progression requiring intensive care, a clear pattern of inflammatory is reported.

In this study, we aimed to evaluate the relevance of inflammatory biomarkers: IL-6, Procalcitonin, hsCRP, CD25 and ferritin in the prediction of severe or fatal forms of COVID-19.

We investigated 94 patients who had confirmed COVID-19 infection based on clinical, radiological and/or biological (PCR and/or rapid serological tests) arguments. The patients were classified on two groups: no severe (N=49) and severe (N=45), 22 Patients were died.

All the patients were analyzed for inflammatory biomarkers by chimiluminescence technology on automated analyzers : IMMULITE® 2000 XPI ( IL6, hsCRP and IL2R $\alpha$ ) and COBAS® E 411 (Ferritin and PCT).

IL-6,PCT and hsCRP are the best biomarkers to predict the severe progression of the illness, the thresholds proposed were: 48 pg/ml (sensitivity=80%, specificity=85%) for the IL6, 0.16 ng/ml (sensitivity=80%, specificity=74%) for the PCT and 107 mg/l for the hsCRP (sensitivity =80%, specificity =72%).

Concerning death , IL6 and PCT are the biomarkers with the most interesting predictive values, which are : 85pg/ml (sensitivity=86%, specificity=85%) and 0.27 ng/ml (sensitivity=82%, specificity=80%) respectively.

© 2020 Revue Algérienne d'Allergologie. All rights reserved.

\* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : wafaimmunologiste@gmail.com (W.SAYAH)/berkane.ismahane@gmail.com(I.BERKANE)

**Introduction**

L'infection au SARS-CoV-2 nommée COVID-19 est caractérisée par un tableau clinique et une évolution variable allant de formes asymptomatiques à des formes sévères voire critiques pouvant mener au décès (1).

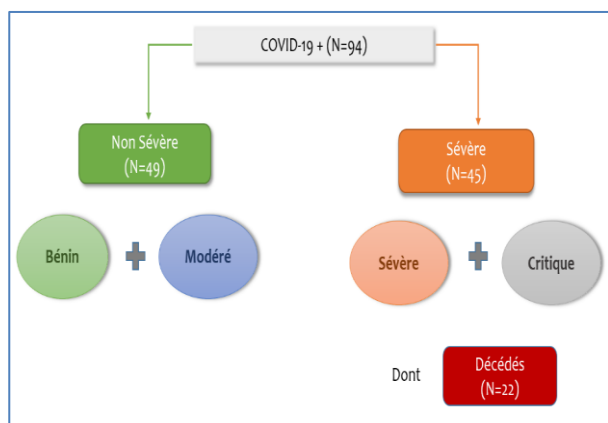
La prise en charge des patients au pronostic plus sombre nécessite une bonne compréhension des phénomènes physiopathologiques. La maladie passe par deux phases : une première phase virologique où le virus se multiplie ,active le système immunitaire et marque ainsi l'entrée dans la deuxième phase , dite inflammatoire, qui peut être chez certains patients exagérée évoluant vers un orage cytokinique et une atteinte systémique (2). Cette hyperinflammation signerait la gravité de la maladie (3).

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'apport des biomarqueurs inflammatoires : l'interleukine 6 (IL6), la procalcitonine (PCT), la protéine C réactive ultrasensible (CRPus), la ferritine et le CD25 soluble (IL2-R $\alpha$ ) dans la prédiction de la sévérité et de la mortalité chez les patients COVID-19.

**Patients et méthodes****Patients**

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au sein du service d'Immunologie du CHU BENI-MESSOUS entre le 22 Mars et le 27 Avril 2020. Nous avons colligé 94 patients diagnostiqués COVID-19 sur la base d'un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et/ou biologiques (PCR et/ou tests sérologiques rapides) .Nous avons exclu les patients ayant reçu un traitement Immunosuppresseur. Nos patients avaient des âges compris entre 31 et 88ans avec un âge moyen de 61 ans. Le sex-ratio (H/F) était de 2.7 (73% hommes vs 27% femmes).

Les patients ont été répartis selon la classification de l'OMS en 4 groupes de sévérité : Bénin, modéré, sévère et critique. Nous avons choisi de les regrouper et de travailler sur deux catégories : sévère N= 45 (sévère et critique) et non sévère N=49 (bénin et modéré).Nous avons eu 22 patients décédés.



**Figure 1 .Répartition des patients en deux catégories selon la sévérité.**

## Méthodes

Tous les patients ont bénéficié à l'admission des dosages des biomarqueurs inflammatoires suivants : IL6, PCT, CRPus, la ferritine et IL2R $\alpha$ . Ils ont été réalisés sur plasma recolté à partir d'un prélèvement de sang périphérique sur anticoagulant (Héparine de Lithium).

Les dosages ont été effectués par technique de chimiluminescence sur deux automates : IMMULITE® 2000 XPI (IL6, CRPus et IL2R $\alpha$ ) et COBAS® E 411 (procalcitonine et ferritine).

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel R 3.6.3, les variables de notre série ne suivent pas la loi normale après vérification par le test de Shapiro-Wilk, nous avons donc utilisé des tests non paramétriques. La comparaison des moyennes a été effectuée par le test de Mann-Whitney, le seuil de significativité est fixé à une valeur de P inférieure à 0.05. L'évaluation des performances ainsi que la détermination des cut-offs discriminants pour les différents biomarqueurs étudiés en fonction de la sévérité et de la mortalité ont été réalisées grâce à la courbe de ROC (Receiver Operating Characteristic). Les Odds ratio (OR) avec leurs intervalles de confiance à 95% (IC 95%) ont été calculés par le test exact de Fisher.

## Résultats

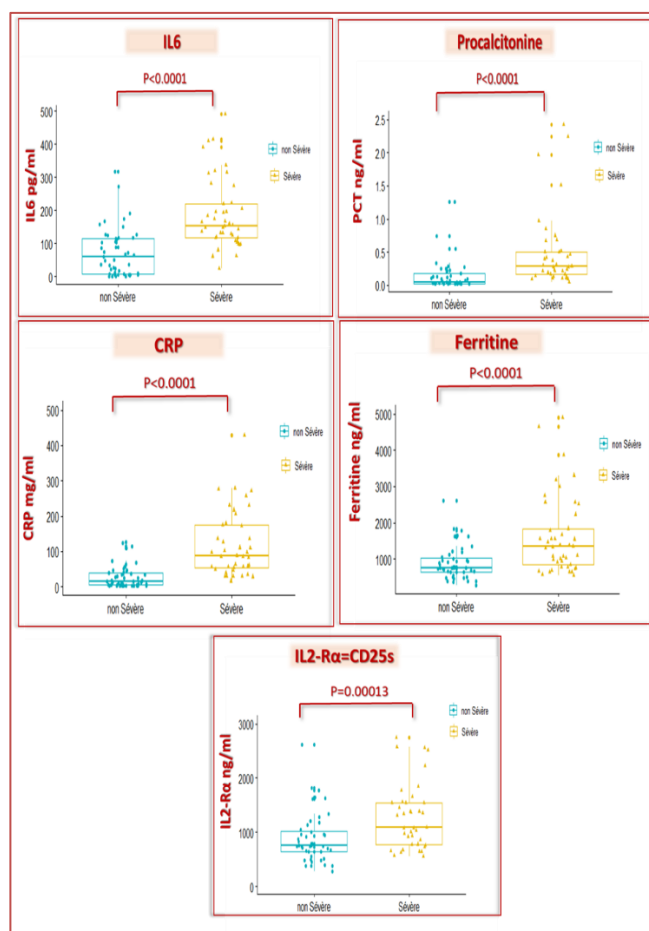
### Biomarqueurs inflammatoires et sévérité

Les taux moyens des différents biomarqueurs inflammatoires dosés des deux catégories sont résumés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 1. Taux moyens des différents biomarqueurs inflammatoires dosés chez les deux catégories de patients.**

Paramètre	Non Sévère (N=49)	Sévère (N=45)	P value
IL6	27 ± 30.64	262 ± 532	3.817e-11
PCT	0.137 ±0.022	2.90 ±11.03	1.287e-9
CRPus	72.2 ±72.3	185 ±105.4	1.466e-8
Ferritine	757 ±796	1493 ±1304	3.092e-5
IL2R $\alpha$	1024 ±1047	1621 ±1071	1.364e-4

Les patients ayant développé une forme sévère ont des taux plasmatiques significativement plus élevés des cinq biomarqueurs inflammatoires étudiés, par rapport au groupe des patients présentant une forme non sévère ( $P \leq 0.0001$ ). La différence est plus marquée pour l'IL6, la PCT et la CRPus.



**Figure 2. Box plots des taux des biomarqueurs inflammatoires en fonction de la sévérité.**

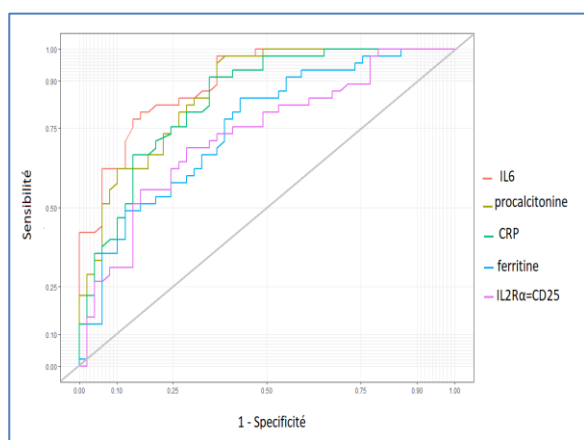
L'aire sous la courbe (AUC), ainsi que les cut offs discriminants avec la sensibilité (se) et la spécificité (sp) correspondantes, pour les cinq biomarqueurs inflammatoires sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 2. Performances des différents biomarqueurs inflammatoires en fonction de la sévérité.**

	IL6	PCT	CRPus	Ferritine	IL2R $\alpha$
AUC	0.896	0.863	0.839	0.749	0.728
Performance	Excellente	Bonne	Bonne	Acceptable	Acceptable
Cut off	48 pg/ml	0.16 ng/ml	107 mg/l	667ng/ml	923 U/ml
Sensibilité	80%	80%	80%	80%	73%
Spécificité	85%	74%	72%	60%	64%
OR	20.5	11.07	10	-	-
IC 95%	7.15 - 58.72	4.21- 29.14	3.8 - 26.06	-	-

L'IL6, la PCT et la CRPus sont les marqueurs les plus performants pour prédire la sévérité avec des AUC>0.8, les seuils assurant les meilleures sensibilités et spécificités qui ressortent de notre étude sont les suivants : **48 pg/ml** pour l'IL6, **0.16 ng/ml** pour la PCT et **107 mg/ml** pour la CRPus.

Les Odds ratio avec leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés en fonction de ces seuils. Ils ont montré que le risque de développer une forme sévère est **20 fois** plus élevé chez les patients ayant un taux plasmatique d'IL6  $\geq$  48 pg/ml et **10 fois** plus élevé chez les patients ayant un taux de CRPus ou de PCT supérieur ou égal aux seuils proposés par rapport aux patients ayant un taux plus faible.

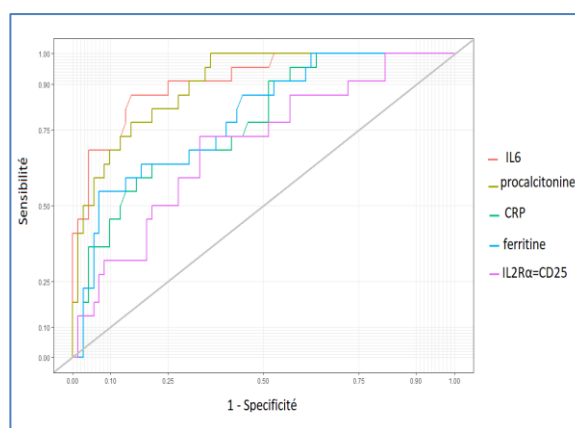


**Figure 3. Courbes ROC des biomarqueurs inflammatoires en fonction de la sévérité.**

## Biomarqueurs inflammatoires et mortalité

**Tableau 3. Performances des différents biomarqueurs inflammatoires en fonction de la mortalité.**

	IL6	PCT	CRPus	Ferritine	IL2R $\alpha$
AUC	0.911	0.90	0.77	0.79	0.696
Performance	Excellente	Excellente	Acceptable	Acceptable	Acceptable
Cut off	85pg/ml	0.27 ng/ml	116 mg/l	1091 ng/ml	1077 U/ml
Sensibilité	86%	82%	72%	68%	72%
Spécificité	85%	80%	60%	70%	67%
OR	35.12	17.1	-	-	-
IC 95%	8.86- 139.12	5.035- 58.13	-	-	-



**Figure 4. Courbes ROC des biomarqueurs inflammatoires en fonction de la mortalité.**

De ces résultats ci-dessus présentés, l'IL6 et la PCT ressortent comme les meilleurs marqueurs prédictifs de la mortalité avec des AUC  $\geq$  0.9.

Nous avons pu établir une valeur seuil de **85pg/ml** pour l'IL6 qui permet de prédire la mortalité avec une sensibilité et une spécificité  $\geq$ 85%. Le risque de mortalité est **35 fois** supérieur chez les patients ayant un taux plasmatique d'IL6 supérieur à cette valeur, par rapport aux patients ayant un taux plus faible.

En ce qui concerne la PCT, la valeur seuil assurant une sensibilité et une spécificité  $\geq$ 80% est fixée à **0.27 ng/ml**, l'OR calculé en fonction de ce seuil indique que le risque de mortalité chez les patients qui ont un taux supérieur ou égal à cette valeur est **17 fois** plus élevé par rapport aux patients ayant un taux plus faible.

## Discussion

La réponse inflammatoire joue un rôle central dans le COVID-19. Les preuves s'accumulent pour suggérer que la tempête cytokinique est impliquée dans la progression vers les formes les plus graves de la maladie. Cette réponse hyperinflammatoire incontrôlée entraînerait un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pouvant mener à une défaillance multi-organes et au décès. Plusieurs équipes rapportent que le taux sanguin des différents marqueurs inflammatoires tels que l'IL6, la PCT, la ferritine et la CRP augmente considérablement dans les formes sévères de COVID-19. L'élévation de ces marqueurs est proportionnelle à la gravité et semble être associée à un pronostic sombre(4-7).

Dans notre étude les taux plasmatiques des cinq biomarqueurs inflammatoires dosés étaient significativement plus élevés chez les patients ayant développé une forme sévère de la maladie, par rapport au groupe des patients présentant une forme non sévère ( $P \leq 0.0001$ ). La différence est plus marquée pour l'IL6, la PCT et la CRP. Ces résultats rejoignent l'hypothèse de l'orage cytokinique(2).

L'IL6, cytokine proinflammatoire et pléiotropique, semble être le principal biomarqueur de cette phase d'hyperinflammation. En effet notre travail a montré que c'est un excellent marqueur qui permet de prédire l'évolution vers une forme sévère avec un cut off proposé de **48** pg/ml assurant une sensibilité et une spécificité de 80% et 85% respectivement. Nos résultats corroborent les études analogues de littérature(8-10). Cependant notre seuil se trouve légèrement supérieur aux seuils de sévérité proposés par d'autres auteurs: **32** pg/ml et **24** pg/ml respectivement (8,9).

De plus un cut off de **85** pg/ml est retrouvé pour identifier les patients à haut risque d'évolution vers le décès (OR=35), avec une excellente sensibilité et spécificité ( $\geq 85\%$ ). Ce seuil se rapproche de celui de **80** pg/ml proposé par l'étude allemande de T.Herold et al qui prédit avec grande précision la nécessité de recours à la ventilation mécanique(11). Un seuil de **100** pg/ml, légèrement plus élevé que le nôtre, a été proposé par l'étude chinoise de Jing Gong et al, ce taux signifierait l'évolution vers une forme critique(12).

la PCT est une glycoprotéine, prohormone et précurseur de la calcitonine, dont les taux sériques sont habituellement très faibles voire indétectables. Elle augmente considérablement dans les infections bactériennes par rapport aux infections virales où son élévation est faible, ce qui fait d'elle un marqueur de diagnostic

différentiel entre une infection bactérienne ou virale(13).

Dans notre échantillon, une PCT  $\geq 0.16$  ng/ml prédit une forme sévère de la maladie avec une sensibilité et spécificité de 80% et 74% respectivement. De plus, ce marqueur montre une excellente performance pour désigner les patients évoluant vers le décès à partir d'une PCT  $\geq 0.27$  ng/ml (OR=17, se=82%, sp=80%).

Ces résultats suggèrent que la surinfection bactérienne, révélée par des PCT élevées, serait associée aux formes sévères et potentiellement fatales de COVID-19. Ceci rejoint ce que rapporte la bibliographie, cependant les seuils proposés sont variables selon les études allant de : **0.07** ng/ml à **0.5** ng/ml (8,14-16).

La CRP est une protéine de la phase aiguë et marqueur précoce de l'inflammation dont l'expression dépend de l'IL6. Son intérêt comme marqueur prédictif des formes sévères du COVID-19 a été clairement prouvé par plusieurs études (4,7,10,17). Les résultats obtenus dans notre étude concordent globalement avec ces données mentionnées. Néanmoins le seuil retrouvé dans notre série (**107** mg/l) est supérieur à ceux proposés par les études analogues : **20.42** mg/l (18), **41.4** mg/l (19) et **60** mg/l (17).

La ferritine, protéine de stockage du fer, est également une protéine de la réaction inflammatoire. Dans le contexte du COVID-19, l'hyperferritinémie pourrait être le reflet de l'hyperinflammation mais aussi d'un syndrome d'activation macrophagique d'origine virale (20). Plusieurs études y compris la nôtre ont pu démontrer l'intérêt pronostique de la ferritine. En effet l'augmentation de la ferritinémie est associée à la sévérité et à l'évolution péjorative des patients COVID-19(4,17,21).

Enfin, la chaîne  $\alpha$  de l'IL2R ou le CD25 soluble est un marqueur d'activation des lymphocytes T, son augmentation au niveau sérique est le reflet de perturbations reposant sur l'activation immunitaire. Son intérêt pronostique dans le contexte de l'infection au SARS-CoV-2 est prouvé par plusieurs études (12,17,21), mais il n'existe pas à l'heure actuelle des seuils de sévérité bien définis. Dans notre étude, l'IL2R $\alpha$  semble être le marqueur de pronostic le moins performant. Compte tenu de son coût élevé, nous recommandons de privilégier l'utilisation des autres marqueurs inflammatoires notamment l'IL6, la PCT et la CRP qui offrent un meilleur rapport qualité-prix.

## Conclusion

Notre étude a montré que l'IL6, la PCT et la CRP sont les marqueurs les plus performants pour prédire les formes sévères et potentiellement fatales de l'infection au SARS-CoV-2, dans le contexte d'hyperinflammation et de tempête cytokinique.

La définition des seuils de sévérité et de mortalité permet d'identifier précocement les patients à haut risque de développer une forme sévère de la maladie conduisant ainsi à une prise en charge rapide. De plus, cela permet de sélectionner les meilleurs candidats au traitement par les Immunosuppresseurs. Les options thérapeutiques comprennent les stéroïdes, les immunoglobulines intraveineuses, le blocage sélectif des cytokines et l'inhibition des JAK. Enfin, les niveaux de procalcitonine peuvent guider l'amorçage et l'arrêt des traitements antibiotiques.

Il serait intéressant de compléter ce travail par l'étude du profil cinétique de ces biomarqueurs inflammatoires notamment dans le traitement du COVID-19 et d'étudier les différentes corrélations avec les signes cliniques et les différentes phases de la maladie.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

## Références bibliographiques

- 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*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
- Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. mai 2020;27(5):1451-4.
- Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 1 avr 2020;10(2):102-8.
- Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. Utility of Ferritin, Procalcitonin, and C-reactive Protein in Severe Patients with 2019 Novel Coronavirus Disease. 2020.
- 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*. 28 mars 2020;395(10229):1054-62.
- Liu T, Zhang J, Yang Y, Zhang L, Ma H, Li Z, et al. The potential role of IL-6 in monitoring coronavirus disease 2019. 2020.
- Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on

- an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 3 mars 2020;
- Liu F, Li L, Xu M, Wu J, Luo D, Zhu Y, et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol*. 1 juin 2020;127:104370.
- Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. [cité 8 mai 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25770>
- Zhu Z, Cai T, Fan L, Lou K, Hua X, Huang Z, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis*. 1 juin 2020;95:332-9.
- Herold T, Jurinovic V, Arnreich C, Hellmuth JC, Bergwelt-Baildon M von, Klein M, et al. Level of IL-6 predicts respiratory failure in hospitalized symptomatic COVID-19 patients. *medRxiv*. 10 avr 2020;2020.04.01.20047381.
- Gong J, Xia S, Huang Y, Wang D, Zhao Y, Liu W, et al. Correlation Analysis Between Disease Severity and Inflammation-related Parameters in Patients with COVID-19 Pneumonia. 2020.
- Netgen. Procalcitonine : doser ou ne pas doser ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-N-402/Procalcitonine-doser-ou-ne-pas-doser>
- Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. juin 2020;505:190-1.
- Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
- Schuetz P, Bolliger R, Merker M, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(7):555-64.
- Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 1 mai 2020;130(5):2620-9.
- Tan C, Huang Y, Shi F, Tan K, Ma Q, Chen Y, et al. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* [Internet]. 13 avr 2020 [cité 8 mai 2020];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25871>
- 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 [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 mars [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.21.20040360>

20. 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. *Autoimmun Rev.* 1 juin 2020;19(6):102537.

21. 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.* 10 avr 2020;