



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2022

Thèse N° 329

# Atteintes hématologiques de COVID-19 : Expérience du laboratoire d'hématologie HMA de Marrakech

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 29/11/2022

PAR

**Mlle. Kaoutar SABIK**

Née le 10/07/1996 à Bzou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

COVID-19-Hémogramme-Ratios dérivés de l'hémogramme -D-dimères-Courbe ROC

JURY

**Mme. S. CHELLAK**

Professeur de Biochimie-chimie

PRESIDENT

**Mr. M.CHAKOUR**

Professeur d'Hématologie Biologique

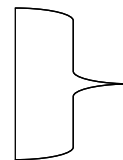
RAPPORTEUR

**Mr. M.AIT AMEUR**

Professeur d'Hématologie Biologique

**Mr. H.QACIF**

Professeur de Médecine Interne



JUGES



رَبِيعُ الْأَوَّلِ

الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ  
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ ﴿١٩﴾

{سورة التمل: ١٩} @HAJARALALFI



## **Serment d'Hippocrate**

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

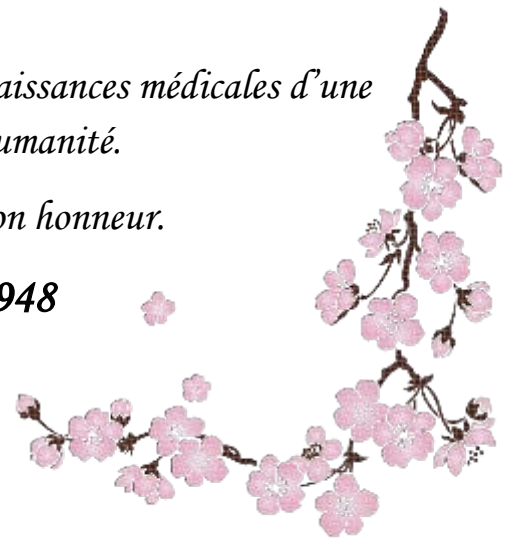
*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

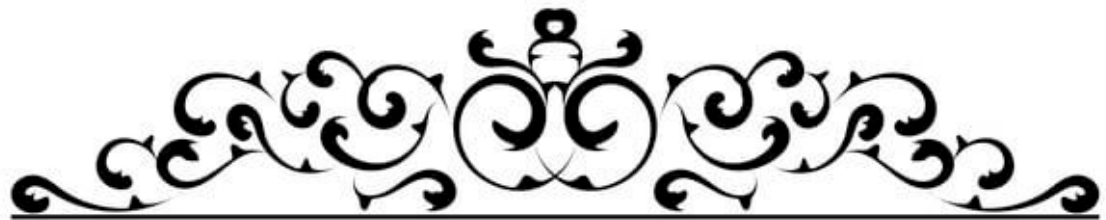
*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





---

*LISTE DES PROFESSEURS*

---



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

**ADMINISTRARATION**

Doyen

: Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux affaires pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Vice doyen chargé de la Pharmacie

: Pr. Said ZOUHAIR

Secrétaire Général

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie	ELOMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUSSAIR Nissrine	Génétique	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	GHOUNDALE Omar	Urologie
AISSAOUI Younes	Anésthésie-réanimation	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT SAB Imane	Pédiatrie	JALAL Hicham	Radiologie
ALJ Soumaya	Radiologie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AMAL Said	Dermatologie	KHALLOUKI Mohammed	Anésthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidemiologie clinique	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo-phtisiologie	KISSANI Najib	Neurologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRATI Khadija	Gastro-entérologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie-virologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et prénom	Spécialité
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie-obstétrique	LOUHAB Nissrine	Neurologie
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie générale
BELKHOUE Ahlam	Rhumatologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato-orthopédie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie générale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENHIMA Mohamed Amine	Traumato-orthopédie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie- réanimation
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo-phtisiologie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo-phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljali	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie-obstétrique	MSOUGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie-chimie	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-vasculaire	NARJIS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUE Aïcha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BSISS Mohammed Aziz	Biophysique	OUBAHA Sofia	Physiologie
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohammed	Hématologie	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Laila	Biochimie-chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Noureddine	Pédiatrie

Nom et prénom	Spécialité	Nom et prénom	Spécialité
DAHAMI Zakaria	Urologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino-laryngologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	ROCHDI Youssef	Oto-rhino-laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
ELAMRANI Moulay Driss	Anatomie	SAMLANI Zouhour	Gastro-entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SARF Ismail	Urologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie générale	SORAA Nabila	Microbiologie-virologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	TAZI Mohamed Illias	Hématologie clinique
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie-virologie
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie-réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammad	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques		

#### PROFESSEURS AGREGES

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDOU Abdessamad	Chirurgie Cardio-vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie-embryologie-cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo-phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie-réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ALJALIL Abdelfattah	Oto-rhino-laryngologie	MARGAD Omar	Traumato-orthopédie
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	MESSAOUDI Redouane	Ophtalmologie



ARSALANE Adil	Chirurgie thoracique	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELBACHIR Anass	Anatomie pathologique	NADER Youssef	Traumato-orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie-réanimation	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie réparatrice et plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	RHARRASSI Issam	Anatomie pathologique
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio- vasculaire	SEDDIKI Rachid	Anesthésie-réanimation
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie-virologie	SERGHINI Issam	Anesthésie-réanimation
EL MEZOUARI El Mostafa	Parasitologie-mycologie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ESSADI Ismail	Oncologie médicale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie-réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie thoracique
HAMMOUNE Nabil	Radiologie		

#### PROFESSEURS ASSISTANTS

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
AABBASSI Bouchra	Psychiatrie	EL JADI Hamza	Endocrinologie et maladies métaboliques
ABALLA Najoua	Chirurgie pédiatrique	EL-QADIRY Raby	Pédiatrie
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle	FASSI Fihri Mohamed jawad	Chirurgie générale
ABOUDOURIB Maryem	Dermatologie	FDIL Naima	Chimie de coordination bio- organique
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	FENANE Hicham	Chirurgie thoracique
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	GEBRATI Lhoucine	Chimie physique
AHBALA Tariq	Chirurgie générale	Hajhouji Farouk	Neurochirurgie
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	Hajji Fouad	Urologie
AKKA Rachid	Gastro-entérologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAZIME Raja	Immunologie
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	IDALENE Malika	Maladies infectieuses
AZAMI Mohamed Amine	Anatomie pathologique	KHALLIKANE Said	Anesthésie-réanimation
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	LACHHAB Zineb	Pharmacognosie
AZIZI Mounia	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	LAHMIMI Widad	Pédiatrie

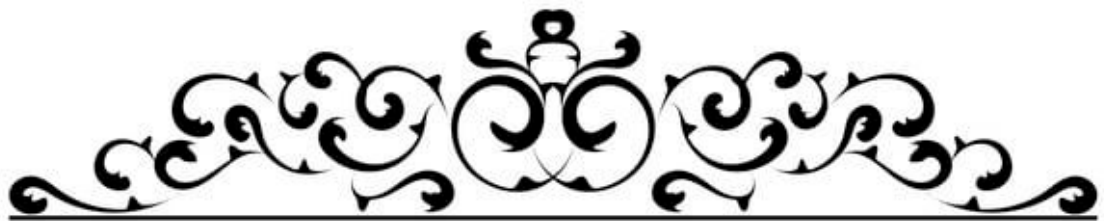


Nom et prénom	Spécialité	Nom et prénom	Spécialité
BABA Hicham	Chirurgie générale	LAMRANI HANCHI Asmae	Microbiologie- virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	JALLAL Hamid	Cardiologie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BELLASRI Salah	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BENAMEUR Yassir	Médecine nucléaire	MILOUDI Mouhcine	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	MOUGUI Ahmed	Rhumatologie
BENCHAFAI Ilias	Oto- rhino- laryngologie	MOULINE Souhail	Microbiologie-virologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	NASSIH Houda	Pédiatrie
BENYASS Youssef	Traumatologie- orthopédie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
BENZALIM Meriam	Radiologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
BOUHAMIDI Ahmed	Dermatologie	RAGGABI Amine	Neurologie
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	REBAHI Houssam	Anesthésie-réanimation
CHEGGOUR Mouna	Biochimie	RHEZALI Manal	Anesthésie-réanimation
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	ROUKHSI Redouane	Radiologie
CHETTATI Mariam	Néphrologie	SAHRAOUI Houssam Eddine	Anesthésie-réanimation
DAMI Abdallah	Médecine légale	SALLAHI Hicham	Traumatologie- orthopédie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	SAYAGH Sanae	Hématologie
DOUIREK Fouzia	Anesthésie réanimation	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
DOULHOUSNE Hassan	Radiologie	SBAL Asma	Informatique
EL-AKHIRI Mohammed	Oto- rhino- laryngologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL AMIRI Moulay Ahmed	Chimie de coordination bio-organique	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
ELATIQUI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	SLIOUI Badr	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	WARDA Karima	Microbiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	YAHYAOUI Hicham	Hématologie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	YANISSE Siham	Pharmacie galénique
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie-mycologie	ZIRAOUI Oualid	Chimie thérapeutique
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie	ZOUIA Btissam	Radiologie
EL KHAASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- vasculaire
ELOUARDI Youssef	Anesthésie-réanimation		

Liste Arrêtée Le 03/03/2022

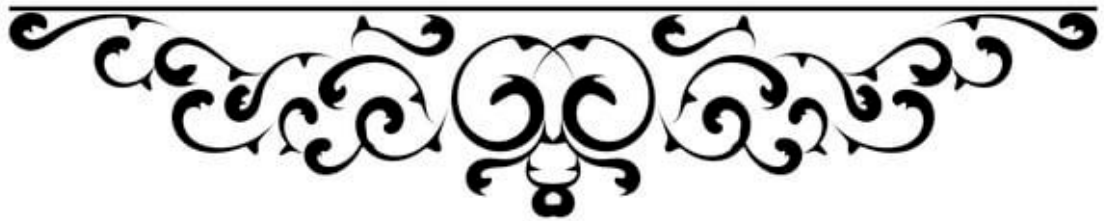
الله

Le tout puissant,  
Qui m'a inspirée  
Qui m'a guidée dans le bon chemin  
Je vous dois ce que je suis devenue  
Louanges et remerciements  
Pour votre clémence et miséricorde



---

*DÉDICACES*



Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie cette thèse.

### *A ma très chère mère Fatiha Dlimi*

*Maman, je ne trouverai jamais de mots pour t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et surtout pour ta présence dans les moments les plus difficiles. Tu es ma source inépuisable de tendresse, de patience et beaucoup de patience. Tu es la lumière qui jaillit dans mes jours et mes soirs. Puisse Dieu TOUT puissant, te préserver et t'accorder bonne santé et longévité afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois. Ce modeste travail paraît bien dérisoire pour traduire une reconnaissance infinie envers une mère aussi merveilleuse dont j'ai la fierté d'être la fille. Je t'aime très fort.*

### *A mon très cher père Mohamed Sabik*

*Aucun mot ne saurait exprimer l'amour inconditionnel que je vous porte, Ainsi que ma considération quant aux nombreux sacrifices que vous avez fait pour mon bien-être et mon instruction. Je prie Dieu, le tout puissant, de te protéger et de te procurer santé, bonheur et longue vie. Que ce travail puisse exprimer mon immense gratitude et ma reconnaissance éternelle.*

### *A ma très chère sœur Hind et son mari*

*Merci infiniment pour votre soutien et votre aide qui ont été pour moi une source de courage et de confiance. En témoignage de mon amour fraternel, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et qu'Allah, le tout puissant, vous protège et vous bénisse*

*A ma très chère sœur Soumia*

*Tu as été à mes côtés pendant toutes les étapes de ce travail, je t'en suis très reconnaissante. Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels, d'amour et d'attachement que j'éprouve à votre égard. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Puisse dieu vous protéger, garder et renforcer notre fraternité.*

*A ma très chère sœur Yasmine*

*Une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs. Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi. Puisse Allah te protéger, garder et renforcer notre fraternité. Je te souhaite tout le bonheur du monde.*

*A mes grands-mères*

*Je vous dédie cette thèse pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.*

*A la mémoire de mes grands-pères, ma tante Mina et mon oncle moulof  
Puisse Dieu vous avoir en sa sainte miséricorde et que ce travail soit une prière  
pour votre âme.*

*A mes tantes et oncles maternels et leurs conjoints*

*A mes tantes et oncles paternels et leurs conjoints A mes cousins et cousines*  
Je profite de la présente occasion pour vous remercier pour tout le soutien, la sympathie et l'amour que vous m'accordez. Que Dieu le tout puissant vous comble de santé, de bonheur et vous prouve une longue vie pleine de joie.

*A mes chères amies Soukaina Damiro, Fatima Mezgani, Maryame El Bakor, Zahra Noums, Fatimaezzahra Salym, Samira Sabri, Imane Sabiri, Fatima Baalla, Fatimaezzahra El Barnaki, Mounia Yassine, Maroua Rabbas, Hajar Abdenajeh, Hajar Naimi*

*En souvenir des moments heureux passés ensemble, avec mes vœux sincères de réussite, bonheur, santé et de prospérité.*

*À mes chères amies d'externat Fatimaezzahra Sakhi, Oumaima Rouija, Safwa Sabir, Nouama Riyad, Khawla Rhnimi, Ibtissam Quioch, Imane Qanoun, Hajar Sadik, Sanae Rahali, Nihad Ranib, oumaima Ouahman, Jihad Sarkadi, Naima Ousanba*

*A mon maitre : Monsieur Chakour Mohamed, professeur d'hématologie à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech*

*Je vous remercie infiniment pour votre aide très précieuse, pour votre disponibilité, pour votre gentillesse, ainsi pour vos efforts fournis. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde estime.*



*À notre maître et co-rapporteur de thèse professeur yahyaoui hicham  
Professeur assistant d'hématologie  
Hopital militaire avicenne de marrakech*

*Nous vous sommes extrêmement reconnaissants quant à votre contribution conséquente à la réalisation de ce travail. Vos encouragements et votre disponibilité ne peuvent que solliciter ma sincère reconnaissance.*

*Veillez trouver en cette thèse, cher Maître, l'humble témoignage de notre profonde gratitude et de notre haute considération.*

*À toute l'équipe du laboratoire d'Hématologie de l'Hôpital Militaire de Marrakech en particulier à Dr. Salma Rouhi.*

*À la mémoire de toutes les victimes de COVID-19 ;*

*à mes patients*

*À mes anciens enseignants de : l'école primaire, du collège et du lycée.*

*A mes chers professeurs de la faculté de Médecine et de pharmacie de Marrakech UCA*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail*

*À tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer*

*À toutes les personnes qui font ou feront partie de  
ma vie.*

*Que ALLAH vous bénisse et vous comble.*



*REMERCIEMENTS*



À notre maître et Présidente de thèse Professeur CHELLAK Saliha

Professeur de l'enseignement supérieur de Biochimie-chimie

Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*Je vous remercie vivement pour le privilège et l'honneur que vous me faites en acceptant de présider mon jury de thèse.*

*Nous vous remercions de votre enseignement et nous vous sommes très reconnaissants de bien vouloir porter intérêt à ce travail.*

*Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence.*

*Veillez trouver dans ce travail chère maitre, l'expression de ma gratitude, ma reconnaissance et mon grand respect.*

À notre maître et rapporteur de thèse Professeur CHAKOUR Mohamed

Professeur de l'enseignement supérieur d'Hématologie Biologique

Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement et j'étais très touchée par l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de me confier ce travail.*

*Je vous remercie de votre patience, de vos encouragements et de vos précieux conseils. Vous m'avez ébloui par votre sympathie, votre sérieux, votre modestie, votre honnêteté*

*et toutes vos qualités humaines. Je vous remercie infiniment, cher maître, pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps précieux et de m'avoir guidé avec rigueur et bienveillance. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de mon estime et de mon profond respect.*

À notre maître et juge de thèse Professeur AIT AMEUR Mustapha  
Professeur de l'enseignement supérieur d'hématologie Biologique  
Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

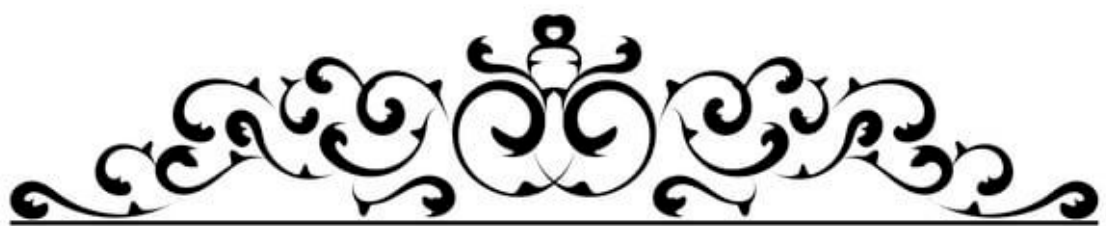
*Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de faire part de cet honorable jury et nous vous remercions de la confiance que vous avez bien voulu nous accorder.*

*Votre présence constitue pour nous un grand honneur.*

*Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre reconnaissance.*

À notre maître et juge de thèse Professeur QACIF Hassan  
Professeur de l'enseignement supérieur de Médecine interne  
Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir parmi nos membres de jury. En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur. Veuillez trouver, cher maître, dans ce travail, l'expression de notre profond respect et notre reconnaissance.*



*Liste des figures*

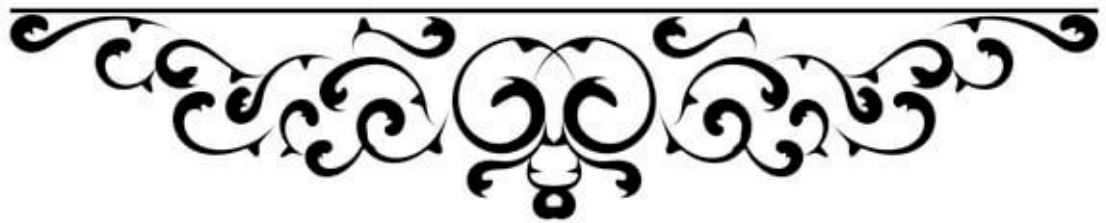


Figure 1 : Automate sysmex xt-4000i utilisé pour effectuer la NFS dans le laboratoire d'hématologie HMA

Figure 2 : Automate sysmex cs-2000i utilisé pour effectuer le bilan d'hémostase dans le laboratoire d'hématologie HMA

Figure 3 : Répartition des patients en fonction du sexe

Figure 4 : Répartition des patients en fonction de la sévérité de la COVID-19

Figure 5 : Répartition des anomalies leucocytaires chez les patients présentant une COVID-19 sévère

Figure 6 : Répartition des anomalies leucocytaires chez les patients présentant une COVID-19 non sévère

Figure 7 : Types d'anémie en fonction de la sévérité de la COVID-19

Figure 8 : Répartition des anomalies d'hématocrite en fonction de la sévérité de la COVID-19

Figure 9 : Répartition des anomalies plaquettaires en fonction de la sévérité de la COVID-19

Figure 10 : Répartition des anomalies du temps de quick en fonction de la sévérité de la COVID-19

Figure 11 : Répartition des anomalies du TCA en fonction de la sévérité de la COVID-19

Figure 12 : Répartition des anomalies du fibrinogène en fonction de la sévérité de la COVID-19

Figure 13 : Répartition des anomalies des D-dimères en fonction de la sévérité de la COVID-19

Figure 14 : Courbe ROC utilisée pour distinguer les patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère

Figure 15 : Courbe ROC utilisée pour distinguer les patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère

Figure 16 : Courbe ROC utilisée pour distinguer les patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère

Figure 17 : Représentation schématique de la structure d'un coronavirus

Figure 18 : Ensemble du processus de replication virale dans la cellule

Figure 19 : Cas de COVID-19 pour 100 000 habitants notifiés par pays, territoires et zones, 10-16 octobre 2022

Figure 20 : Courbe d'évolution du nombre des nouveaux cas COVID-19 au maroc

Figure 21 : Mécanisme éventuel de la coagulopathie lors de l'infection par le SARS-CoV-2

Figure 22 : Prélèvement nasopharyngé

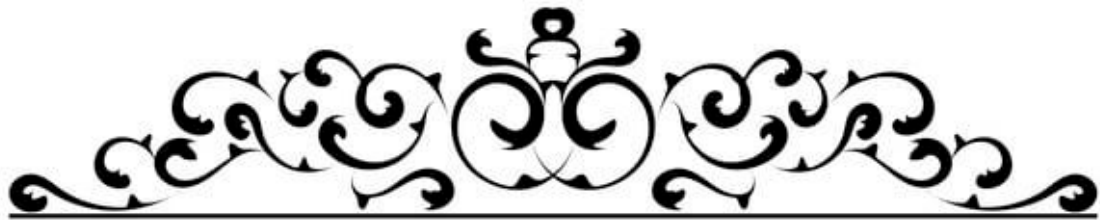
Figure 23 : Image scannographique montrant des plages de condensation bilatérales avec verre dépoli, dans un contexte de COVID-19

Figure 24 : Illustration des 5 mesures barrières contre la COVID-19

Figure 25 : Lymphocytes réactifs présentant un cytoplasme bleu pâle abondant juxtaposant les globules rouges adjacents

Figure 26 : Lymphocytes réactifs lymphoplasmacytoides





*Liste des tableaux*

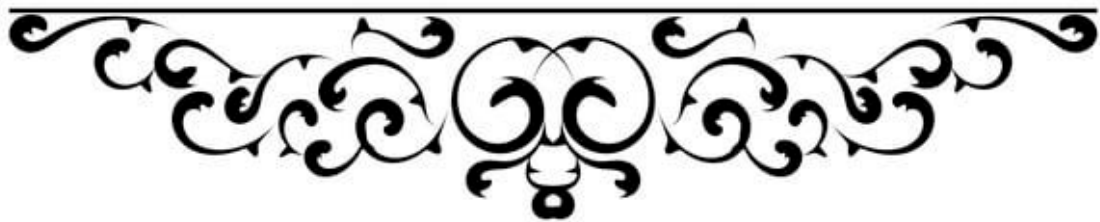


Tableau I : Phase pré-analytique d'hémogramme

Tableau II : Phase pré-analytique en hémostase

Tableau III : Age moyen en fonction du sexe et de la sévérité de la COVID-19

Tableau IV : Répartition des patients en fonction des anomalies des globules blancs

Tableau V : Distribution des patients en fonction des différents types de leucocytose

Tableau VI : Distribution des patients en fonction des différents types de cytopénies

Tableau VII : Répartition des anomalies de la lignée érythrocytaire chez nos patients

Tableau VIII : Répartition des anomalies de l'hémoglobine en fonction de la sévérité de la COVID-19

Tableau IX : Répartition des patients en fonction des anomalies plaquettaires

Tableau X : Répartition des patients en fonction des anomalies du TQ

Tableau XI : Répartition des anomalies du TQ en fonction de la sévérité de la COVID-19

Tableau XII : Répartition des patients en fonction des anomalies du TCA

Tableau XIII : Répartition des anomalies du TCA en fonction de la sévérité de la COVID-19

Tableau XIV : Répartition des patients selon les anomalies de fibrinogène

Tableau XV : Répartition des anomalies du fibrinogène en fonction de la sévérité de la COVID-19

Tableau XVI : Répartition des patients selon les anomalies des D-dimères

Tableau XVII : Répartition des anomalies des D-dimères en fonction de la sévérité de COVID-19

Tableau XVIII : Tableau récapitulatif des anomalies hématologiques

Tableau XIX : Tableau récapitulatif des moyennes et ou médiane des variables de l'étude

Tableau XX : Aires sous les courbes des paramètres étudiés

Tableau XXI : Différentes études rétrospectives a propos du sexe et de l'age comme étant des facteurs de risques de sévérite chez les patients COVID-19

Tableau XXII : Comparaison de notre étude avec d'autres études réalisées au sujet des patients ayant la COVID-19 et la lymphopénie

Tableau XXIII : Comparaison de notre étude avec d'autres études réalisées au sujet des patients COVID-19 présentant une thrombopénie

Tableau XXIV : Seuils PLR prédictifs de la sévérite de COVID-19

Tableau XXV : Seuils NLR prédictifs de la sévérite de COVID-19

Tableau XXVI : Tableau comparatif des moyennes du dNLR et leurs seuils prédictifs de sévérite

Tableau XXVII : Tableau comparatif des moyennes du MLR et leurs seuils prédictifs de sévérité

Tableau XXVIII : Tableau comparatif des moyennes du TQ

Tableau XXIX : Tableau comparatif des moyennes du TCA

Tableau XXX : Tableau comparatif des moyennes du fibrinogène

Tableau XXXI : Tableau comparatifs des moyennes des D-dimères

Tableau XXXII : Tableau comparatif des moyennes et ou médianes des differentes études



---

*Liste des abréviations*

---



## Liste des abréviations

<b>ACE2</b>	: Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
<b>ADN</b>	: Acide déoxyribonucléique
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ARNt</b>	: Acide ribonucléique de transfert
<b>AUC</b>	: Area under the curve
<b>CCMH</b>	: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
<b>CD4</b>	: Cluster of différenciation 4
<b>CD8</b>	: Cluster of différenciation 8
<b>CIVD</b>	: Coagulopathie intravasculaire disséminée
<b>COVID-19</b>	: Coronavirus Disease 2019
<b>CRP</b>	: Protéine C-réactive
<b>CPA</b>	: Cellules présentatrice d'antigènes
<b>dNLR</b>	: Dérivé Neutrophile Lymphocyte ratio
<b>FIO2</b>	: Fraction inspirée en oxygène
<b>FR</b>	: Fréquence respiratoire
<b>Hb</b>	: Hémoglobine
<b>HIFs</b>	: Facteur inductible par l'hypoxie
<b>HMA</b>	: Hôpital Militaire Avicenne
<b>Ht</b>	: Hématocrite
<b>IDM</b>	: Infarctus du myocarde
<b>IgA</b>	: Immunoglobuline A
<b>IgG</b>	: Immunoglobuline G
<b>IgM</b>	: Immunoglobuline M

<b>IL-1</b>	: Interleukine 1
<b>IL-6</b>	: Interleukine 6
<b>LBA</b>	: Lavage broncho alvéolaire
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase
<b>M</b>	: Protéine de membrane
<b>MERS-CoV</b>	: Middle East respiratory Syndrome coronavirus
<b>MGG</b>	: May- Grünwald Giemsa
<b>MTEV</b>	: Maladie thromboembolique veineuse
<b>N</b>	: Protéine de la nucléocapside
<b>NET</b>	: Neutrophil Extracellular Traps
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine
<b>NLR</b>	: Neutrophile Lymphocyte ratio
<b>OMS</b>	: Organisation mondiale de la santé
<b>PAI1</b>	: Inhibiteur de l'activateur du plasminogène
<b>PEEP</b>	: Pression télé- expiratoire positive
<b>PLR</b>	: Plaquette Lymphocyte ratio
<b>PNB</b>	: Polynucléaires basophiles
<b>PNE</b>	: Polynucléaires éosinophiles
<b>PNN</b>	: Polynucléaires neutrophiles
<b>ROC</b>	: Receiver Operating Characteristic Curve
<b>RT-PCR</b>	: Reverse Transcription-Polymerase chain reaction
<b>S</b>	: Protéine de surface « Spike »
<b>SARS-COV</b>	: Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2
<b>SDRA</b>	: Syndrome de détresse respiratoire aigue
<b>SpaO2</b>	: Saturation pulsée en oxygène

**SRA** : Système rénine–angiotensine

**TCA** : Temps de céphaline avec activateur

**TCMH** : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

**TDM** : Tomodensitométrie

**TMPRSS2** : Serine protéase transmembranaire 2

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

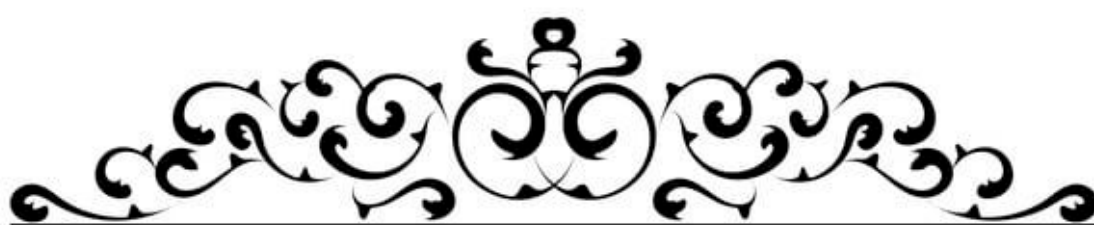
**TQ** : Temps de Quick

**USI** : Unité de soins intensifs

**USPPI** : Urgence de santé publique de portée internationale

**VGM** : Volume globulaire moyen





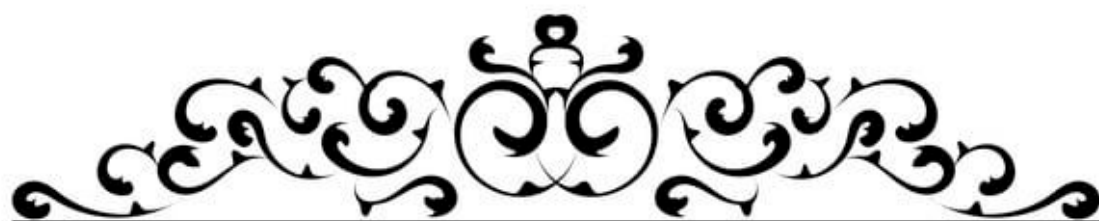
---

*Plan*

---



<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>4</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>12</b>
<b>I. Données épidémiologiques</b> .....	<b>13</b>
1. Sexe.....	13
2. Age.....	13
<b>II.Sévérité de la maladie</b> .....	<b>14</b>
<b>III. Atteintes hématologiques</b> .....	<b>15</b>
A. Hémogramme.....	15
B. Ratios dérivés de l'hémogramme.....	23
C. Anomalies de l'hémostase.....	23
<b>IV. Etude de la spécificité et de la sensibilité des paramètres étudiés</b> .....	<b>31</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>34</b>
<b>Généralités</b> .....	<b>35</b>
<b>I. Epidémiologie</b> .....	<b>35</b>
<b>II. Physiopathologie</b> .....	<b>41</b>
<b>III. Diagnostic</b> .....	<b>48</b>
A. Manifestations cliniques de COVID-19.....	48
B. Exploration biologique.....	48
C. Radiologie.....	52
<b>IV. Prise en charge thérapeutique</b> .....	<b>54</b>
<b>V. Prévention</b> .....	<b>57</b>
<b>DISCUSSION DE NOS RESULTATS</b> .....	<b>60</b>
<b>I. Données épidémiologiques</b> .....	<b>60</b>
1. Sexe.....	60
2. Age.....	61
<b>II.Sévérité de la maladie</b> .....	<b>62</b>
<b>III. Atteintes hématologiques</b> .....	<b>63</b>
A. Modification de l'hémogramme au cours de COVID-19.....	63
B. Ratios dérivés de l'hémogramme.....	76
C. Anomalies de l'hémostase.....	80
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>87</b>
<b>RESUMES</b> .....	<b>90</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>96</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>99</b>



## *Introduction*



Depuis le mois de décembre 2019, l'émergence d'une nouvelle souche de coronavirus appelée coronavirus SARS-CoV-2, hautement pathogène, a été identifiée comme agent responsable d'une nouvelle maladie respiratoire : la COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) [1].

Apparue d'abord à Wuhan dans la province chinoise du Hubei, cette souche s'est ensuite répandue dans le reste du monde dans les mois qui ont suivi. Le 11 mars 2020, l'OMS qualifie la situation de véritable pandémie, dès lors le confinement est adopté partout [2].

Après le SARS-CoV-1 en 2002 en Chine, puis le Middle east respiratory Syndrome (MERS-CoV) en 2012 dans la péninsule arabique, responsables de syndromes de détresse respiratoire souvent mortels, il s'agit de la troisième menace sanitaire mondiale liée à un coronavirus en moins de vingt ans [3].

La COVID-19 est considérée comme une urgence de santé publique à portée internationale.

A la réalisation de ce travail, cette crise sanitaire a déjà semé plus de 6,5 millions de morts dans le monde. Ce bilan de décès ne cesse de s'alourdir avec l'apparition de nouveaux variants et mutants et malgré une campagne vaccinale prometteuse, démarrée depuis le début de 2021[4].

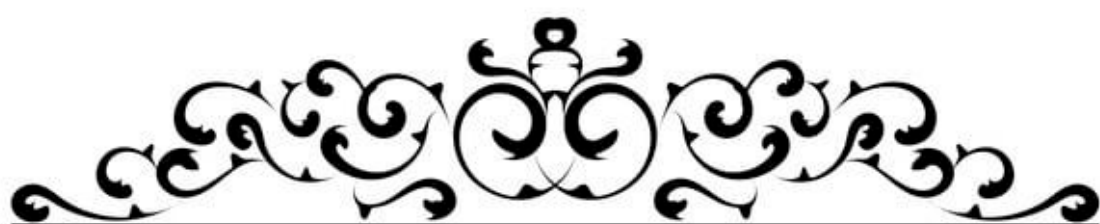
Si les symptômes peuvent aller d'un simple syndrome grippal classique fait de toux, de fièvre ou d'arthralgies, ils peuvent être atypiques et traduire l'atteinte de tous les systèmes. A titre d'exemple, certains patients peuvent présenter une atteinte respiratoire modérée ou sévère, allant d'une pneumonie à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Une oxygénothérapie à haut débit ou une assistance respiratoire est alors nécessaire pour améliorer le pronostic vital.

A cela, s'ajoute un bilan biologique perturbé, traduisant une réponse inflammatoire excessive, qualifiée de véritable orage cytokinique. Cet orage est la conséquence d'une réponse immunitaire innée et adaptative déséquilibrée, responsable des lésions tissulaires irréversibles menant à une défaillance multiviscérale [5].

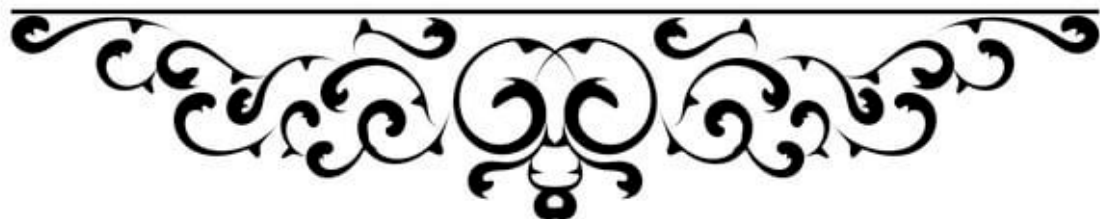
En plus de la clinique, les marqueurs biologiques et notamment hématologiques reflètent la réponse inflammatoire excessive mais aussi le statut immunitaire de l'hôte. Ils sont utilisés afin de guider la thérapie mais aussi pour prédire la gravité de la pneumonie à COVID-19 [6].

Parmi ces marqueurs, on trouve : Les leucocytes (neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes et monocytes), le taux d'hémoglobine, les plaquettes, les ratios NLR (Neutrophile Lymphocyte ratio), dNLR (dérivé-Neutrophile lymphocyte ratio), PLR (Plaquette Lymphocyte ratio) et LMR (Lymphocytes Monocytes ratio) et enfin le bilan d'hémostase.

L'objectif de notre étude est d'analyser l'ensemble de ces paramètres hématologiques et de déterminer les plus sensibles et spécifiques pour prédire la sévérité de la maladie COVID-19.



*Patients et méthodes*



## **I. Patients**

Notre étude a regroupé 218 cas infectés par le virus SARS-CoV2, diagnostiqués par RT-PCR sur prélèvements nasopharyngés. Nous avons divisé notre échantillon en deux populations distinctes : l'une ayant présenté un tableau sévère à savoir 82 cas et une autre ayant présenté un tableau non sévère soit 136 cas.

Les critères de sévérité ont été définis comme suit :

- Détresse respiratoire, FR  $\geq$  30 fois/min
- Saturation en oxygène SaO<sub>2</sub>  $\leq$  93% à l'état de repos
- PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>  $\leq$  300mmHg

Les critères de non sévérité quant à eux comprennent les symptômes comme la fièvre, la toux sèche, l'asthénie, l'anosmie ou l'agueusie sans retentissement hémodynamique.

### **1. Critères d'inclusion**

Notre étude a concerné les patients atteints de la pneumopathie infectieuse de COVID-19, confirmée par PCR ; ayant consulté à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech (HMA).

### **2. Critères d'exclusion**

Patients ayant une pneumopathie avec PCR négative

## **II. Méthodes**

### **1. Type et durée de l'étude**

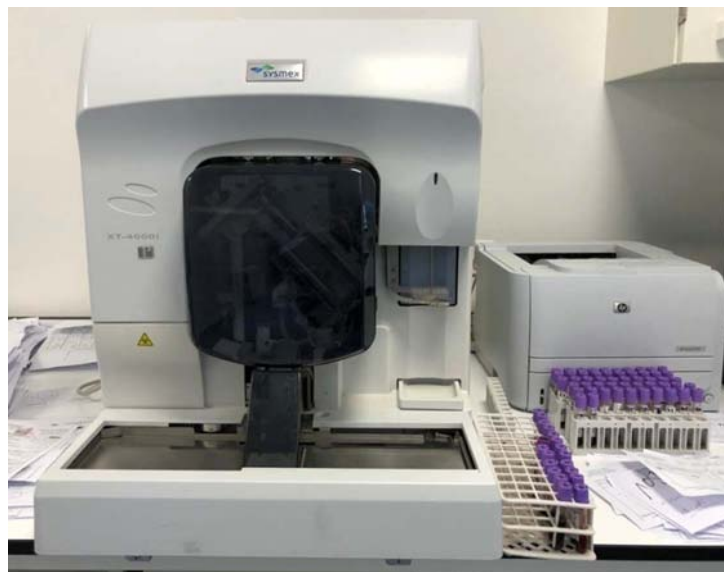
Nous avons mené une étude descriptive, observationnelle à recueil rétrospectif étalée sur une période de 6 mois d'avril à octobre 2020

### **2. Lieu de l'étude**

Au sein des laboratoires d'analyses médicales de l'HMA-Marrakech se trouve le laboratoire d'hématologie qui se compose de trois unités : Cytologie, hémostase et biologie moléculaire. La paillasse de cytologie est équipée de trois automates (Sysmex XT-4000i, Sysmex XT-1800i et Sysmex XS-1000i), celle de l'hémostase équipée de trois automates



(Sysmex CS- 2000 i et deux Sysmex CA-600) et d'une centrifugeuse alors que la paillasse de biologie moléculaire est équipée d'un analyseur Cepheid|GeneXpert®.



**Figure 1: Automate Sysmex XT-4000i utilisé pour effectuer la NFS dans le laboratoire d'hématologie HMA**



**Figure 2: Automate Sysmex CS-2000i utilisé pour effectuer le bilan d'hémostase dans le laboratoire d'hématologie HMA**

Le personnel se compose d'un professeur d'enseignement supérieur (chef de Service), un professeur assistant, une équipe de médecins résidents en formation et une équipe de techniciens.

L'activité démarre à 8 heures du matin. Les techniciens procèdent à la réception, la vérification du respect de la phase pré-analytique et à la centrifugation des prélèvements. Avant la réalisation des tests, un contrôle de qualité interne est obligatoire pour assurer une bonne fiabilité des résultats.

Notre étude s'est déroulée au niveau des deux unités de cytologie et d'hémostase recevant les tubes provenant des différents services médicaux, chirurgicaux et d'urgences.

### **3. Recueil des données**

Le recueil des données biologiques s'est fait à partir, d'une base de données informatique du laboratoire d'hématologie.

Toutes les données ont été exploitées grâce à une fiche d'exploitation (Annexe 1) précisant les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de chaque patient, tout en se focalisant sur les données de la numération formule sanguine et d'hémostase.

#### **4. Moyens diagnostiques au laboratoire d'hématologie**

##### **4.1. Hémogramme**

###### **a. Phase pré-analytique**

Les étapes de la phase pré-analytique ont été respectées. Les prélèvements étaient réalisés comme décrit dans le tableau suivant :

**Tableau I : Phase pré-analytique d'hémogramme [7, 8]**

<b>Mésures de sécurité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Emballage secondaire des tubes</li> <li>• Echantillons clairement identifié ; marquage COVID-19</li> <li>• Port de masque</li> <li>• Port de gants</li> <li>• Désinfectant approprié</li> </ul>
<b>Tube</b>	EDTA en verre siliconé
<b>Site</b>	Veineux au niveau du pli du coude (opposé à la perfusion)
<b>Place du tube</b>	Parmi les derniers tubes
<b>Aiguille</b>	Diamètre adapté chez l'adulte que chez l'enfant
<b>Garrot</b>	Doit être maintenu moins d'une minute le moins serré possible et retiré dès que le sang efflue le tube
<b>Remplissage du tube</b>	Jusqu'au niveau du remplissage indiqué (volume d'air doit représenter au moins 20% du volume du tube)
<b>Température de transport</b>	Température ambiante (18-25°C)
<b>Délai avant l'analyse</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NFS : 8h</li> <li>• Frottis : 8h</li> <li>• Réticulocytes : 8h</li> </ul>
<b>Homogénéisation</b>	Immédiate par retournements successifs lents (10 fois)
<b>Température de conservation</b>	Température ambiante (18-25°C)
<b>Frottis sanguin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Identification des lames</li> <li>• Étalement dans les 6 h</li> <li>• Séchage : air libre</li> <li>• Coloration MGG</li> </ul>

**b. Phase analytique :**

Les automates de cytologie utilisent à la fois la variation d'impédance, plus précise pour les hématies et la cytométrie de flux, plus précise pour les leucocytes, et en fonction de

l'espèce, la variation d'impédance ou la cytométrie pour les plaquettes en fonction de leurs caractéristiques spécifiques.

Les automates de cytologie utilisent une technologie de fluoro-cytométrie en flux. Cette technologie analyse non seulement la teneur en ARN/ADN, mais aussi la taille des cellules et leur structure interne en vue de délivrer des résultats précis. Le marquage spécifique au fluorochrome permet de réduire les vitesses d'analyse et le temps d'exécution.

Les automates de cytologie combinent l'analyse quantitative et qualitative des réticulocytes et délivre ainsi une image globale du statut érythropoïétique. Ils proposent en option une numération quantitative précise des granulocytes immatures au lieu d'un simple système d'alarmes.

Le système de contrôle de qualité interne a permis à l'aide des sangs de contrôle valides de s'assurer de l'exactitude des résultats obtenus. La procédure analytique a été validée et approuvée.

**c. Phase post-analytique**

Après impression, le bilan est validé par le biologiste après confrontation des données cliniques et thérapeutiques avec les données biologiques et mis à la disposition des prescripteurs.

**4.2. Bilan d'hémostase**

**a. Phase pré-analytique**

Les étapes de la phase pré-analytique ont été respectées. Les prélèvements étaient réalisés comme décrit dans le tableau suivant :

**Tableau II : Phase pré-analytique en hémostase [9]**

Tube	Citraté en verre siliconé
Aiguille	Diamètre adapté chez l'adulte que chez l'enfant.
Remplissage du tube	Doit respecter la formule 1 volume anticoagulant/ 9 sang.
Garrot	Doit être maintenu moins d'une minute le moins serré possible et retiré dès que le sang efflue le tube
Site du prélèvement	Plis du coude
Position du tube	2e position après tube de purge
Température	Entre 18 et 22 °c
Homogénéisation	Immédiate par retournements lents (5 à 10 fois)
Délai avant exécution	Le plus tôt possible sans dépasser 4 heures
Centrifugation	2000 - 2500 g pendant 10 min
Température de centrifugation	Entre 15 et 25°c

**b. Phase analytique**

Les automates d'hémostase réalisent les tests chromométriques, chromogéniques et immunologiques, en se basant sur le principe d'analyse néphélométrie – photo optique.

Les automates utilisent simultanément la technologie multi-longueurs d'ondes et la vérification pré analytique, afin d'aider l'utilisateur dans l'identification et la gestion des échantillons potentiellement problématiques avant l'analyse.

Les automates analysent simultanément plusieurs paramètres avec une cadence maximale de 180 tests/ heure.

Tous les protocoles des tests peuvent être programmés sur les automates permettant d'avoir une grande flexibilité, répondant aux besoins analytiques du laboratoire.

Les automates vérifient le remplissage des tubes et les éventuelles imprécisions dues à des prélèvements inappropriés, ré-analysent automatiquement les échantillons et réalisent les tests reflexes.

Le système de contrôle de qualité interne a permis à l'aide des plasmas de contrôle valides de s'assurer de l'exactitude des résultats obtenus. La procédure analytique a été validée et approuvée.

**c. Phase post-analytique**

Après impression, le bilan est validé par le biologiste après confrontation des données cliniques et thérapeutiques avec les données biologiques et mis à la disposition des prescripteurs.

## **5. Analyse statistique des données**

Le recueil des données a été effectué manuellement sur tableaux Excel.

La saisie et l'analyse statistique ont été effectuées conjointement à l'aide du logiciel SPSS statistics (25.0) et le programme Excel 2010.

Les résultats sont exprimés en pourcentage et en moyenne et écart type et ou médianes.

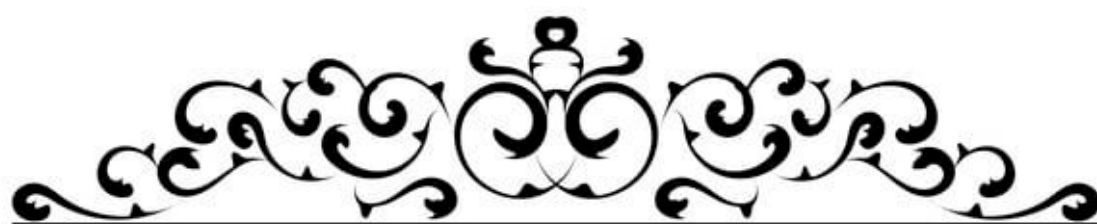
Nous avons utilisé les moyennes et ou médiane pour exprimer les variables continues et les pourcentages pour celles catégoriques.

Le test T de Student a été utilisé pour comparer entre les moyennes.

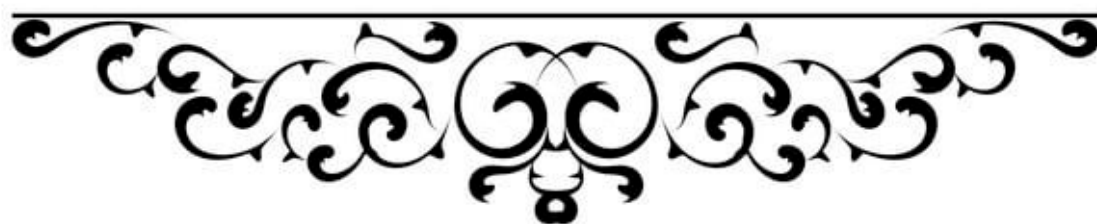
Une valeur de p-value < 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

## **III. Considération éthique**

L'impératif du consentement éclairé a été levé compte tenu du caractère anonyme, rétrospectif et observationnel de cette étude.



*RESULTATS*

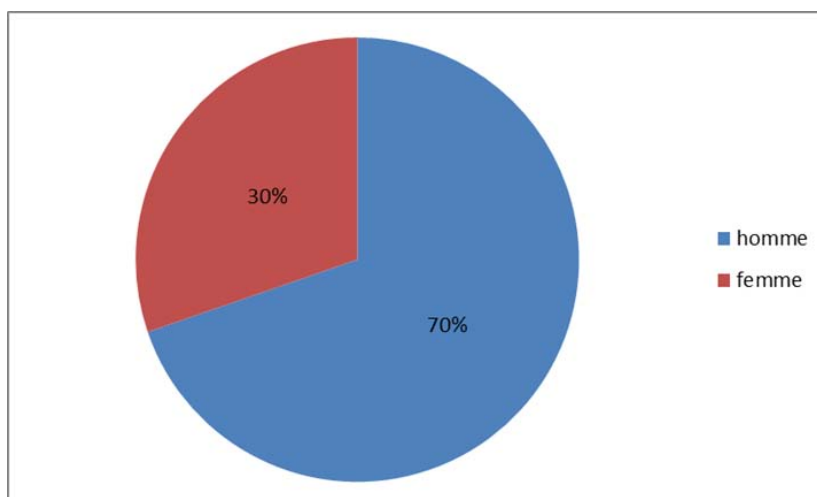




## I. Données épidémiologiques

### 1. Sexe

Sur les 218 patients étudiés, les patients de sexe masculin étaient majoritaires avec 152 patients, et les patients de sexe féminin étaient minoritaires avec 66 patientes. Soit un sexe ratio de (H/F) 2,3 (Figure3).



**Figure 3 : Répartition des patients en fonction du sexe**

Pour les 152 cas de sexe masculin, 52 cas ont présenté une COVID-19 sévères et 100 cas ont eu une COVID-19 non sévère.

Pour les 66 cas de sexe féminin, 30 cas avaient un tableau de COVID-19 sévère et 36 ont eu une COVID-19 non sévère.

Dans notre étude le sexe n'était pas corrélé à la sévérité de COVID-19 ( $p=0,635$ ).

### 2. Age

L'âge moyen de nos patients était de 45 ans avec un écart type de de 12.43 ( $45 \pm 12.43$ ), les extrêmes étaient de 15ans à 72ans.

Pour les cas sévères, tout sexe confondu, l'âge moyen était de 65,21ans avec un écart type de 5,7 ( $65,21 \pm 5,71$ ).

Pour les cas non sévères, tout sexe confondu, l'âge moyen était de 49.13 avec un écart type de 7,81 (49,13  $\pm$  7.81).

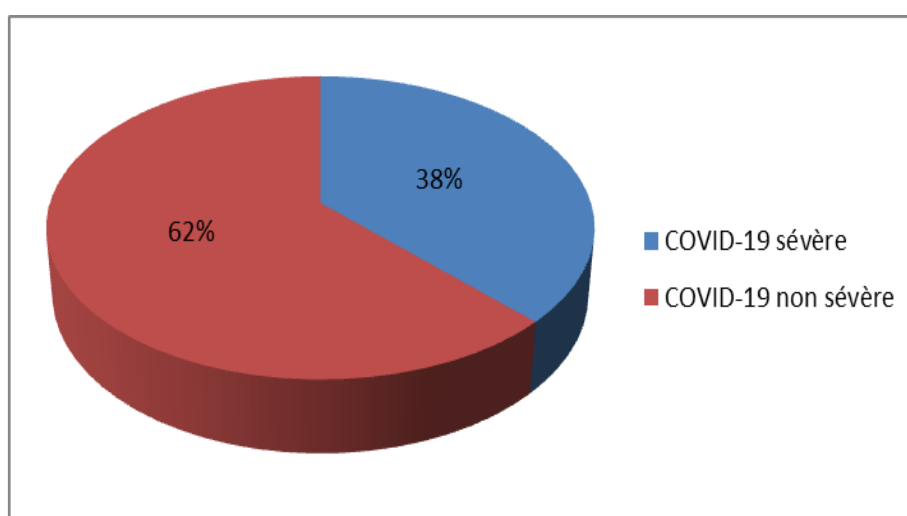
L'âge moyen des patients atteints de COVID-19 sévère était significativement supérieur à celui des patients non sévères (65,21  $\pm$  5,71 versus 49,13  $\pm$  7,81, p = 0,038).

**Tableau III : Age moyen en fonction du sexe et de la sévérité de la COVID-19**

	Hommes	Femmes	COVID-19 sévère	COVID-19 non sévère
Effectif	152	66	82	136
Age moyen	37,9	45,9	65,21	49,13

## **II. Sévérité de la maladie**

Deux cent dix-huit patients ont été recrutés, dont 82 répondaient aux critères de COVID-19 sévère et ont été hospitalisés en unité de soins intensifs, et 136 patients ont été considérés comme stables et hospitalisés au service de médecine interne (Figure 4).



**Figure 4 : Répartition des patients en fonction de la sévérité de la COVID-19**

### III. Atteintes hématologiques

Dans ce travail, nous avons étudié les perturbations hématologiques au cours de la COVID-19, notamment les anomalies d'hémogramme et d'hémostase.

#### A. Hémogramme

##### 1. Numération formule sanguine

###### 1.1. Anomalies de la lignée blanche

Le nombre de leucocytes était le paramètre le plus perturbé avec une moyenne de 11770/mm<sup>3</sup> et des extrêmes allant de 31600/mm<sup>3</sup> à 2590/mm<sup>3</sup>.

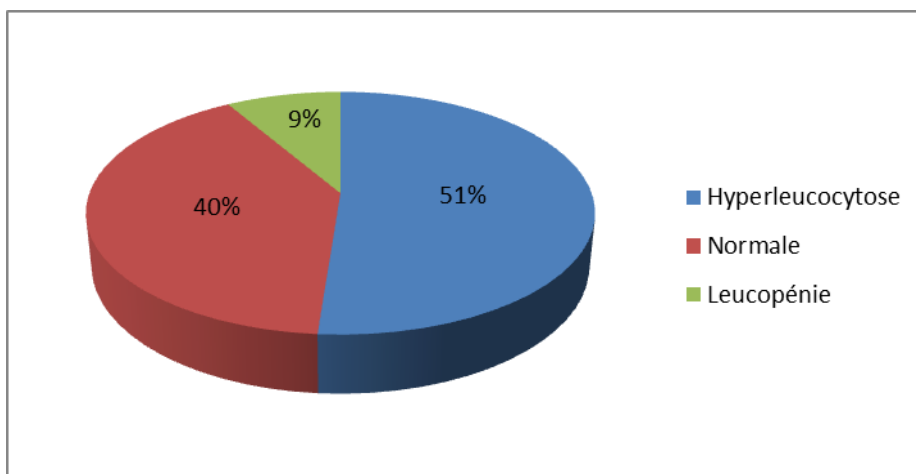
Chez les patients présentant une anomalie des leucocytes, nous avons noté, 111 patients (51%) avec une hyperleucocytose contre 11 patients (5%) avec une leucopénie.

L'hyperleucocytose était l'anomalie la plus fréquente (Tableau IV).

**Tableau IV : Répartition des patients en fonction des anomalies des globules blancs**

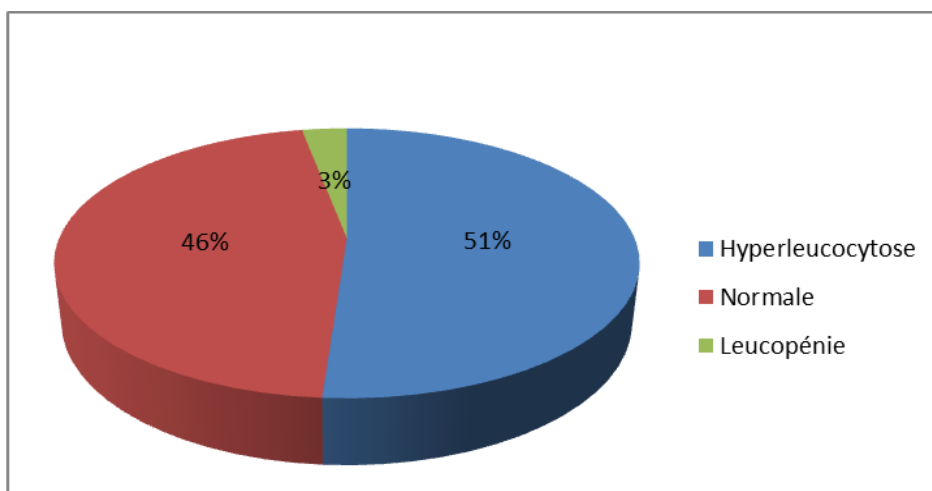
	Effectif	Pourcentage
Normal	96	44%
hyperleucocytose	111	51%
leucopénie	11	5%
Total	218	100%

Pour les patients avec un tableau de COVID-19 sévère, 42 patients (51%) ont présenté une hyperleucocytose, contre 7 patients (9%) avec une leucopénie (Figure 5).



**Figure 5 : Répartition des anomalies leucocytaires chez les patients présentant une COVID-19 sévère**

Pour les patients avec un tableau de COVID-19 non sévère, 69 patients (51%) ont eu une hyperleucocytose et 4 patients (3%) ont présenté une leucopénie (Figure 6).



**Figure 6 : Répartition des anomalies leucocytaires chez les patients présentant une COVID-19 non sévère**

Entre les deux groupes atteints de COVID-19 sévère et non sévère, l'hyperleucocytose était l'anomalie la plus fréquente avec des différences relativement faibles entre les deux groupes ( $12120 \pm 6370/\text{mm}^3$  versus  $11190 \pm 6120/\text{mm}^3$ ,  $p = 0,28$ ).

### 1.1.1. Hyperleucocytose

Chez les patients présentant un tableau de COVID-19 sévère, nous avons constaté que les anomalies les plus fréquentes étaient la leucocytose à polynucléaires neutrophiles et la monocytose avec des pourcentages de 70% et 18,26% respectivement (Tableau V).

Pareillement pour les patients présentant un tableau de COVID -19 non sévère, 44% des patients ont eu une leucocytose à polynucléaires neutrophiles et 7,35% ont présenté une monocytose (tableau V).

**Tableau V : Distribution des patients en fonction des différents types de leucocytose**

Diagnostic \ Leucocytose	Effectif total	COVID-19 sévère	COVID-19 non sévère
PNN élevés	n=117 54%	n=57 70%	n=60 44%
Eosinophilie	n=6 3%	n=4 5%	n=2 1%
Basophilie	n=1 0,45%	n=1 1,21%	n=0 0%
Monocytose	n=47 21,55%	n=37 18,29%	n=10 7,35%
Lymphocytose	n=2 0,91%	n=0 0%	n=2 1,47%

Entre les deux groupes atteints de COVID-19 sévère et non sévère, la leucocytose à polynucléaires neutrophiles était l'anomalie la plus fréquente avec des différences relativement faibles entre les deux groupes ( $9590 \pm 6330/\text{mm}^3$  versus  $9250 \pm 5720/\text{mm}^3$ ,  $p = 0,69$ ).

### 1.1.2. Leucopénie

Pour les patients avec COVID -19 sévère, la lymphopénie et l'éosinopénie étaient les anomalies les plus constatées avec un taux de 76% et 60% respectivement.

Egalement pour les patients avec COVID-19 non sévère, la lymphopénie et l'éosinopénie étaient les anomalies les plus fréquentes avec un taux de 62% et 16% respectivement (Tableau VI).

**Tableau VI : Distribution des patients en fonction des différents types de cytopénies**

Diagnostic	Effectif total	COVID-19 sévère	COVID-19 non sévère
<b>Leucopénie</b>			
<b>Neutropénie</b>	n=17 7,97%	n=9 11%	n=8 6%
<b>Eosinopénie</b>	n=72 33%	n=50 60%	n=22 16%
<b>Monocytopénie</b>	n=14 6,42%	n=0 0%	n=14 10,29%
<b>Lymphopénie</b>	n=147 67,43%	n=63 76%	n=84 62%

Entre les deux groupes atteints de COVID-19 sévère et non sévère, la lymphopénie était l'anomalie la plus fréquente avec des variations statistiquement significatives entre les deux groupes ( $1003 \pm 640/\text{mm}^3$  versus  $1400 \pm 970/\text{mm}^3$ ),  $p = 0,003$ ). Suivie de l'éosinopénie avec des différences relativement faibles entre les deux groupes ( $80 \pm 20/\text{mm}^3$  versus  $90 \pm 30/\text{mm}^3$ ,  $p = 0,176$ ).

### 1.2. Anomalie de la lignée rouge

La moyenne d'hémoglobine chez nos patients était de  $12,38 \pm 2,94$  g/dl, avec des extrêmes allant de 19,6 à 4,1 g/dl.

Nous avons trouvé une anémie chez 46% des patients. Cette anémie était majoritairement normochrome normocytaire (63% des cas) et parfois microcytaire dans (35% des cas).

Concernant la sévérité de l'anémie selon la classification de l'OMS, elle était sévère dans 16% des cas dont 13% des cas chez les patients atteints de COVID-19 sévère et 3% des cas chez les patients atteints de COVID-19 non sévère.

Nous avons aussi remarqué que la majorité des patients avaient un taux diminué d'hématocrite (54% des cas) (Tableau VII).

**Tableau VII : Répartition des anomalies de la lignée érythrocytaire chez nos patients**

Variation paramètre étudié	Normal Exprimé en %	diminué Exprimé en %	Augmenté Exprimé en %
Taux d'Hb en g/dl	n = 115 53%	n = 101 46% (Anémie)	n = 2 1%
VGM en fl	N=64 63%	N=35 35%	N=2 2%
CCMH en g/dl	n=64 63%	n=35 35%	n=2 2%
TCMH en pg	n=64 63%	n=32 32%	n=5 5%
Ht en %	n=92 42%	n=117 54%	n=9 4%

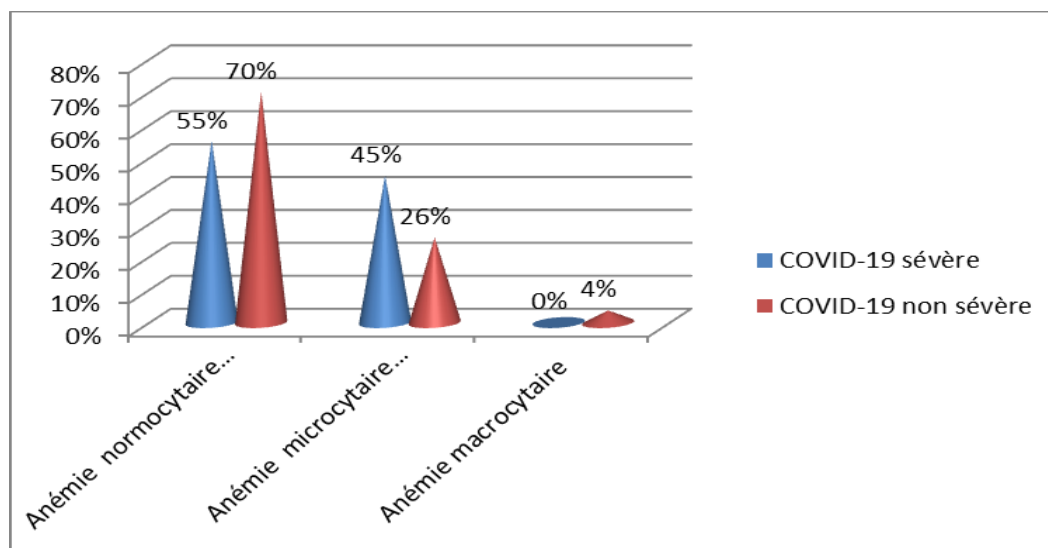
Nous avons remarqué que 57% des patients atteints de COVID-19 sévère étaient anémiques, contre 40% des cas chez les patients atteints de COVID-19 non sévère (Tableau VIII).

**Tableau VIII : Répartition des anomalies de l'hémoglobine en fonction de la sévérité de la COVID-19**

Anémie	COVID-19 sévère	COVID-19 non sévère
Présente	n=47 57%	n=54 40%
Absente	n=35 43%	n=82 60%
Total	n=82 100%	n=136 100%

Chez les sujets atteints de COVID-19 sévère avec anémie, nous avons remarqué que 55% des patients ont présenté une anémie normochrome normocytaire et 45 % des cas avaient une anémie hypochrome microcytaire, contre respectivement 70% et 26% des cas chez les patients atteints de COVID-19 non sévère (Figure 7).

Entre les deux groupes atteints de COVID-19 sévère et non sévère, il y avait des différences statistiquement significatives entre les deux groupes dans les valeurs d'hémoglobine ( $11,84 \pm 3,74\text{g/dl}$  versus  $12,69 \pm 2,55\text{g/dl}$ ,  $p = 0,042$ ).



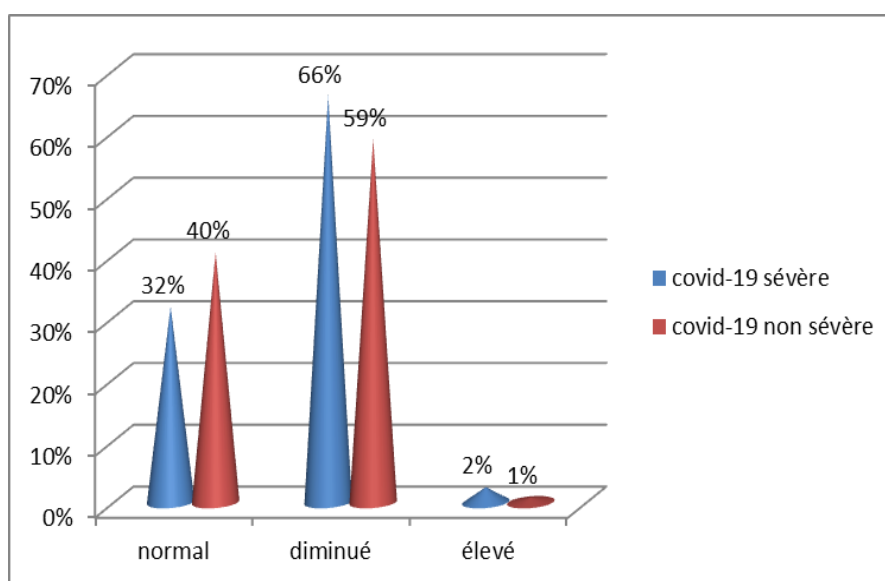
**Figure 7 : Types d'anémie en fonction de la sévérité de la COVID-19**



Chez les patients COVID-19 sévère, 66% des patients avaient un taux d'hématocrite diminué tandis que 2% ont eu un taux élevé d'hématocrite.

Pour les patients atteints de COVID-19 non sévère, 59% des patients ont présenté un taux d'hématocrite diminué, contre 1% des cas avec un taux élevé d'hématocrite (Figure 8).

Entre les deux groupes atteints de COVID-19 sévère et non sévère, il y avait des différences relativement faibles entre les deux groupes dans les valeurs d'hématocrite ( $35,19 \pm 9,21\%$  versus  $37,08 \pm 6,23\%$ ,  $p = 0,076$ ).



**Figure 8 : Répartition des anomalies d'hématocrite en fonction de la sévérité de la COVID-19**

### **1.3. Anomalies des plaquettes**

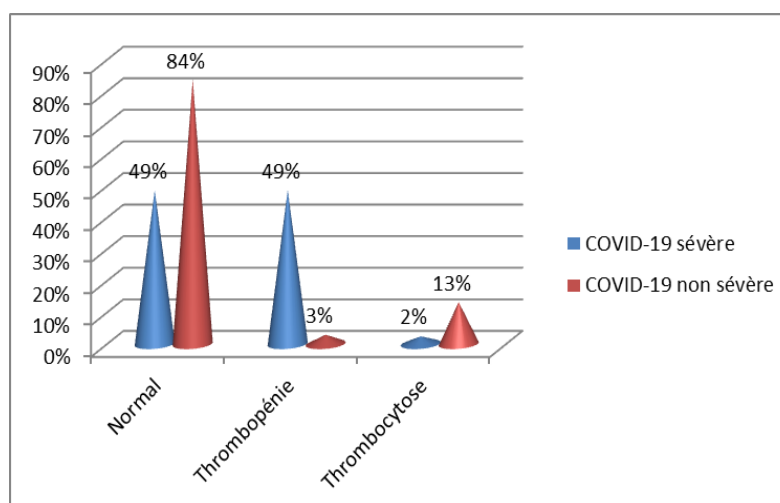
Nous avons noté, une thrombopénie chez 20% des patients, avec une moyenne des plaquettes à  $105710 \pm 37930/\text{mm}^3$  et 9% ont présenté une thrombocytose avec une moyenne des plaquettes à  $485550 \pm 102260/\text{mm}^3$ .

**Tableau IX : Répartition des patients en fonction des anomalies plaquettaires**

Anomalies	Effectif	Pourcentage
Normal	154	71%
Thrombocytose	20	9%
Thrombopénie	44	20%
Total	218	100%

Chez les patients avec un tableau de COVID-19 sévère, la thrombopénie était plus fréquente que la thrombocytose avec des fréquences de 49% (40 patients) et 2% (2 patients) respectivement

Pour les cas non sévères, la thrombocytose était plus fréquente que la thrombopénie avec des fréquences de 13% (18 patients) et 3% (4 patients) respectivement (Figure 9).



**Figure 9 : Répartition des anomalies plaquettaires en fonction de la sévérité de COVID-19**

Entre les deux groupes atteints de COVID-19 sévère et non sévère, il y avait des variations statistiquement significatives dans les valeurs des plaquettes ( $158130 \pm 77590 /\text{mm}^3$  versus  $296870 \pm 102770 /\text{mm}^3$ ,  $p = 0,0001$ ).

## **2. Frottis sanguin**

Les résultats des frottis sanguin, n'ont pas été rapportés sur les données étudiés.

## **B. Ratios dérivés de l'hémogramme**

### **1. Répartition des moyennes du PLR**

La moyenne du ratio PLR de la population sévère était de  $334.03 \pm 279.90$  contre  $231.46 \pm 235.07$  chez celle non sévère ( $p= 0,007$ ).

### **2. Répartition des médianes du NLR**

La médiane du ratio NLR de la population sévère était de 8,95 contre 8,88 chez celle non sévère ( $p=0,146$ ).

### **3. Répartition des moyennes du dNLR**

La moyenne du ratio dNLR de la population sévère était de  $6,27 \pm 4,82$  contre  $5,61 \pm 4,72$  chez celle non sévère ( $p=0,335$ ).

### **4. Répartition des moyennes du LMR**

La moyenne du ratio LMR de la population sévère était de  $2,11 \pm 1,53$  contre  $1,95 \pm 1,74$  chez celle non sévère ( $p= 0,449$ ).

## **C. Anomalies de l'hémostase**

### **1. Profils des cas selon le temps de Quick (TQ)**

Le TQ a été réalisé chez 105 patients : 42 patients avec COVID-19 sévère et 63 patients avec une COVID-19 non sévère.

Nous avons constaté que 29% des patients ont présenté un temps de Quick allongé avec une moyenne du temps de Quick de  $15,33 \pm 3,57s$ .

**Tableau X : Répartition des patients en fonction des anomalies du TQ**

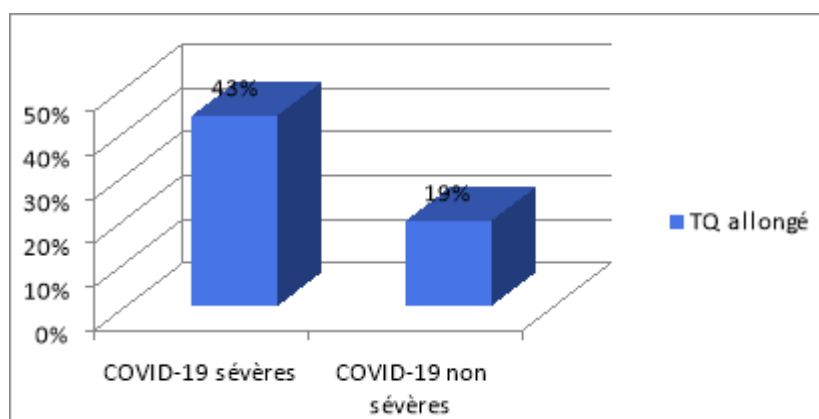
TQ	Effectif	Pourcentage
Normal	75	71%
Allongé	30	29%
Total	105	100%

Chez les cas sévères, 43% des patients avaient un temps de Quick allongé, contre 19% des cas non sévère (Tableau XI).

Entre les deux groupes des patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère, il y avait des variations statistiquement significatives, dans les valeurs du TQ ( $19,33 \pm 4,44s$  versus  $14,33 \pm 5,25s$ ,  $p=0,009$ ).

**Tableau XI : Répartition des anomalies du TQ en fonction de la sévérité de la COVID-19**

TQ	COVID-19 sévère	COVID-19 non sévère
Normal	n=24 57%	n=51 81%
Allongé	n=18 43%	n=12 19%
Total	n=42 100%	n=63 100%



**Figure 10 : Répartition des anomalies du temps de Quick en fonction de la sévérité de la COVID-19**

## 2. Profils des cas selon le temps de céphaline avec activateur (TCA)

Le TCA a été réalisé chez 99 patients : 59 patients avec COVID-19 sévère et 40 patients avec une COVID-19 non sévère.

Nous avons remarqué que 18% des patients ont présenté un TCA allongé avec une valeur moyenne de  $45,21 \pm 17,62s$ .

**Tableau XII : Répartition des patients en fonction des anomalies du TCA**

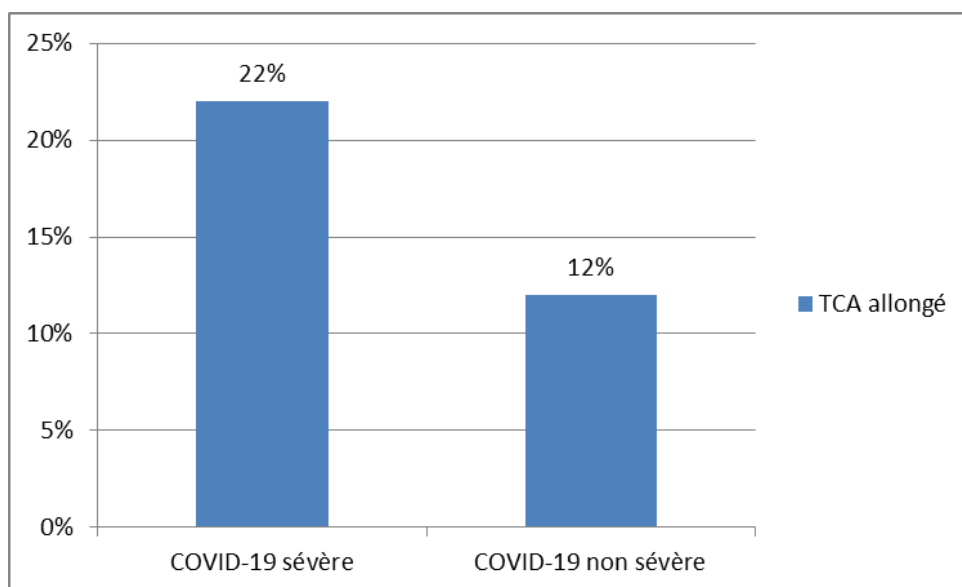
TCA	Effectif	Pourcentage
Normal	81	82%
Allongé	18	18%
Total	99	100%

Nous avons trouvé que 22% des patients COVID-19 sévère ont présenté un TCA allongé, contre 12% des patients COVID-19 non sévère (Tableau XIII).

Entre les deux groupes des patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère, il y avait des différences relativement faibles, dans les valeurs du TCA ( $48,43 \pm 13,44s$  versus  $43,03 \pm 19,78s$ ,  $p=0,13$ ).

**Tableau XIII : Répartition des anomalies du TCA en fonction de la sévérité de COVID-19**

TCA	COVID-19 sévère	COVID-19 non sévère
Normal	n=46 78%	n=35 88%
Allongé	n=13 22%	n=5 12%
Total	n=59 100%	n=40 100%



**Figure 11 : Répartition des anomalies du TCA en fonction de la sévérité de la COVID-19**

### 3. Profils des cas selon les anomalies de fibrinogène

Le fibrinogène a été réalisé chez 29 patients : 16 patients avec COVID-19 sévère et 13 patients avec une COVID-19 non sévère.

Nous avons révélé que 62% des patients avaient une valeur de fibrinogène élevée, tandis que 10% ont eu une valeur de fibrinogène diminuée. La valeur moyenne de fibrinogène était de  $4,44 \pm 1,70$ g/L.

**Tableau XIV : Répartition des patients selon les anomalies de fibrinogène**

fibrinogène	Effectif	Pourcentage
Normal	8	28%
Elevé	18	62%
Diminué	3	10%
Total	29	100%

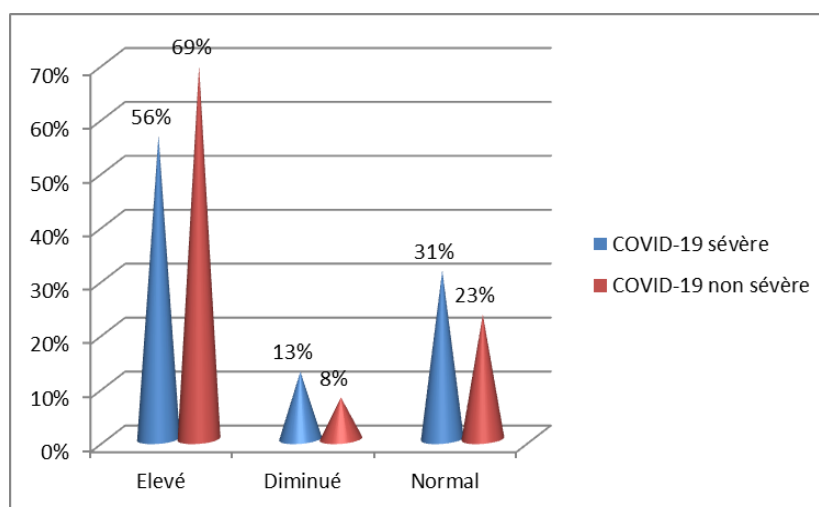
Chez les patients COVID-19 sévère, nous avons remarqué que 56% des patients ont présenté une valeur de fibrinogène élevée, 31% une valeur normale et 13% ont eu une valeur diminuée de fibrinogène (Figure 12).

Pour les patients COVID-19 non sévère, dans 69% des cas, la valeur de fibrinogène était élevée, normale dans 23% des cas et diminuée dans 8% des cas (Figure 12).

Entre les deux groupes des patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère, il y avait des différences statistiquement non significatives, dans les valeurs de fibrinogène ( $4,87 \pm 1,90\text{g/L}$  versus  $4,09 \pm 1,70\text{g/L}$ ,  $p=0,22$ ).

**Tableau XV : Répartition des anomalies de fibrinogène en fonction de la sévérité de COVID-19**

Fibrinogène	COVID-19 sévère	COVID-19 non sévère
Normal	n=5 31%	n=3 23%
Elevé	n=9 56%	n=9 69%
Diminué	n=2 13%	n=1 8%
Total	n=16 100%	n=13 100%



**Figure 12 : Répartition des anomalies de fibrinogène en fonction de la sévérité de la COVID-19**

#### 4. Anomalies des D-dimères

Les D-dimères ont été réalisés chez 51 patients : 25 patients avec COVID-19 sévère et 26 patients avec une COVID-19 non sévère.

Nous avons remarqué que 80% des patients avaient une valeur des D-dimères élevée, avec une moyenne de  $1,12 \pm 0,68$  mg/L.

**Tableau XVI : Répartition des patients selon les anomalies des D-dimères**

D-dimères	Effectif	Pourcentage
Normal	10	20%
Elevé	41	80%
Total	51	100%

Chez des patients COVID-19 sévères, 88% ont des D-dimères élevés, contre 73% des patients COVID-19 non sévères (Tableau XVII).

Entre les deux groupes des patients, atteints de COVID-19 sévère et non sévère, il y avait des variations statistiquement significatives dans les valeurs des D-dimères ( $1,71 \pm 1,94$  mg/L versus  $0,55 \pm 0,17$  mg/L,  $p=0,0001$ ).

**Tableau XVII : Répartition des anomalies des D-dimères en fonction de la sévérité de la COVID-19**

D-dimères	COVID-19 sévère	COVID-19 non sévère
Normal	n=3 12%	n=7 27%
Elevé	n=22 88%	n=19 73%
Total	n=25 100%	n=26 100%



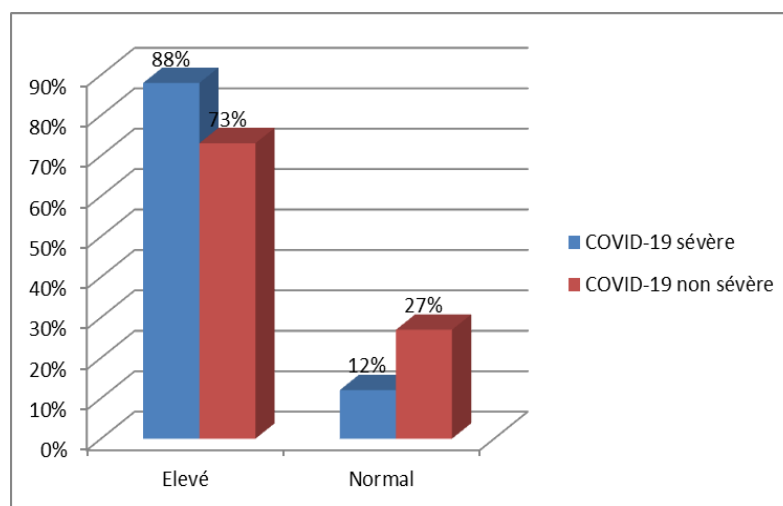


Figure 13 : Répartition des anomalies des D-dimères en fonction de la sévérité de la COVID-19

## 5. Tableau récapitulatif des anomalies hématologiques

Tableau XVIII : Tableau récapitulatif des anomalies hématologiques

	Cas sévères		Cas non sévères	
	Effectif	%	Effectif	%
Anémie	47	57	54	40
Thrombopénie	40	49	18	13
Leucopénie	7	9	6	3
Hyperleucocytose	42	51	69	51
Hyperleucocytose à PNN	57	70	60	44
Eosinopénie	50	60	22	16
Lymphopénie	63	76	84	62
Monocytose	37	18,29	10	7,35
TQ allongé	18	43	12	19
TCA allongé	13	22	5	12
D-dimères élevés	22	88	19	73
Fibrinogène élevé	9	56	9	69

## 6. Tableau récapitulatif des moyennes et ou médianes des variables de l'étude

Entre les groupes atteints de COVID-19 sévère et non sévère, il y avait des variations significatives dans les valeurs de base de la numération formule sanguine et les tests de coagulation sanguine. Un certain nombre de paramètres ont montré des différences statistiquement significatives entre les deux groupes, comme les plaquettes, les lymphocytes et les D-dimères ( $P= 0,0001$ ,  $0,003$  et  $0,0001$  respectivement). Mais pour beaucoup d'entre eux (y compris l'hématocrite, les globules blancs, les neutrophiles), les différences étaient relativement faibles.

**Tableau XIX : Tableau récapitulatif des moyennes et ou médianes des variables de l'étude**

	COVID sévère	COVID non sévère	<i>P</i>
Globules blancs (/mm <sup>3</sup> )	12120±6370	11190±6120	0,28
PNN (/mm <sup>3</sup> )	9590±6330	9250±5720	0,69
PNE (/mm <sup>3</sup> )	80±20	90±30	0,176
PNB (/mm <sup>3</sup> )	20±10	20±20	0,128
Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	1003±640	1400±970	0,003
Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	1119±660	1118±370	0,266
Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	158130±77590	296870±102770	0,0001
Hb (g/dl)	11,84±3,74	12,69±2,55	0,042
Ht (%)	35,19±9,21	37,08±6,23	0,076
NLR	8,95	8,88	0,146
dNLR	6,27±4,82	5,61±4,72	0,335
PLR	334,03±279,90	231,46±235,07	0,007
LMR	2,11±1,53	1,95±1,74	0,449
TQ (s)	19,3±4,44	14,33±5,25	0,009
TCA (s)	48,43±13,44	43,03±19,78	0,13
D-Dimères (mg/L)	1,71±1,94	0,55±0,17	0,0001
Fibrinogène (g/L)	4,87±1,90	4,09±1,70	0,22

#### IV. Etude de la spécificité et de la sensibilité des paramètres étudiés

La courbe ROC est une représentation graphique pour chaque valeur possible d'un paramètre du compromis entre la sensibilité et la spécificité, ainsi pour étudier la spécificité et la sensibilité des variables, nous avons utilisé la courbe ROC (Figure 14, 15, 16), celle-ci nous a permis de préciser la zone sous la courbe de chaque élément, appelée « AUC ».

L'AUC de la courbe du paramètre étudié doit être supérieur ou égal à 0.5 afin que celui-ci soit performant.

Ainsi, plus la valeur de l'AUC est proche de 1 plus le test étudié est performant.

**Tableau XX: Aires sous les courbes des paramètres étudiés**

	AUC	Seuil	sensibilité	Spécificité	Intervalle de confiance 95% asymptomatique
Plaquettes	0,86	250000/mm <sup>3</sup>	0.84	0.4	0.78-0.95
Globules blancs	0,577	9760/mm <sup>3</sup>	0.61	0.50	0.34-0.81
lymphocytes	0,61	1000/mm <sup>3</sup>	0.76	0.66	0.25-0.68
Neutrophiles	0,62	7250/mm <sup>3</sup>	0.68	0.48	0.45-0.80
PNE	0,779	50/mm <sup>3</sup>	0.76	0.25	0.59-0.96
PNB	0,644	15/mm <sup>3</sup>	0.46	0.33	0.41-0.87
Monocytes	0,667	550/mm <sup>3</sup>	0.76	0.41	0.48-0.88
Hémoglobine	0,397	10,11g/dl	0.61	0.66	0.17-0.62
NLR	0,57	10,33	0.68	0.52	0.40-0.73
dNLR	0,5	6,45	0.5	0.48	0.32-0.68
PLR	0,70	300	0.74	0.41	0.58-0.80
LMR	0,51	1,97	0.76	0.73	0.39-0.63
D-dimères	0,73	0,5mg/L	0.85	0.72	0.57-0.89
TQ	0,62	19s	0.61	0.43	0.50-0.74
TCA	0,670	38s	0.76	0.41	0.44-0.89
fibrinogène	0,417	4,47g/L	0.61	0.67	0.18-0.65

Étant donné que les neutrophiles, les lymphocytes, les plaquettes, le NLR, le LMR, le PLR, et les D-dimères ont été utilisés pour identifier les patients atteints de cas graves ou non graves de COVID-19, nous avons analysé les valeurs seuil optimales calculées par l'analyse ROC : La meilleure aire sous la courbe (AUC) a été obtenue avec les valeurs des plaquettes, des D-dimères et du PLR (respectivement 0,86, 0,73 et 0,70) avec les meilleurs seuils (250000/mm<sup>3</sup>, 0,5mg/L et 300 respectivement).

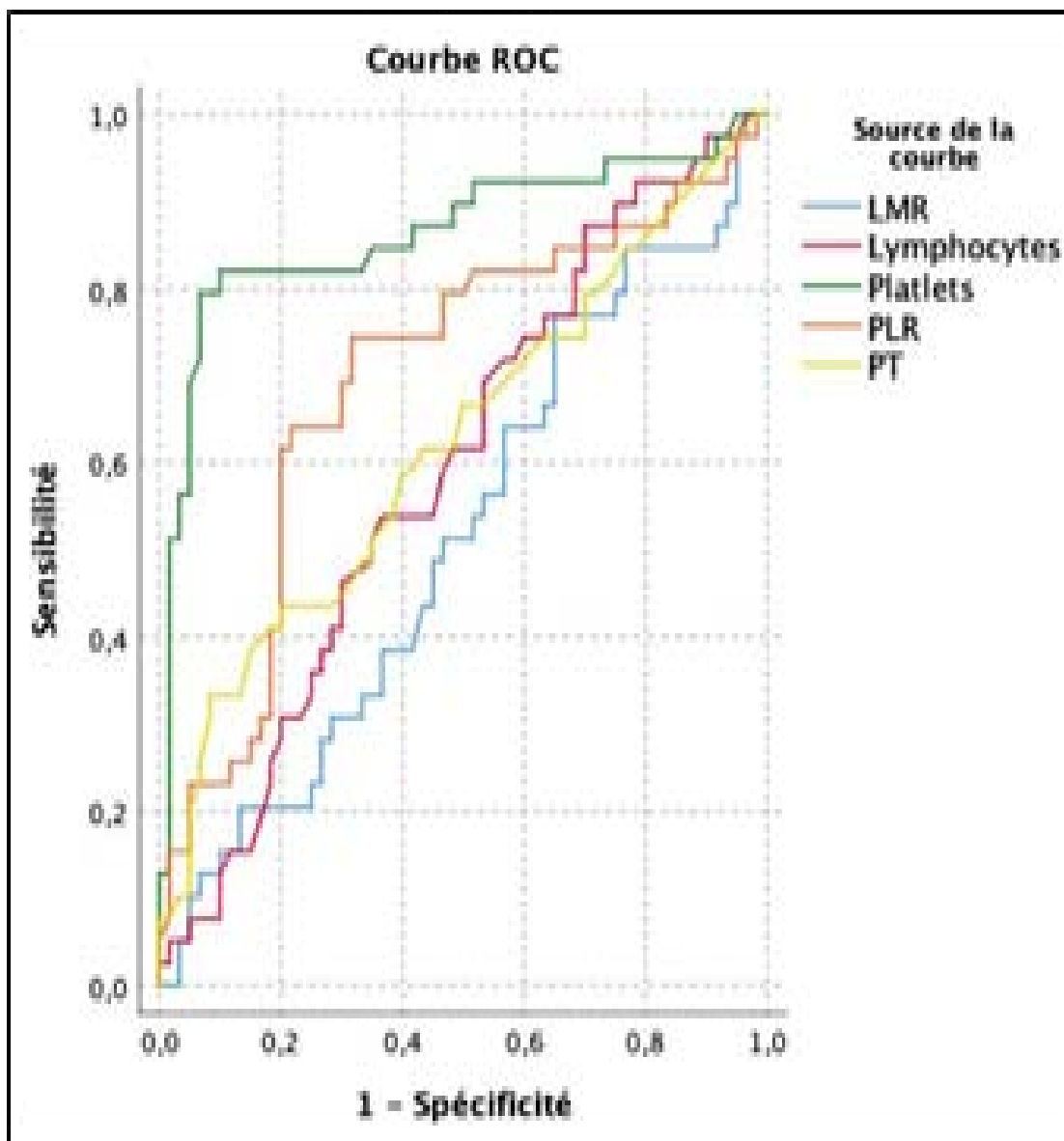


Figure 14 : Courbe ROC utilisée pour distinguer les patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère

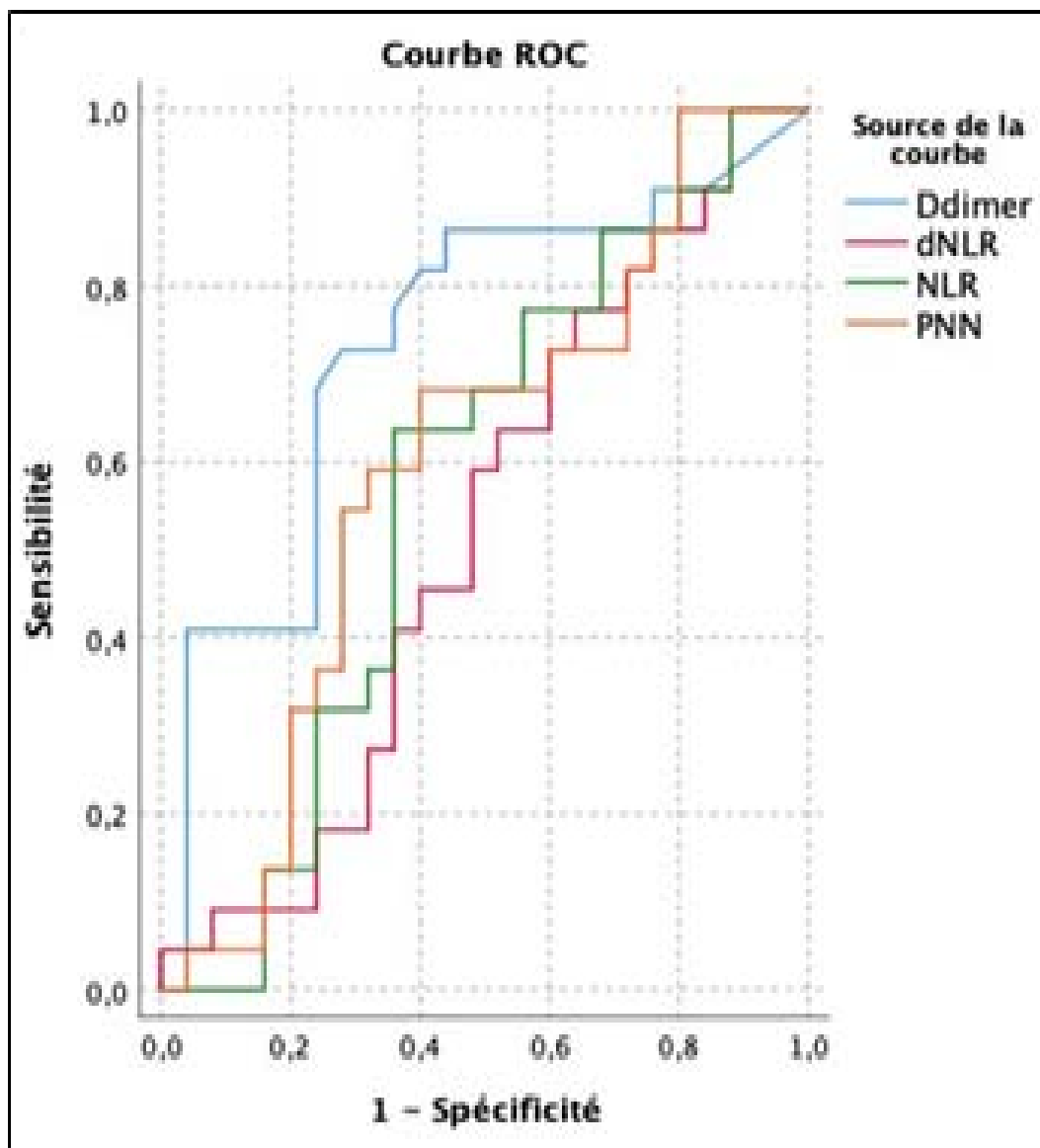
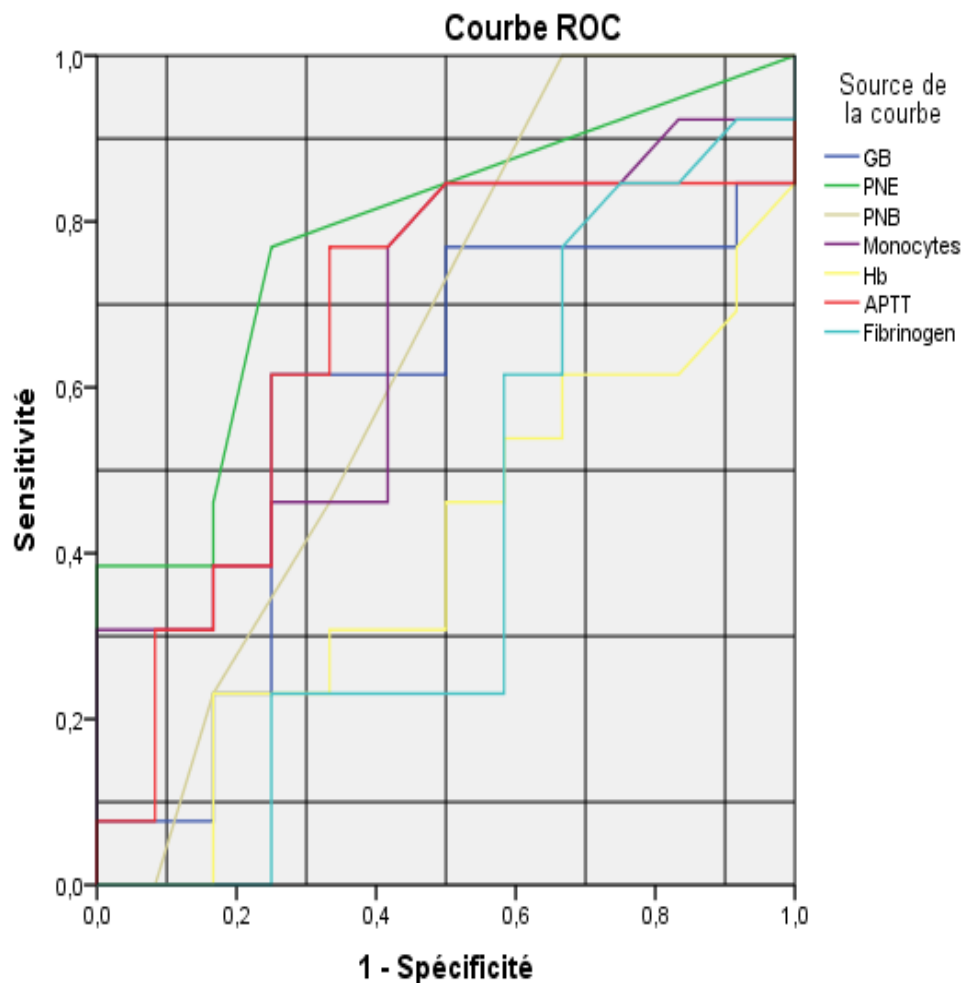
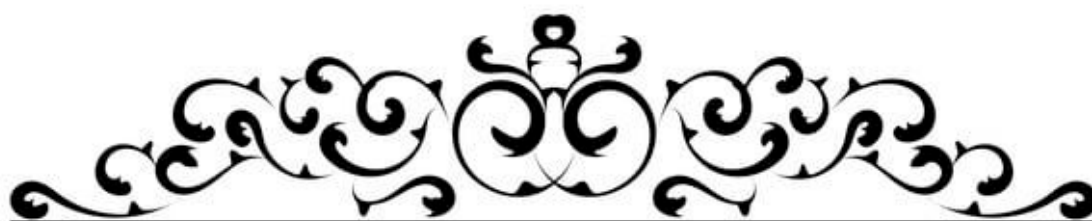


Figure 15 : courbe ROC utilisée pour distinguer les patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère

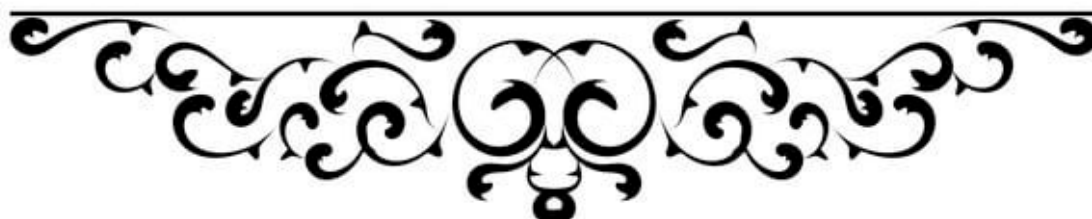


Les segments diagonaux sont générés par des liaisons.

**Figure 16 : Courbe ROC utilisée pour distinguer les patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère**



*DISCUSSION*





## Généralités

### I. Epidémiologie

#### 1. Agent pathogène

##### a. Classification

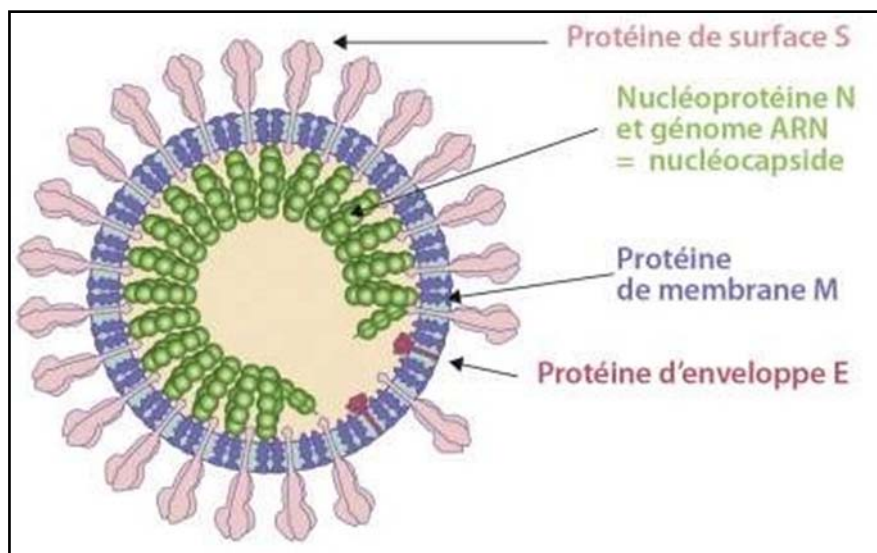
C'est l'analyse moléculaire qu'a montré que l'agent pathogène était un nouveau coronavirus. Apparenté à la famille des Coronaviridae, nommé le SARS-CoV 2 [10].

Le SARS-Cov2 est classé selon le schéma taxonomique suivant :

- Domaine : Riboviria
- Ordre : Nidovirales
- Sous ordre : Coronavirineae
- Famille : Coronaviridae
- Sous famille : Orthocoronavirinae
- Genre : Béta coronavirus
- Sous genre : Sarbecovirus
- Espèce : SARS-CoV

##### b. Morphologie

Les Coronavirus sont des micro-organismes enveloppés, non segmentés, d'un diamètre entre 80 et 200 nm pouvant être pléomorphes ou sphériques, dont le génome est un ARN simple brin de polarité positive. Ils sont constitués des protéines S (spike) forment une grande couronne à leur surface, d'où le préfixe latin corona, les protéines N, étroitement liées à l'acide ribonucléique (ARN), forment la nucléocapside, les protéines M et E constituent la matrice et l'enveloppe. Les protéines S, qu'il exprime à sa surface, lui permettent de se fixer au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine2 (ACE), tout comme le SARS-COV (Figure16) [11].



**Figure 17 : Représentation schématique de la structure d'un coronavirus [11]**

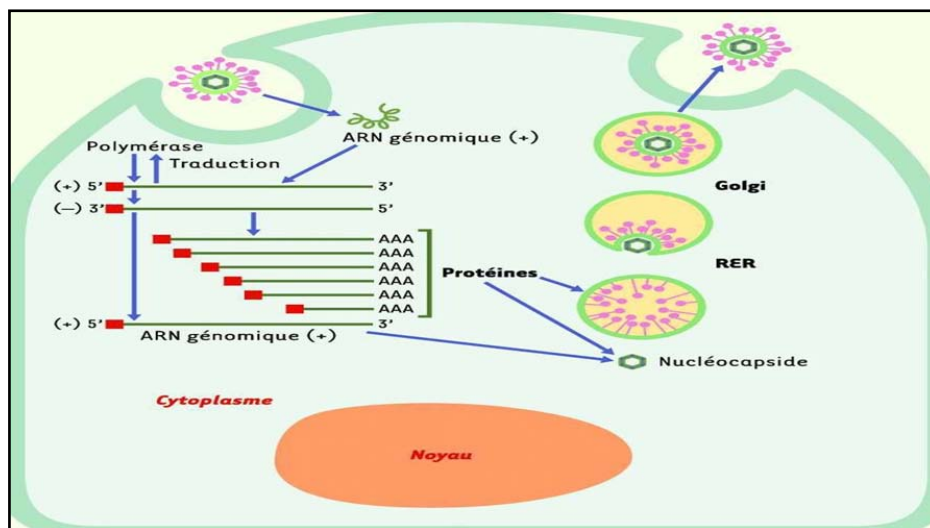
c.

Le SARS-CoV2 infecte principalement les cellules épithéliales bronchiques ciliées et les pneumocytes de type II, où il se lie au récepteur de surface, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), par l'intermédiaire de la glycoprotéine S située à sa surface.

Lorsque la glycoprotéine S se lie à l'ACE2, le clivage de la protéine trimère S est déclenché par la protéase transmembranaire sérine 2 associée à la surface cellulaire (TMPRSS2). La glycoprotéine S comprend deux sous-unités, S1 et S2. La sous-unité S1 détermine la gamme d'hôtes et le tropisme cellulaire et facilite l'attachement viral aux cellules cibles. La sous-unité S2 est une unité qui intervient dans la fusion des membranes virales et cellulaires, assurant l'entrée virale par endocytose.

La fusion entre les membranes cellulaires et virales libère l'ARN viral dans le cytoplasme cellulaire où se met en place la réplication du virus.

Une fois à l'intérieur de la cellule hôte, le virus va détourner la machinerie cellulaire de production de protéines au profit de la synthèse de ses propres composants. L'ARN viral se traduit par les ribosomes. Ce processus met en jeu les ARN de transferts cellulaires (ARNt) qui mettent en correspondance un « codon » de trois nucléotides et un acide aminé donné (Figure 15) [10].



**Figure 18 : Ensemble du processus de réplication virale dans la cellule [10]**

## **2. Réservoir**

Les auteurs affirment que ce sont les chauves-souris qui sont probablement le réservoir de ce pathogène viral émergent, étant donné la forte homologie du nouveau SARS-CoV-2 avec d'autres virus de type SARS trouvés chez ces mammifères. Sans totalement exclure l'hypothèse qu'un hôte intermédiaire puisse se situer dans la transmission de la chauve-souris à l'homme. Ce serait le pangolin, qui a été proposé par certains auteurs comme étant impliqué dans la transmission humaine. Un sujet qui a été débattu par beaucoup d'experts qui ont finalement abandonné cette hypothèse et se sont repositionnés sur la chauve-souris [12].

## **3. Transmission**

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte).

La transmission via aérosol, peut se produire lorsque des gouttelettes respiratoires se mélangent dans l'air, pouvant infecter des personnes se trouvant dans un environnement relativement confiné, et cela survient lors de l'inhalation de fortes doses d'aérosols passant dans les poumons.

Il aurait été décrit que le système digestif serait une voie potentielle de transmission de l'infection au SARS-CoV2 [13].

#### **4. Facteurs favorisants**

La dissémination du SARS-CoV2 est favorisée par le déplacement grégaire et incessant de l'homme. Ainsi la transmission est facilitée dans les situations de densification des populations. Les facteurs de risque de mortalité chez les patients atteints par la COVID-19 sont présents dans des terrains particuliers présentant des comorbidités notamment chez les femmes enceintes, les sujets âgés, les hypertendus, les diabétiques, les patients sous immunomodulateurs et les patients avec coronaropathie [14, 15].

#### **5. Sujet réceptif**

La pandémie de COVID-19 est une zoonose due au SARS-COV 2, ayant comme réservoir les chauvesouris, La période d'incubation du SARS-CoV-2 peut aller jusqu'à deux semaines, généralement de trois à sept jours après l'infection, avec un taux de reproduction allant de 2 à 5,7° [16].

La réponse immunitaire face au SARS-COV2 est très proche de celle de SARS-COV1 se fait par l'intermédiaire de cytokine. L'entrée du virus à l'intérieur de la cellule hôte va déclencher la réponse immunitaire, qui se fait initialement via l'immunité innée à travers les cellules présentatrices d'antigènes (CPA), qui expriment l'antigène du SARS-CoV2 aux lymphocytes T cytotoxiques CD8 et aux lymphocytes CD4 stimulent la réponse humorale via les lymphocytes B pour produire les anticorps spécifiques pouvant arrêter la propagation du virus.

Ainsi le pic d'IgM et IgA est atteint à la quatrième semaine. Le pic d'IgG est atteint à la septième semaine [17].

## **6. Modalités épidémiologiques**

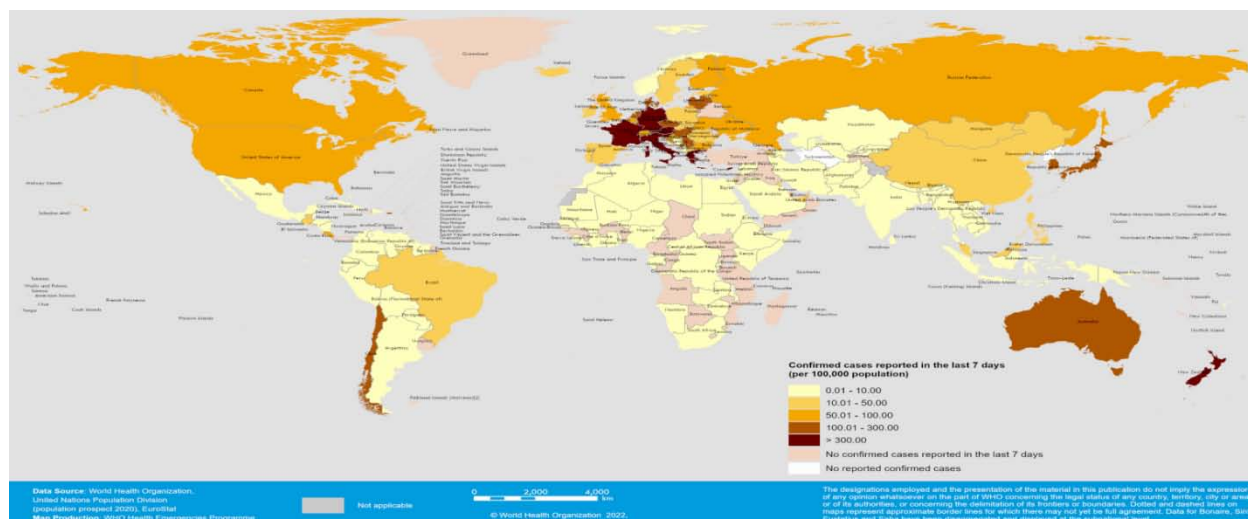
### **a. Caractères épidémiologiques à l'échelle mondiale**

En fin décembre 2019, une série de cas de pneumonie virale provoquée par un nouveau Coronavirus est apparue à Wuhan, en Chine, et s'est rapidement propagée sur tous les continents.

Le 30 janvier, l'épidémie a été déclarée comme urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et déclarée comme pandémie mondiale le 11 mars 2020 [2].

En effet, l'Afrique a été initialement moins touchée, mais la situation épidémiologique a changé rapidement et la pandémie s'est étendue à presque tout le continent en très peu de temps, notamment en Afrique du Sud, en Égypte, au Maroc et en Algérie [18].

Depuis fin mars 2022 le nombre de nouveaux cas de COVID-19 et de décès ont continué de baisser ; à la date du 21 octobre 2022, selon l'OMS, le nombre des patients contractant la COVID-19 dans le monde était de 627 millions dont 6,58 millions décès [19].



**Figure 19 : Cas de COVID-19 pour 100 000 habitants notifiés par pays, territoires et zones, 10-16 octobre 2022 [19]**

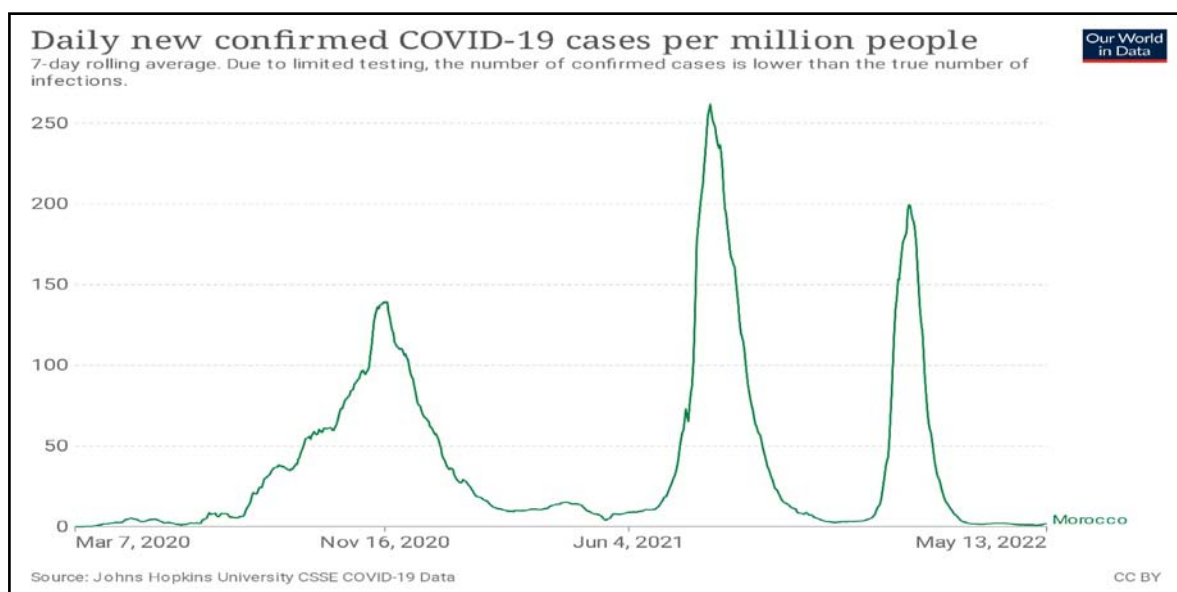
**b. Au Maroc**

Au Maroc, le premier cas d'infection au SARS-CoV2 a été enregistré le 2 mars 2020 chez un Marocain en provenance d'Italie, tandis que le premier cas de transmission locale a été enregistré chez la conjointe d'un cas importé le 13 mars 2020. Afin d'endiguer l'épidémie, des mesures de distanciation sociale puis de confinement ont été mises en œuvre après l'augmentation importante du nombre de cas positifs, respectivement le 16 et 20 mars 2020.

En période de déconfinement, le taux d'infection par le SARS-CoV2 a fortement augmenté en enregistrant plus de 1000 cas par jour en fin juillet 2020 avec une évolution épidémique hétérogène entre les différentes régions du Maroc [18, 20, 21].

Le Maroc a fait un effort important en matière de disponibilité des réactifs virologiques et des laboratoires ; de deux laboratoires au début de la crise, nous sommes passés à deux laboratoires mobiles et 28 laboratoires fixes répartis sur tout le territoire.

Jusqu'au 21 octobre 2022, selon les données publiées par l'organisation mondiale de la santé le Maroc a enregistré 1,27 million cas positifs dont 16 280 décès [22].



**Figure 20 : Courbe d'évolution du nombre des nouveaux cas de COVID-19 au Maroc [22]**

## **II. Physiopathologie**

Le SRAS-CoV2 se transmet principalement par exposition directe ou indirecte des voies respiratoires. Il a un tropisme pour les voies respiratoires, compte tenu de la forte expression de l'ACE2, son récepteur d'entrée, dans plusieurs types de cellules épithéliales des voies respiratoires, y compris les cellules épithéliales alvéolaires de type II dans le parenchyme pulmonaire. Plus tard dans l'évolution de la maladie, une réplication virale peut se produire dans les voies respiratoires inférieures, qui se manifeste dans les cas graves comme la pneumonie et le SDRA [23].

Des études évaluant la réplication virale spécifique du site corporel du SARS-CoV2 ont isolé l'ARN viral d'échantillons fécaux à des titres élevés et moins fréquemment, dans les urines et le sang. Des études histopathologiques ont rapporté un organotropisme du SARS-CoV2 au-delà des voies respiratoires, y compris un tropisme rénal, myocardique, neurologique, pharyngien, et gastro-intestinal [23].

En outre, des études de séquençage d'ARN unicellulaire ont confirmé l'expression de l'ACE2 et du TMPRSS2 (la serine protéase transmembranaire 2) dans les cellules épithéliales alvéolaires pulmonaires de type II, les cholangiocytes, les cellules épithéliales gastro-intestinales, les cellules pancréatiques ( $\beta$ - cellules) ainsi que les tubules et les podocytes rénaux proximaux. Ces résultats suggèrent que des lésions à plusieurs organes peuvent survenir au moins en partie en raison de lésions tissulaires virales directes [24].

Les études des tissus anapathologiques post-mortem ont d'ailleurs confirmé l'existence des lésions alvéolaires, une infiltration des espaces aériens par des mononucléaires et des macrophages et un épaississement de leurs parois [25, 26].

La sévérité de la COVID-19 semble être modulée non seulement par l'infection virale en elle-même mais aussi par une réponse immunitaire et inflammatoire aberrante de l'hôte. Des données récentes suspectent que ce dérèglement immunitaire soit impliqué dans la phase d'immunosuppression chez l'hôte qui survient après la phase pro-inflammatoire ou « orage cytokinique ». Cette dernière est caractérisée par une lymphopénie, et un risque accru de surinfection bactérienne et de thrombose [25, 26].

## **1. Lymphopénie au cours de COVID-19**

Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cette lymphopénie associée au COVID-19, selon Terpos et al quatre mécanismes potentiels peuvent expliquer une telle réduction [27] :

- Il a été prouvé que les lymphocytes expriment le récepteur ACE2 à leur surface, ainsi le SARS-CoV-2 peut directement infecter ces cellules et provoquer leur lyse par effet cyto-toxique conduisant à une lymphopénie [28].
- La tempête de cytokines qui se caractérise par des valeurs d'interleukines nettement augmentés telles que l'interleukine 6 (IL-6) et le TNF-  $\alpha$ , peuvent favoriser l'apoptose lymphocytaire, des études antérieures ont confirmé que l'induction virale du facteur de



nécrose tumorale (TNF- $\alpha$ ), de l'interleukine et d'autres cytokines pro-inflammatoires durant la tempête de cytokines pouvaient induire une apoptose lymphocytaire [29, 30].

- Une activation importante des cytokines peut également être associée à une atrophie des organes lymphoïdes, y compris la rate, et altère en outre le renouvellement des lymphocytes.
- Les formes graves de COVID-19 se caractérisent par une hypoxie sévère, cette dernière favorise le catabolisme anaérobie du glucose entraînant une acidose lactique. Des expériences antérieures ont montré que l'acide lactique a un effet inhibiteur sur la prolifération des cellules lymphocytaires, en particulier chez les patients cancéreux qui se caractérise par une production encore plus élevée d'acide lactique due à la glycolyse améliorée de leurs cellules tumorales [31].

## **2. Thrombopénie au cours de COVID-19**

Le mécanisme derrière la thrombocytopénie aux stades précoces et tardifs de l'infection par la COVID-19 est probablement multifactoriel, en raison des mécanismes à la fois indirects et directs qui interfèrent avec la production, l'activation ou la consommation des thrombocytes [32, 33, 34].

Bien que des études soient nécessaires pour confirmer ceci, il est fort probable que les mécanismes de la thrombocytopénie induite par le SARS-CoV-2 soient analogues à ceux précédemment caractérisés dans le SARS-CoV-1, car tous deux appartiennent à la même famille de Coronavirus.

Les mécanismes directs possibles de thrombocytopénie précédemment caractérisés dans le SARS-CoV1 Sont :

- Des lésions endothéliales systémiques directement provoquées par le virus à travers le récepteur ACE2 favorisent l'activation plaquettaire suite à l'exposition du facteur tissulaire d'une part et la libération du facteur de von Willebrand d'autre part.

- Au niveau pulmonaire, l'infection virale d'une part et l'éventuelle ventilation mécanique d'autre part, entraîne des lésions endothéliales déclenchant l'activation plaquettaire, l'agrégation et la thrombose dans le poumon, entraînant une vaste consommation des plaquettes.
- Le SARS-CoV-1 peut également infecter directement les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse entraînant une hématopoïèse anormale, ou une réponse auto-immune contre les éléments figurés du sang.
- En outre, une thrombocytopénie extrême est souvent observée dans des conditions sévères et critiques de la maladie en raison du développement d'une coagulopathie intra-vasculaire disséminée (CIVD), reflétant une activité de coagulation excessive.

### **3.**

Depuis le début de la pandémie de SARS-CoV-2, plusieurs données suggèrent que les patients atteints par la COVID-19 surtout dans sa forme sévère présentent un risque augmenté d'évènements thrombotiques. Il est difficile de savoir si les mécanismes physiopathologique pouvant expliquer cette coagulopathie sont spécifiques au SARS-CoV-2 ou bien la conséquence de l'association de plusieurs facteurs de risques avec l'hyper inflammation et l'état infectieux.

L'incidence des accidents thrombotiques veineux est clairement beaucoup plus élevée et donc on pourra se baser sur la triade de Virchow qui comporte l'hypercoagulabilité, l'altération de l'endothélium et la stase veineuse comme un modèle pour expliquer partiellement ce processus complexe [35].

### **3.1 Hypercoagulabilité**

Des biopsies post-mortem du poumon ont montré une atteinte vasculaire se traduisant par des microthrombi et une inflammation pariétale au niveau des structures vasculaires de différents calibres, associée à une infiltration de cellules inflammatoires de composition variable [36]. Ces microthrombi formés de fibrine ainsi que le recrutement cellulaire en lien avec les phénomènes inflammatoires constituent le concept d'immuno-thrombose, formant une défense mécanique et immune tendant à limiter la dissémination virale et jouant une partie importante dans la coagulopathie de COVID-19.

Le point de départ de ce mécanisme d'immuno-thrombose peut s'expliquer par l'orage cytokinique qui s'observe dans les formes graves, et qui s'accompagne d'une libération importante de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , les interleukines dont l'IL1 et

**Mécanisme de la coagulopathie associée au COVID-19**  
~~IL6 et les chimiokine, ce qui aura comme conséquence un recrutement des cellules inflammatoires avec une augmentation des paramètres biologiques de l'inflammation (ferritine, fibrinogène, CRP...).~~

Ce processus inflammatoire brutal peut affecter l'équilibre entre la coagulation et la fibrinolyse et majorer ainsi l'hypercoagulabilité. Il a été prouvé que l'IL6 en excès favorise l'expression du facteur tissulaire par les cellules mononuclées, générant la thrombine qui converti le fibrinogène soluble en fibrine insoluble. Les cytokines favorisent aussi l'activation plaquettaire et son interaction avec l'endothélium activé [35].

Ensuite, l'activation de la coagulation se diffuse par l'association d'une inhibition des facteurs anticoagulants naturels (anti-thrombine III, protéines C et S) et de la suppression de la fibrinolyse par la libération de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène de type I (PAI1) [37].

Un autre facteur impliqué dans l'hypercoagulabilité est très probablement la profondeur de l'hypoxémie au cours de l'infection à SARS-CoV-2. En effet, l'hypoxémie stimule de multiples facteurs pro-thrombotiques comme le PAI-1 ou le facteur tissulaire, et inhibe la synthèse des anticoagulants naturels [38].

Le déséquilibre entre la coagulation et les voies fibrinolytiques favorisé par ce mécanisme d'immuno-thrombose entraîne des lésions alvéolaires diffuses et une accumulation anormale de fibrine au niveau des espaces alvéolaires, altérant donc les échanges gazeux, ce qui participera à l'élaboration d'un SDRA sévère, une hypoxémie profonde s'installe donc et entrainera une vasoconstriction réflexe avec réduction du flux sanguin et l'activation de la voie de signalisation des protéines HIFs (facteur inductible par l'hypoxie), qui vont stimuler la transcription de plusieurs facteurs pro-thrombotiques comme le facteur tissulaire et le PAI-1, majorant ainsi cette hypercoagulabilité [39].

### **3.2 Agression endothéliale**

Une agression endothéliale directe est le plus souvent décrite. Celle-ci semble liée à deux facteurs: Une atteinte virale spécifique, et une autre atteinte médiée par le complément. Effectivement, on retrouve des inclusions virales au sein des cellules de l'endothélium pulmonaire, cardiaque, rénal et hépatique, associées à une endothélite [40].

Cette observation est à corréler à la présence du récepteur ACE-2 au niveau de l'endothélium, et que le SARS-CoV-2 infecte directement des composantes vasculaires [41].

L'implication du complément a également été prouvée, par une étude histologique réalisée chez des patients présentant un SDRA avec des lésions dermatologiques montrant la présence des dépôts de C4d et C5b-9 au niveau des cellules endothéliale, suspectant une éventuelle agression endothéliale par le complexe d'attaque membranaire.

Des concentrations très importantes du facteur de von willebrand ont été documentées chez des patients COVID-19 en unité de soins intensifs (USI), ce qui plaide en faveur d'une lésion endothéliale importante, étant donné que ce facteur est synthétisé en grande partie par les cellules endothéliales.

Cette dysfonction endothéliale entrainera des anomalies microcirculatoires en modifiant l'équilibre du lit vasculaire vers plus de vasoconstriction favorisant ainsi l'inflammation, l'ischémie, l'œdème, et un état pro-coagulant systémique [35, 42].

### 3.3 Stase veineuse

Certaines hypothèses soutiennent l'existence d'une stase veineuse induite par des niveaux élevés de pression télé-expiratoire positive (PEEP ou positive end-expiratory pressure) appliqués chez les patients atteints de COVID-19 au stade de SDRA [43].

Ces haut niveaux atteints de PEEP augmentent la pression intra-thoracique, et diminuent la perfusion intra-pulmonaire. Cette réduction de la perfusion pulmonaire, en plus de la stratégie de réduction des apports hydro-sodés au cours du SDRA, favoriserait la stase intra-pulmonaire et donc les thromboses.

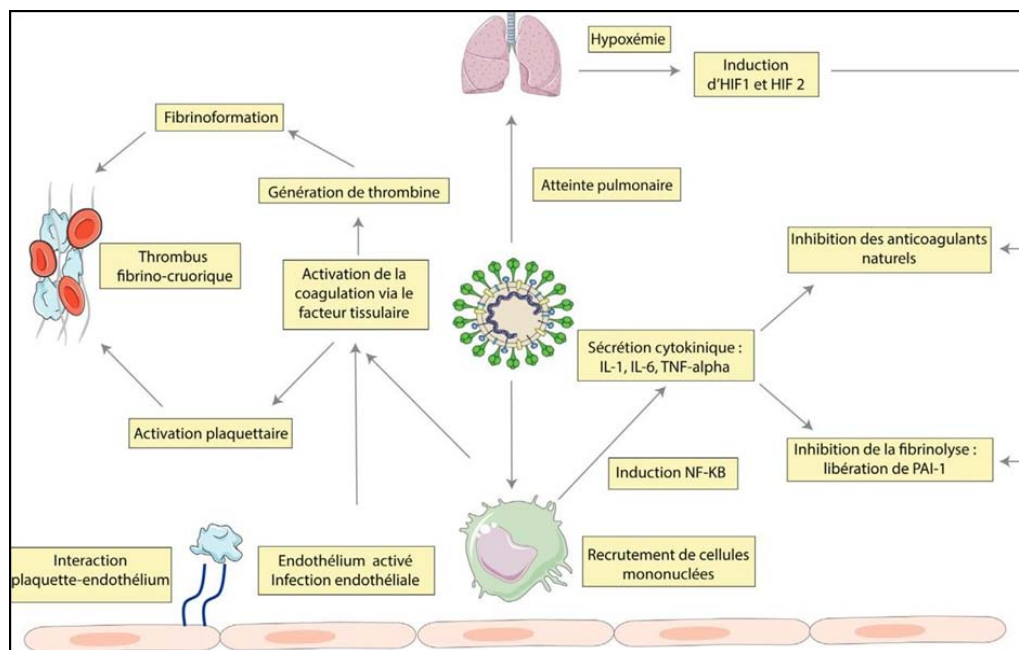


Figure 21 : Mécanisme éventuel de la coagulopathie lors de l'infection par le SARS-CoV-2 [35]

### III. Diagnostic

#### A. Manifestations cliniques de COVID-19

La symptomatologie liée à la maladie COVID-19 est très variable ; ainsi que les signes et les symptômes peuvent fluctuer selon les tranches d'âge, mais les plus fréquents sont la fièvre et la toux. D'autres symptômes assez courants incluent : dyspnée, asthénie, myalgies, expectorations, frissons, céphalées, maux de gorge, étourdissement, rhinorrhée et congestion nasale.

Tandis que certains cas sont bénins ou asymptomatiques, d'autres présentent des symptômes plus graves qui peuvent éventuellement mener à un syndrome de détresse respiratoire voire même le décès dans certains cas, alors que la pandémie de COVID-19 se poursuit à travers le monde, de plus en plus des signes et des symptômes sont associés à la maladie. Des symptômes gastro-intestinaux (diarrhées, vomissements, nausées) ont été rapportés, ainsi que des symptômes neurologiques, cardiovasculaires, thromboemboliques et des manifestations cutanées tardives ont été de plus en plus associées à la maladie [44, 45].

#### B. Exploration biologique

##### 1. Hémogramme

##### 1.1. Numération formule sanguine

##### 1.1.1. Lignée blanche

Le nombre des leucocytes pourrait être normal, réduit ou augmenté ; au cours de la phase précoce de COVID-19, la plupart des patients présentent une numération leucocytaire normale, dans les stades ultérieurs, une leucopénie ou une leucocytose peuvent survenir [46].

##### a. Polynucléaires neutrophiles

Le recrutement des polynucléaires neutrophiles a été observé dans la réponse immunitaire constatée lors de l'infection par le SARS-CoV-2. De plus, l'augmentation de la valeur des neutrophiles a été décrite comme un indicateur de mauvais pronostic chez les patients atteints de COVID-19 [47-48].

**b. Lymphocytes**

Durant la pandémie de COVID-19, plusieurs méta-analyses combinant les résultats d'une série d'études indépendantes, ont montré que la lymphopénie fait partie des signes hématologiques les plus fréquemment rencontrés durant la COVID-19 et presque constante chez les patients hospitalisés, avec une réduction significative de la valeur des lymphocytes dans les formes sévères [49].

**c. Monocytes**

Les monocytes inflammatoires étaient retrouvés en quantité importante chez les sujets graves. Mais certaines études, ont constaté une diminution substantielle du nombre de monocytes chez les patients COVID-19 [50-51].

**d. Eosinophiles**

Une étude sur la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 a montré qu'en plus de la lymphopénie, une éosinopénie a été observée chez 73 cas sur 138 (52,9%) des cas hospitalisés de COVID-19 sévère [52].

**e. Basophiles**

Il a été observé que la quantité de basophiles est plus faible pendant la maladie aiguë par rapport à la phase de récupération et c'est le cas dans la maladie COVID-19 sévère par rapport à la maladie légère/maladie modérée [53].

**1.1.2. Lignée rouge**

**a. Hémoglobine**

Les résultats des séries de cas publiées sont souvent contradictoires, certains articles rapportant des concentrations d'hémoglobine (Hb) similaires chez les patients qui ont survécu et ceux qui sont décédés des suites d'une infection par le SRAS-CoV-2, ou en unité de soins intensifs (USI) par rapport aux patients non-USI [54], tandis que d'autres ont signalé des valeurs d'hémoglobine plus faibles chez les patients atteints d'une maladie plus grave [55].

**b. Réticulocytes**

Des études ont montré que le niveau des réticulocytes était significativement plus élevé chez les patients critiques et sévères que chez les patients modérés [56].

**1.1.3. Plaquettes**

Durant la pandémie de COVID-19, de nombreuses études, ont montré que les patients en USI et les non-survivants étaient plus susceptibles d'avoir une valeur diminuée des plaquettes par rapport aux patients COVID-19 non sévères [57].

**1.2. Frottis sanguin**

Les caractéristiques notables signalées dans les cas de COVID-19 comprennent une fréquence accrue des lymphocytes réactifs, des plasmacytoïdes, une granulopoïèse significative, des polynucléaires neutrophiles hypergranulaires, parfois vacuolisés et des caractéristiques leucoérythroblastiques [58, 59].

**2. Anomalies de l'hémostase**

**2.1. Temps de Quick (TQ)**

Plusieurs études ont montré que le TQ est normal ou presque normal chez la plupart des patients COVID-19, alors que certaines études ont noté son allongement chez les patients sévères et non survivant [60, 61].

**2.2. Temps de céphaline avec activateur (TCA)**

Chez les patients infectés par la COVID-19, selon des études le TCA est souvent normal et seuls 6% des malades développent une prolongation du TCA, la durée moyenne du TCA semble être similaire chez les patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère [60].

**2.3. Fibrinogène**

Certains rapports ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative dans les valeurs de fibrinogène entre les patients COVID-19 sévères et non sévères, mais d'autres études rapportent des niveaux plus élevés chez les patients gravement malades [62].



#### **2.4. D-dimères**

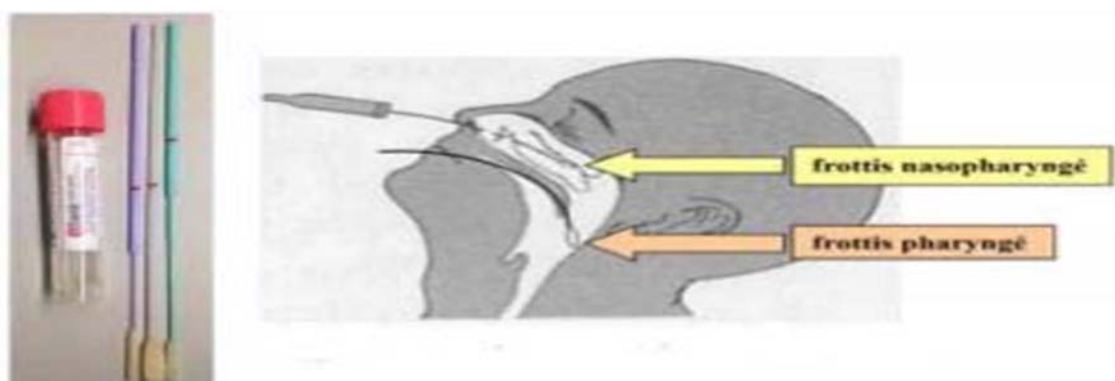
Selon les données obtenues d'un certain nombre d'études observationnelles, les patients atteints de la forme sévère et grave de la COVID-19 ainsi que ceux admis aux USI présentaient des concentrations plasmatiques des D-dimères 5 à 10 fois plus élevées par rapport à celles retrouvées chez les patients atteints des formes légères à modérés [63].

### **3. Diagnostic biologique spécifique**

La méthode diagnostique de choix du SARS-CoV-2 est la détection génomique par une méthode de biologie moléculaire (Reverse Transcription- Polymerase Chain Reaction ou RT-PCR) dans les prélèvements respiratoires, de préférence sur un frottis nasopharyngé. La RT-PCR est hautement spécifique avec une sensibilité variante entre 95% et 97% [64, 65].

Le diagnostic sérologique consiste à détecter les anticorps IgM et IgG dirigés spécifiquement contre le SARS-CoV-2, soit par des tests rapides immuno-chromatographiques, soit par des méthodes classiques immuno-enzymatiques. Où elles permettent de diagnostiquer des infections à un stade plus tardif [66, 67].

Autre méthode de diagnostic repose sur le test rapide antigénique avec le principal avantage d'un délai de rendu du résultat dans environ 15 min, mais avec une moindre sensibilité soit 70% [68].



**Figure 22 : Prélèvement nasopharyngé [65]**

#### 4. Autres anomalies biologiques

Bien évidemment, en plus des anomalies d'hémogramme et du bilan d'hémostase chez les patients atteints de la COVID-19, on retrouve classiquement de nombreuses autres anomalies qui ont été décrites dans les données de la littérature [69]. Parmi lesquelles, on cite :

- Une CRP le plus souvent élevée.
- Une procalcitonine souvent normale à l'admission, pouvant s'élever par la suite renseignant sur la surinfection.
- Une fonction rénale altérée dépendra de la présence d'une atteinte rénale ainsi que de son degré.
- Une cytolyse hépatique.
- Une élévation de la valeur de LDH.
- Une hémoculture réalisée au paroxysme de la fièvre peut revenir positive.
- Une troponine ultrasensible réalisée si suspicion d'IDM peut revenir positive.
- Un dosage du complément ainsi que des IL-6 ; IL-10 ; IL-18 ... peuvent revenir positif en cas d'orage cytokinique.
- Un dosage des anticorps auto-immuns antiphospholipides peut revenir positif si suspicion d'une maladie thromboembolique veineuse (MTEV).

#### C. Radiologie

La tomodensitométrie (TDM) sans injection en coupes fines est l'examen de référence, elle est indiquée chez les patients ayant un diagnostic suspecté ou confirmé de COVID-19 ou des signes de gravité clinique initiaux ou secondaires relevant d'une prise en charge hospitalière, mais pas d'indication à des fins de dépistage chez des patients sans signes de gravité et sans facteur de risque [70].

Les images les plus caractéristiques de la pneumonie COVID-19 sont des plages de verre dépoli (environ 80% des cas), multifocales, bilatérales et asymétriques.

L'atteinte prédomine classiquement dans les régions périphériques, postérieures et basales. Il n'y a généralement pas de syndrome micronodulaire, d'excavation, de lignes septales, ni d'adénomégalies médiastinales. D'autres signes ont été rapportés comme la présence de fines réticulations, d'épaississement péri bronchovasculaire, de dilatations vasculaires péri ou intra lésionnelles ou de signes de distorsion parenchymateuse [71, 72].

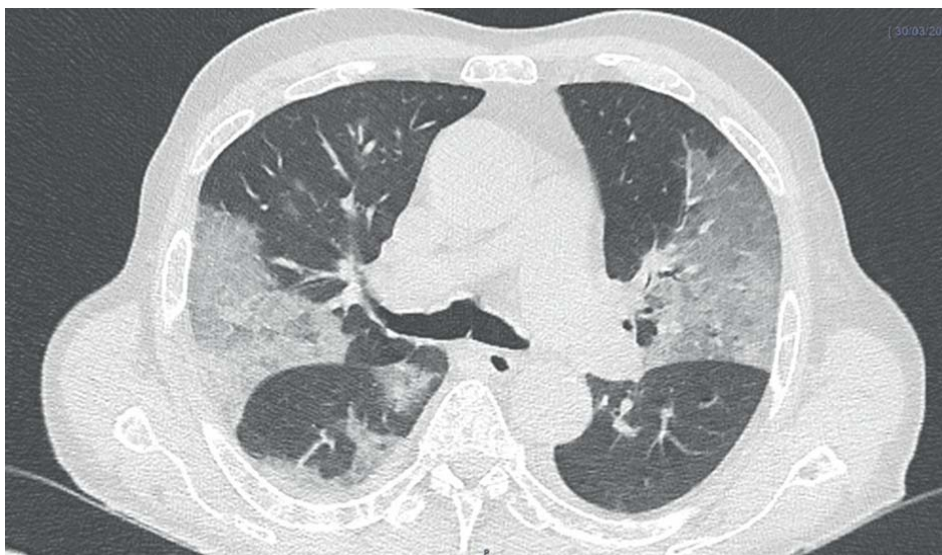
Les lobes inférieurs sont les plus atteints et le lobe moyen est le moins touché par la pneumopathie.

Les opacités en verre dépoli pures ou associées à des condensations étaient un des patterns le plus fréquemment retrouvé.

La présence d'un épanchement pleural ou d'un épaississement pleural isolé ou adjacent aux lésions a été aussi décrite dans l'atteinte pleurale.

La radiographie de thorax : moins sensible effectuée par défaut, mais n'ayant de valeur que si elle objective des anomalies.

L'échographie pulmonaire semble présenter un intérêt dans le screening des patients suspects au service d'accueil aux urgences. Elle permet d'objectiver une condensation pulmonaire sub-pleurale en particulier dans la partie postéro-inférieure des poumons, et parfois un épaississement pleural irrégulier.



**Figure 23 : Image scannographique montrant des plages de condensation bilatérales avec verre dépoli, dans un contexte de COVID-19 [70]**

## **IV. Prise en charge thérapeutique**

### **1. Traitement symptomatique**

Aucun traitement spécifique permettant de guérir l'infection COVID-19 n'est disponible à ce jour. La prise en charge initiale d'un patient infecté par le SARS-CoV2 repose sur : l'isolement, le repos, le traitement symptomatique de la fièvre (paracétamol à la dose de 60mg/kg/jour sans dépasser 4 g par jour), et l'hydratation... Les formes mineures de la maladie peuvent être prises en charge à domicile en respectant les règles d'hygiène individuelle et des mesures essentielles de prévention et de lutte contre la propagation de l'infection à l'entourage. Par contre une oxygénothérapie sera nécessaire en cas d'hypoxémie (SpaO2 inférieure à 93%), c'est le motif principal d'hospitalisation [73].

## **2. Traitement curatif**

Une méta-analyse a été réalisée pour trois nouveaux antiviraux oraux (molnupiravir, fluvoxamine et Paxlovid) afin d'évaluer l'amélioration des taux de mortalité ou d'hospitalisation et des événements indésirables chez les patients atteints de COVID-19. Cette étude a montré que ces trois nouveaux antiviraux oraux sont efficaces pour réduire les taux de mortalité et d'hospitalisation d'environ 67% chez les patients atteints de COVID-19. De plus, qu'ils n'ont pas augmenté la survenue d'effets indésirables, démontrant ainsi une bonne innocuité globale.

Ces trois médicaments sont toujours à l'étude, et les données disponibles suggèrent qu'ils apporteront un nouvel espoir pour la guérison de COVID-19 et qu'ils ont le potentiel d'être un traitement révolutionnaire et très prometteur pour la COVID-19 [74, 75].

## **3. Prévention et prise en charge des complications**

La complication la plus plausible dans la prise en charge de la COVID-19 est la survenue d'une détresse respiratoire. La persistance d'une détresse respiratoire et/ou une SpO2 inférieur à 94 % avec un débit de six litres/minutes d'O2 doit envisagée un éventuel transfert en réanimation [76].

En raison du risque d'instabilité et d'interaction médicamenteuse, un relais par héparinothérapie curative est recommandé chez les patients sous anticoagulants oraux. Une prévention des thromboses veineuses par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) à dose standard, adaptée à la fonction rénale est recommandé chez les patients hospitalisés à risque intermédiaire qui ne sont pas sous anticoagulants au long cours [77].

Comme pour la grippe, les surinfections bactériennes présentent le principal risque d'infection surajoutée. La décision de prescription d'antibiothérapie se base sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques. Il a été montré que les surinfections bactériennes dans le cadre d'une infection COVID-19 sont moins fréquentes en comparaison de la grippe, rendant moins fréquent le recours à une antibiothérapie dans la prise en charge [76].

Anisi L'orage cytokinique, survenant vers J7-J10, est responsable de la plupart des aggravations. Dans ce contexte, plusieurs traitements ont été suggérés : corticothérapie, tocizilumab (anti-IL6) et anakinra (anti-IL1 $\beta$ ). Selon une expérience clinique de quelques semaines, une corticothérapie ou du tocizilumab (d'accès plus limité que la corticothérapie) sont adoptés par de nombreux prescripteurs dans les aggravations tardives. La prescription d'une antibiothérapie concomitante (pour empêcher une surinfection bactérienne pouvant aggraver la situation) était laissée à la circonspection du médecin traitant [76, 78, 79]

#### **4. Critères de guérison et surveillance**

Pour un cas symptomatique (confirmé ou probable) : La guérison sera annoncée à l'issue de la période de traitement de 10 jours, en plus de la présence des deux critères suivants :

- Normalisation du bilan biologique.
- Bonne amélioration clinique, avec une apyrexie pendant 3 jours successifs.

Pour un cas asymptomatique : la guérison ne peut être évoquée qu'à l'issue des 7 jours de traitement, sans l'apparition d'aucun signe suggestif de la maladie.

En post guérison Le patient doit compléter le confinement pour une durée de 14 jours après le début de la prise en charge (les 14 jours inclus la période d'hospitalisation).

Durant le confinement le patient guéri doit respecter strictement les règles d'hygiène individuelle et les mesures essentielles de prévention et de lutte contre la propagation de l'infection à l'entourage. Tout patient mis sous traitement doit être surveillé activement à la recherche d'éventuels effets indésirables.

## V. Prévention

### 1. Mesures non spécifiques

La prévention vise principalement à éviter la contagion en suspendant tout contact étroit avec une personne suspecte ou malade et en mettant en place les principes de base d'une bonne hygiène. Ceci passe notamment par l'instauration de certaines règles comme :

- La distanciation physique en respectant une distance d'au moins un mètre entre deux personnes.
- L'arrêt des embrassades et des échanges manuels.
- le port du masque en présence d'une tierce personne.
- Le lavage fréquent des mains avec une solution hydro-alcoolique ou à l'eau et au savon.
- Éviter de toucher le nez, les yeux et la bouche.
- L'utilisation des mouchoirs jetables ou encore la pratique de tousser dans son coude pour éviter la génération d'aérosols.
- La désinfection des surfaces potentiellement contaminées telles que les poignées de portes, boutons d'ascenseurs, les écrans de téléphone... [80].



**Figure 24 : Illustration des 5 mesures barrières contre la COVID-19 [80]**

## **2. Vaccination**

Les connaissances scientifiques actuelles montrent que la vaccination constitue le meilleur moyen de réduire la charge de morbidité et la propagation de la maladie, voire de l'éradiquer en l'absence du traitement convenable. En raison de l'urgence de besoin, de grandes entreprises pharmaceutiques et non pharmaceutiques ont déployé des efforts énormes, pour mettre au point un vaccin sûr et efficace le plus rapidement possible et maîtriser la pandémie.

Le Maroc a été classé parmi les 10 premiers pays à réussir le défi de la vaccination contre la COVID-19, par sa campagne de vaccination démarrée le 28 janvier 2021 dans le but de réduire puis d'éliminer les taux de contamination et de décès dus à l'épidémie et de maîtriser la propagation du virus, dans la perspective d'un retour progressif à la vie normale.

Il faut garder à l'esprit que le fait d'être vacciné ne signifie pas que l'on est à l'abri, l'adoption de mesures barrières reste plus que nécessaire même avec la vaccination [81].

Au Maroc, les vaccins qui ont été approvisionnés et administrés contre la COVID-19 sont les suivants : Le vaccin Oxford/AstraZeneca, le vaccin Sinopharm et le vaccin à ARNm Pfizer/BioNTech.

Les personnes ayant des antécédents de réaction allergique grave à l'un des composants du vaccin ne doivent pas être vaccinées. Aussi, il n'est pas recommandé de vacciner systématiquement les sujets âgés de moins de 12 ans.

On recommande de procéder aux deux injections nécessaires pour assurer une protection complète, en les espaçant de 21 à 28 jours.

En ce qui concerne l'administration de la 3ème dose de rappel de la vaccination, elle a été démarrée au Maroc le Lundi 04 Octobre 2021, ciblant les personnes complètement vaccinées depuis au minimum 6 mois.



A la date du vendredi 14 octobre 2022, 67,8% des citoyens marocains ont reçu au moins la première dose du vaccin, dont 63,7% complètement vaccinés [82].

## DISCUSSION DE NOS RESULTATS

### I. Données épidémiologiques

#### 1. Sexe

Dans notre série, nous avons noté une prédominance masculine, 70% des hommes contre 30% des femmes, avec un sexe ratio H/F de 2,3.

Nous pouvons affirmer, d'après les résultats de notre étude, que le facteur du sexe masculin constitue formellement un facteur de risque associé à la maladie COVID-19.

D'ailleurs, nous retrouvons dans la littérature de nombreuses études qui nous rejoignent dans ce même sens ; 63,7 % des patients étaient des hommes dans l'étude de Wu et al, 58,1% et 62% dans les études de Guan et al et Zhou et al, respectivement [83, 84, 85]. Cette différence est possiblement expliquée par la fréquence plus élevée des facteurs de risques de sévérité de la maladie dans la population masculine.

Aussi, d'autres études viennent conforter nos résultats, en ayant trouvé que les patients de sexe masculin ont un risque de mortalité suite au COVID-19 beaucoup plus élevé que celui des patientes de sexe féminin [86, 87].

Cette susceptibilité masculine a été traitée dans l'étude italienne de Federico et al publiée dans le Journal of endocrinological investigation. Cette dernière a mis le point sur deux paramètres initiateurs de l'infection COVID-19 qui sont l'ACE2 et le TMPRSS2 tous deux influencés par le sexe.

D'abord, le gène codant pour l'ACE2 étant exprimé sur le chromosome X et influencé par le taux d'œstrogènes, explique son taux augmenté chez la femme. Son rôle est d'assurer le bon fonctionnement de l'axe rénine angiotensine (SRA) au niveau de tous les systèmes atteints. Une fois l'infection virale avérée, le SRA a une action vasodilatatrice, anti inflammatoire et antifibrotique.

D'autre part, le taux d'androgènes diminué chez la femme aide au maintien d'un taux diminué de TMPRSS2, ce qui représente un facteur protecteur supplémentaire.

Ainsi, ces mécanismes expliqueraient le rôle des hormones et des chromosomes sexuels dans la susceptibilité masculine pour l'infection au SARS-CoV2 [88].

De plus, cette prédominance masculine est aussi expliquée par la nature militaire de l'hôpital et l'admission fréquente d'hommes par rapport aux femmes.

## **2.**

L'âge moyen de nos patients (n=218) était de 45 ans, les extrêmes étaient de 15ans à 72ans.

L'âge moyen de nos patients était légèrement inférieur à celui trouvé dans d'autres études de Guan et al, Wu et al, et Zhou et al qui étaient de 47 ans, 51 ans, et 56 ans respectivement [84, 83, 85].

Nous pouvons aussi confirmer, suite aux résultats de notre étude, que le facteur d'âge avancé, notamment les sujets âgés de 65 ans et plus, représente en effet, un facteur de risque associé à la maladie COVID-19. Chez nos patients présentant un tableau de COVID-19 sévère (n =82) la moyenne d'âge était de  $65,21 \pm 5,71$ ans, contre  $49,13 \pm 7,81$  ans chez les patients présentant un tableau de COVID-19 non sévère (n=136), avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $p=0,038$ ). Cela signifie que les plus âgés étaient plus susceptibles de présenter des symptômes sévères.

Egalement, de nombreux travaux figurants dans la littérature nous rejoignent dans ce sens. En effet, une étude vient étayer notre affirmation, en traitant les manifestations cliniques ainsi que le pronostic des patients atteints par la COVID-19, âgés de 60 ans et plus, retrouve que l'âge a été identifié comme un facteur de risque de mortalité [89, 90].

Une autre étude, qui parallèlement rejoint nos résultats, trouve que les patients avec un âge avancé ont une réponse immunitaire probablement plus faible, et par conséquent, ils sont plus susceptibles de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et donc, ont un risque de mortalité beaucoup plus élevé que les sujets plus jeunes [91].

**Tableau XXI : Différentes études rétrospectives à propos du sexe et de l'âge comme étant des facteurs de risques de sévérité chez les patients COVID-19 [84, 83, 85, 92, 94, 93]**

Etude	Nombre de patients	Sexe masculin (%)	Âge médian (Ans)
Notre étude	218	70%	45
Guan et al. [84]	1099	58,1%	47
wu et al. [83]	201	63,7%	51
Zhou et al. [85]	191	62%	56
Mo P et al. [92]	85	64,70%	61
Yang X et al. [94]	32	65,60%	64,6
Wang D et al. [93]	36	61,10%	66

## **II. Sévérité de la maladie**

Au début de la pandémie, de Mars à Juin les cas sévères étaient tous admis en réanimation ; seuls les cas bénins, modérés et asymptomatiques étaient hospitalisés aux autres services ; ceux bénins étaient majoritaires (51,9%) et ceux modérés ne représentaient que 9,7% selon une étude menée à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech [95].

La décision du ministère de prise en charge à domicile des cas asymptomatiques, bénins ou modérés avec un terrain non compliqué ainsi que celle de n'admettre que ceux nécessitant une prise en charge hospitalière selon des critères définis, a été instaurée pour répondre à la crise sanitaire qu'a connu notre région durant la période de juillet à décembre.

Une étude menée à l'hôpital Militaire de Marrakech dans la période juin- décembre a trouvé une prédominance des cas sévères soit 59% contre 41% des cas non sévères modérés ou bénins [96].

Par rapport aux études citées, dans notre travail nous avons remarqué une prédominance des cas non sévères soit 62% contre 38% des sujets ayant une COVID-19 sévère. Cela pourrait être expliqué par la période de notre étude (avril-octobre).

### **III. Atteintes hématologiques**

Nous distinguons les anomalies concernant l'hémogramme et celles affectant le bilan d'hémostase.

#### **A. Modification de l'hémogramme au cours de COVID-19**

La numération formule sanguine permet une appréciation quantitative des différentes cellules sanguines, elle fournit également des informations importantes sur l'état du système immunitaire et sur l'état de santé globale. L'étude morphologique quant à elle, permet à l'aide d'un frottis sanguin, une évaluation plutôt qualitative de ces cellules, que nous demandons souvent lorsque les résultats de la numération formule sanguine sont anormaux.

##### **1. Numération formule sanguine (NFS)**

Selon les différents consensus et protocoles médicaux consultés, la NFS fait partie des analyses suggérées. Certains établissements chinois recommandent une attention particulière lorsque la valeur absolue des lymphocytes est diminuée significativement, avec un contrôle fréquent de ce paramètre. Alors que les établissements hospitaliers aux Etats-Unis, recommandent la réalisation d'une numération formule sanguine avec un frottis sanguin lors d'une première visite à l'urgence et de manière quotidienne chez les patients hospitalisés aux soins intensifs.

D'après plusieurs études scientifiques, dont la majorité ont été menée en Europe et en Chine, plusieurs anomalies de la formule sanguine telle qu'une leucocytose, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une lymphopénie, et éventuellement une thrombopénie, ont été observées chez les patients hospitalisés atteints de la COVID-19.

Le recours à l'hémogramme est donc pertinent chez les patients COVID-19 positifs qui nécessitent d'être hospitalisés, et devrait se faire de manière systématique lorsque le patient se présente aux urgences. C'est l'examen le plus disponible, le plus efficace et le plus économique [97].

### **1.1. Anomalies de la lignée blanche**

Si la littérature a décrit une valeur des leucocytes normale, diminuée ou élevée dans l'infection COVID-19. Il a tout de même noté la survenue fréquente d'hyperleucocytose dans les tableaux sévères ou dans une étape plus avancée de COVID-19.

Une méta analyse faite par l'équipe japonaise de Yamada et al, regroupant 18 études de 3278 patients, a révélé que l'hyperleucocytose à l'admission est un élément de mauvais pronostique [98].

D'autre part, l'hyperleucocytose peut aussi témoigner de la surinfection, de la variabilité de la réponse immunitaire interpersonnelle ou encore être le résultat d'un traitement à base de corticoïdes.

L'étude de Yang et al [99], a trouvé une moyenne des leucocytes de 9100/mm<sup>3</sup> pour les cas sévères contre 6400/mm<sup>3</sup> chez les cas non sévères.

De son côté, Sara Velazquez et al [100], ont trouvé des résultats similaires : 7200/mm<sup>3</sup> chez les cas sévères contre 6600/mm<sup>3</sup> chez les cas non sévères.

Dans les deux études citées ci - dessus, la valeur des leucocytes a été identifiée comme un facteur de risque de sévérité (p=0.006 et p=0,0034 respectivement).

Dans notre travail, l'hyperleucocytose a été trouvée chez 51% de la population étudiée ces résultats sont semblables à ceux de la série de Ait Salah et al, soit 57% [101].

Dans notre série, la moyenne des leucocytes était de 12120 ±6370/ mm<sup>3</sup> chez les cas sévères contre 11190 ±6120/mm<sup>3</sup> chez les cas non sévères. L'hyperleucocytose n'était pas

corrélée à la sévérité dans notre échantillon ( $p = 0,28$ ). Ainsi, la valeur des leucocytes a été identifiée comme un biomarqueur de performance médiocre dans la prédiction de sévérité, (AUC=0,577).

Ces résultats sont soutenus par l'étude de Tao et al [102], qui n'ont pas noté de différence significative entre ses 2 cohortes : 6400/mm<sup>3</sup> (cas sévères) contre 6200/mm<sup>3</sup> (cas non sévères).

La leucopénie a été trouvée chez 5% de la population étudiée ce qui est proche des données de l'étude de Lamouassni et al (6%) [96].

Les résultats de notre étude peuvent être expliqués par l'hétérogénéité de notre échantillon d'étude concernant la phase de la réponse immunitaire.

**a. Polynucléaires Neutrophiles**

Les neutrophiles jouent un rôle important dans la défense primaire contre les infections bactériennes ou fongiques, leur rôle dans les infections virales n'est pas encore bien élucidé. [103, 104]

Néanmoins, il a été suggéré que ces polynucléaires favorisent la défense antivirale en faisant appel à d'autres populations cellulaires, aux NET (Neutrophiles Extracellular Traps), véritables pièges formés à partir d'une trame de neutrophiles afin de limiter la propagation virale [105].

De plus, l'augmentation des neutrophiles n'est pas seulement observée dans le compte cellulaire périphérique mais aussi dans le parenchyme pulmonaire. Ceci a été noté dans les autopsies post-mortem des patients ayant succombé au COVID-19, témoignant d'une inflammation à ce niveau.

Dans notre étude, la moyenne des neutrophiles de la population sévère était de 9590±6330/mm<sup>3</sup>, une moyenne plus augmentée que celle de Sara Velazquez et al [100] : 5700/mm<sup>3</sup>, Yang et al [99] : 7730±5400/mm<sup>3</sup> et celle notée chez Tao et al [102] : 5200/mm<sup>3</sup>.

La moyenne de la population non sévère pour ce même paramètre était de  $9250 \pm 5720 / \text{mm}^3$ , une moyenne plus élevée que celle de, Sara Velzquez et al :  $4700 / \text{mm}^3$ , Yang et al :  $4550 \pm 210 / \text{mm}^3$  et celle de Tao et al :  $3600 / \text{mm}^3$ .

Dans notre travail, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles a été notée chez 54% des patients.

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la sévérité de COVID-19 et la valeur des neutrophiles ( $p=0,69$ ), ainsi, la valeur des neutrophiles a été identifiée comme un biomarqueur de performance médiocre dans la prédiction de la sévérité de COVID-19, ( $\text{AUC}=0,62$ ).

**b. Lymphocytes**

Durant la pandémie de COVID-19, plusieurs méta-analyses combinant les résultats d'une série d'études indépendantes, ont montré que la lymphopénie fait partie des signes hématologiques les plus fréquemment rencontrés durant la COVID-19, presque constante chez les patients hospitalisés [106, 107].

Dans notre étude nous avons trouvé, une lymphopénie chez 67,43% des patients. Wu et al, [108] ont noté une lymphopénie chez 64% des cas, ce qui concorde avec nos résultats.

En lien avec la gravité de la pathologie, les valeurs des lymphocytes semblent être plus basses chez les patients atteints de formes sévères et chez les patients décédés [106, 109, 110].

Une méta-analyses publiée par Zhao Q et al, combinant les résultats de 13 séries d'études sur COVID-19, comportant un nombre total de cas de l'ordre de 2282, a montré que les patients atteints de COVID-19 sévère présentaient une réduction du nombre de lymphocytes par rapport au groupe COVID-19 non sévère, la présence d'une lymphopénie était associée à un risque important de COVID-19 sévère [111].

Pour appuyer cet argument, l'étude suivante compare la moyenne des lymphocytes entre les patients sévères et modérés de COVID-19 (étude de Chuan Qin [112]) : Parmi 452 patients atteints de COVID-19, 286 ont été diagnostiqués comme infection sévère, le nombre de



lymphocytes chez ces derniers était plus faible par rapport aux autres patients (800/mm<sup>3</sup>, contre 1000/mm<sup>3</sup>).

La moyenne des lymphocytes observée dans notre série, était de 1003±640/mm<sup>3</sup> chez les cas sévères, ces résultats sont supérieurs à ceux de Tao et al [102] ayant trouvé une moyenne de 870/mm<sup>3</sup> et légèrement supérieurs à ceux de Sara Velazquez et al [100] ayant trouvé une moyenne de 900/mm<sup>3</sup> chez les cas sévères.

Pour les cas non sévères une moyenne de 1400±970/mm<sup>3</sup> a été trouvée, ces résultats sont comparable à ceux de Tao et al (1800/mm<sup>3</sup>) et ceux de Sara Velazquez et al (1100/mm<sup>3</sup>).

Nous avons trouvé que la valeur des lymphocytes, était statistiquement corrélée à la sévérité de COVID-19 chez non patients (p=0.003). Ces résultats sont réconfortés par la majorité des études [113, 114, 115].

Dans notre série, la valeur des lymphocytes a été notée comme un biomarqueur de performance médiocre dans la prédiction de la sévérité de COVID-19 (AUC= 0.61).

La méta analyse de Huang et Pranata a noté que la survenue de la lymphopénie est associée à la sévérité, la mortalité, le SDRA, ainsi que l'admission en soins intensifs. Cette association a été d'autant plus suggérée chez les patients jeunes que ceux âgés [115].

**Tableau XXII : Comparaison de notre étude avec d'autres études réalisées au sujet des patients ayant la COVID-19 et la lymphopénie [84-116-117-85]**

<b>Etude</b>	<b>Pourcentage des cas avec lymphopénie</b>
<b>Notre série</b>	67,43%
<b>Guan et al [84]</b>	83.2%
<b>Li et al [116]</b>	88%
<b>Wu et al [84]</b>	64%
<b>Hung et al [117]</b>	63%
<b>Zhou et al [85]</b>	40%

**c. Monocytes**

Les macrophages et les monocytes ont été impliqués dans les formes sévères de SARS et l'infiltration du poumon par des macrophages dérivés des monocytes était liée au développement d'une atteinte pulmonaire sévère dans un modèle expérimental [118].

L'analyse du lavage broncho alvéolaire (LBA) des patients infectés par le SARS-CoV-2 a permis de mettre en évidence une perte des macrophages alvéolaires « classiques » (cellules résidentes alvéolaires impliquées dans la défense immunitaire et l'homéostasie pulmonaire) et une majoration des macrophages présentant un profil pro-inflammatoire. Ces derniers produisent plusieurs chimiokines, dont CCL2 qui est impliquée dans le recrutement de monocytes circulant vers les organes, créant probablement une boucle de renforcement.

Il existe des résultats contradictoires concernant le nombre des monocytes dans la COVID-19. En effet, certaines études ont rapporté une augmentation de leur nombre [120, 121, 122], alors que d'autres n'ont montré aucun changement significatif [123].

Dans notre étude, la monocytose était trouvée chez 47 patients, soit 21,55% de l'effectif total. Dans une étude faite par QIAN et al, ils ont trouvé une monocytose chez 19,78% des patients, ce qui concorde avec les résultats de notre étude [124].

Or dans notre travail nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la monocytose et la sévérité de COVID-19 ( $p=0,266$ ). Ainsi la valeur des monocytes a été notée comme un biomarqueur de performance médiocre dans la prédiction de sévérité de COVID-19 ( $AUC=0,667$ ). Ces résultats sont soutenus par l'étude de A. Pirsalehi et al, qui n'ont pas noté de corrélation significative entre la monocytose et la sévérité de COVID-19, ( $p=0,281$ ) [122].

**d. Eosinophiles**

Plusieurs études ont suggéré que le nombre d'éosinophiles en dessous des niveaux normaux ( $<100/mm^3$ ) pourrait être un biomarqueur viable pour le diagnostic de COVID-19 [125, 126].

Les modifications du nombre différentiel de leucocytes dans le sang périphérique chez les patients atteints de COVID-19 et les patients atteints d'une autre pneumonie virale ont été comparées. Ainsi, 93% des patients du groupe COVID-19 présentaient une éosinopénie, et

seulement 30% des patients du groupe pneumonie virale non-COVID-19 ont connu une baisse du nombre d'éosinophiles en dessous des niveaux normaux [125].

Notre étude a mis en évidence ce point, c'est-à-dire que cette anomalie pourrait être un marqueur de l'infection au SARS-CoV-2, et ce en présentant les résultats suivants : 33,02% de nos patients atteints de COVID-19 ont eu une éosinopénie.

Dans une analyse rétrospective de Tan et al, une diminution des éosinophiles a été détectée chez 33 des 40 patients atteints de COVID-19 à l'admission, tandis que les éosinophiles étaient inversement liés à la gravité de la maladie, ( $P = 0,003$ ). De plus, les éosinophiles du sang périphérique des patients sont revenus à des valeurs normales avant la sortie, suggérant un rôle putatif des éosinophiles dans la prédiction du pronostic des patients [126].

Dans le même sens certains auteurs ont également émis l'hypothèse que l'amélioration de l'éosinopénie pourrait être également un indicateur de l'amélioration de COVID-19, mais davantage de données seront nécessaires pour le confirmer [127, 128].

Dans notre travail, nous n'avons pas noté de corrélation entre la valeur d'éosinophiles et la sévérité de COVID-19 ( $p=0,176$ ). La valeur des éosinophiles a été identifiée comme un biomarqueur de bonne performance dans la prédiction de sévérité, ( $AUC=0,779$ ) mais avec une spécificité très faible à 25%.

En conclusion, nous pensons que les données obtenues à partir de notre étude confirment que l'évaluation de la numération des polynucléaires éosinophiles représente un biomarqueur valide : la présence d'éosinopénie peut aider au diagnostic précoce de COVID-19, mais d'autres études sont nécessaires pour détailler la relation de l'éosinopénie avec la sévérité de COVID-19.

#### **e. Basophiles**

Tong Et al, ont trouvé une moyenne des basophiles de  $0/\text{mm}^3$  chez les patient sévères, contre  $10/\text{mm}^3$  chez ceux non sévères. Dans cette étude, les valeurs basses des basophiles ( $<20/\text{mm}^3$ ) ont été corrélées à la sévérité de COVID-19 ( $p=0,001$ ) [129].

Dans le même sens, Alexandra Myari et al [130], ont montré dans leur étude que les valeurs basses des basophiles peuvent servir comme marqueur précoce pour le diagnostic de COVID-19, mais des études sur des échantillons plus larges seraient souhaitables.

Il a été suggéré, cependant, que la diminution du nombre des basophiles dans le sang pourrait être attribuée à la migration vers les poumons [129, 131].

Dans notre étude, la moyenne des basophiles observée chez les patients sévères était de  $20 \pm 10 / \text{mm}^3$  contre  $20 \pm 20 / \text{mm}^3$  chez la population non sévère.

Les valeurs basses des basophiles dans notre série, n'étaient pas corrélées à la sévérité, ( $p=0.128$ ).

Ainsi les valeurs basses des basophiles ont été identifiées comme un biomarqueur de performance médiocre dans la prédiction de la sévérité de COVID-19 ( $\text{AUC}=0,644$ ), avec une faible sensibilité et spécificité, 46% et 33% respectivement.

## **1.2. Anomalies de la lignée rouge**

### **a. Hémoglobine**

Dans notre étude, la moyenne de la valeur d'hémoglobine observée chez les patients sévères était de  $11.84 \pm 3,74$  g/dl contre  $12.69 \pm 2,55$  g/dl chez la population non sévère.

Nous avons trouvé une anémie chez 46% de toute la population étudiée.

Dans notre travail, la valeur d'hémoglobine a été corrélée à la sévérité de COVID-19 ( $p=0.042$ ), mais n'était pas performante dans sa prédiction ( $\text{AUC}=0.397$ )

L'étude chinoise de Tao et al [102], traitant l'association entre la sévérité de COVID-19 et l'anémie chez une cohorte de 222 patients, a trouvé celle-ci chez 35.5% de sa population, un pourcentage légèrement diminué par rapport à celui de notre étude. Semblablement à notre série, l'anémie a été corrélée à la sévérité de COVID-19, ( $P=0,046$ ).

Sara Velazquez et al [100], ont trouvé une moyenne d'hémoglobine de 13,9g/dl chez le groupe des cas sévères contre 13,8g/dl chez les cas non sévères. Dans cette étude la valeur d'hémoglobine n'était pas corrélée à la sévérité de COVID-19, ( $p=0,37$ ).

Quoique peu traitée dans la littérature, des études ont montré que les patients souffrant d'anémie étaient plus susceptibles de développer une COVID-19 sévère et avaient une mortali-

té plus élevée. De plus, la sévérité de l'anémie était positivement et fortement associée à des réponses inflammatoires plus graves. Ainsi, les lésions myocardiques et les dysfonctionnements rénaux pourraient potentiellement contribuer au risque accru de maladie grave chez les patients anémiques atteints de COVID-19 [102, 132, 133].

Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cela. D'abord, le SARS-CoV-2 en interagissant avec l'hémoglobine, attaque l'hème et provoque une hémolyse [134].

Ensuite, le SARS-CoV-2 peut mimer l'action de l'hepcidine en augmentant le taux de ferritine tissulaire, ce qui induit une diminution du fer sérique et par conséquent une anémie.

En conséquence, l'hypoxie est installée car le transport de l'O<sub>2</sub> par l'hémoglobine est déficient, et l'hyperferritinémie favorise le stress oxydatif ainsi qu'une réponse inflammatoire exagérée responsable de l'orage cytokinique [135].

### **b. Hématocrite**

La moyenne de la valeur d'hématocrite observée chez les patients sévères était de 35,19 ± 9,21% contre 37,08 ± 6,23% chez la population non sévère. La valeur d'hématocrite n'était pas corrélée à la sévérité de COVID-19, ( $p = 0,076$ ).

Tao et al [102], ont trouvé une moyenne d'hématocrite de 34.1% chez le groupe des patients sévères contre 39.1% chez les cas non sévères. La valeur d'hématocrite a été corrélée à la sévérité dans cette étude ( $p=0,03$ ).

En raison de la littérature limitée sur l'anémie chez les patients atteints de COVID-19, les données sur les valeurs d'hématocrite chez ces patients restent incertaines.

### **1.3. Plaquettes**

Dans notre étude, la thrombopénie a été notée chez 20 % de l'échantillon étudié.

A l'issue d'une étude menée par le (Département de néphrologie de l'Hôpital central des Trois Gorges de Chongqing, Chine « Lei Liu » [135]), ont noté en concordance avec notre étude une thrombopénie chez 19,6%.

De nombreuses études ont comparé la numération plaquettaire chez les patients atteints de COVID-19 sévère et non sévère :

Une méta-analyse publiée par Lippi G et al, combinant les résultats de 9 séries d'études sur la COVID-19, et comportant un nombre total de cas de l'ordre de 1779, dont 399 patients avaient une maladie grave, a révélé que la numération plaquettaire était significativement plus faible chez les patients atteints de COVID-19 sévère, et que la thrombocytopénie était associée à un risque multiplié par cinq de gravité et de mortalité, servant donc d'indicateur biologique d'aggravation de la maladie durant l'hospitalisation [136].

Dans le même sens lors d'une étude descriptive rétrospective monocentrique de 30 cas confirmés COVID-19 et hospitalisés à l'hôpital central de Huizhou, Qu et coll, ont constaté que chez les patients qui présentent la forme grave de la maladie, la numération plaquettaire avait une tendance à une augmentation initiale suivie d'une diminution avec une aggravation de l'état clinique, conduisant finalement à un séjour hospitalier plus long [137].

Dans notre étude, la moyenne des plaquettes observée chez les patients sévères était de  $158130 \pm 77590/\text{mm}^3$  contre  $296870 \pm 102770/\text{mm}^3$  chez ceux non sévères, la valeur des plaquettes a été identifiée comme un facteur de risque de sévérité de COVID-19 ( $p=0.0001$ ), et un biomarqueur fiable pour sa prédiction (AUC=0,86), avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 40%, avec un seuil prédictif à  $250000/\text{mm}^3$ .

Tao et al, ont noté un résultat semblable de  $193000/\text{mm}^3$  chez les cas sévères contre  $229500/\text{mm}^3$  chez ceux non sévères [102].

Sara Velazquez et al, ont aussi noté des résultats comparables : une valeur des plaquettes de  $186000/\text{mm}^3$  chez les cas sévères contre  $208000/\text{mm}^3$  chez les non sévères. La valeur des plaquettes a été corrélée à la sévérité dans cette étude, ( $p=0,034$ ) [100].

**Tableau XXIII : Comparaison de notre étude avec d'autres études réalisées au sujet des patients COVID-19 présentant une thrombopénie [84-135-83-101]**

Etude	Pourcentage des cas avec thrombopénie
Notre série	20%
Guan et al [84]	36,2%
Lei liu et al [135]	19,6%
Wu et al [83]	18,8%

## **2. Frottis sanguin**

En général, les infections virales causent habituellement une hyperleucocytose périphériques qu'est faites des lymphocytes activés, d'autres hyperbasophiles avec des monocytes très vacuolisés et des polynucléaires neutrophiles montrant un aspect pseudo-pelger huet du noyau et des inclusion cytoplasmiques.

Les données de la littérature sur les changements morphologiques des leucocytes au cours de l'infection de COVID-19 sur les frottis sanguins périphériques examinés et l'importance de ces changements sur l'évolution clinique de la maladie sont limitées [138].

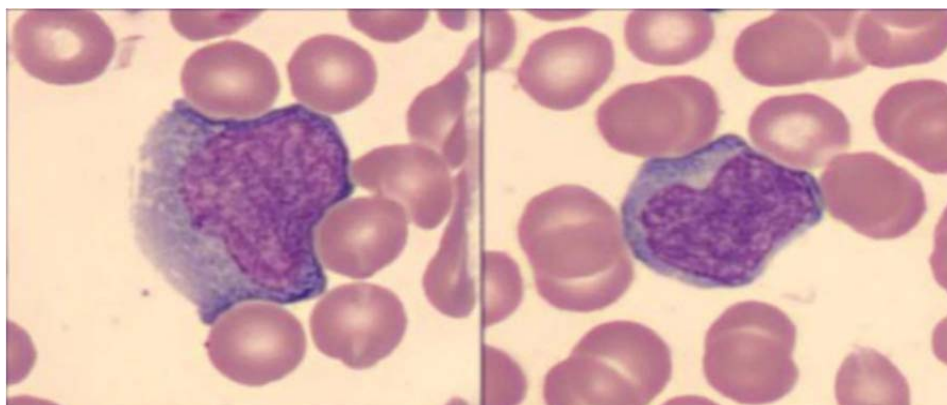
Chong VCL et al [139], ont examiné les frottis sanguins périphériques de 32 patients COVID-19 positifs, ce qui a montré la présence des lymphocytes réactifs dans 23 cas (72%).

Les lymphocytes réactifs sont couramment observés dans d'autres maladies virales telles que la mononucléose infectieuse, et la dengue. Ils ont des caractéristiques morphologiques variées :

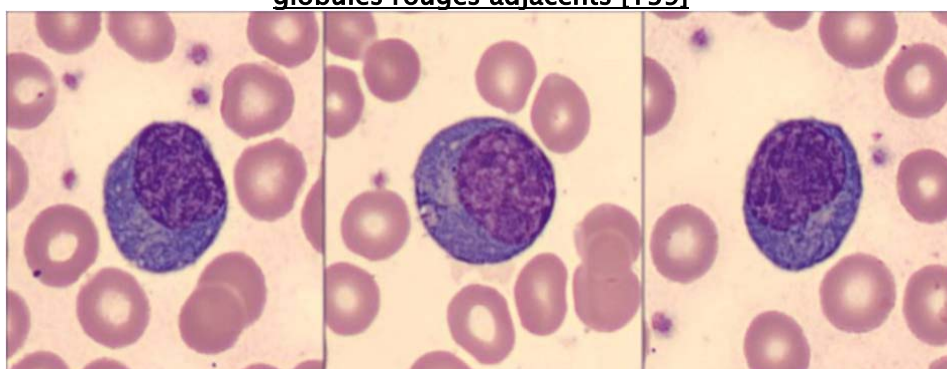
Le sous-type le plus courant observé chez les patients COVID-19 présentait un cytoplasme bleu pâle abondant distinctif qui juxtapose souvent les globules rouges adjacents (figure24).

De manière frappante, des lymphocytes lymphoplasmacytoïdes étaient présents chez 16 des 23 patients, ce sont de petits lymphocytes matures avec de la chromatine condensée et un noyau excentrique parfois avec un arcoplasme paranucléaire (figure25), les lymphocytes lymphoplasmacytoïdes sont également observés dans la dengue et dans quelques lymphomes non hodgkiniens à cellules B.

Les lymphocytes réactifs des deux types peuvent coexister dans un seul frottis sanguin périphérique chez les patients COVID-19 [139].



**Figure 25 : lymphocytes réactifs présentant un cytoplasme bleu pâle abondant juxtaposant les globules rouges adjacents [139]**



**Figure 26 : lymphocytes réactifs lymphoplasmacytoïdes [139]**

Dans une étude menée en Egypte [140], les frottis sanguins périphériques de 113 patients COVID-19 ont été examinés. Diverses anomalies telles que les cellules pycnotiques, les cellules brisées, l'anomalie pseudo Pelger Huët, les lymphocytes atypiques, les monocytes atypiques et l'érythromyélie ont été trouvées.



Afin de prédire la spécificité de ces anomalies à la maladie COVID-19, ils ont comparé leurs incidences chez 50 patients admis à l'hôpital ayant des problèmes de santé non liés au COVID-19. Ils ont détectés des différences statistiquement significatives entre les deux groupes concernant l'incidence des anomalies pycnotiques, brisées et pseudo Pelger-Huët. Ainsi que des valeurs élevées d'interleukine-6 (IL-6) étaient corrélées aux cellules pycnotiques ( $p= 0,003$ ) [140].

Une étude a été réalisée dans le but de définir les anomalies du frottis sanguin au stade sévère de COVID-19, ils ont observé une augmentation de l'anomalie pseudo-Pelger-Huet, du rapport pseudo-Pelger Huet/lymphocytes matures, une diminution du nombre de lymphocytes matures et des éosinophiles dans le frottis sanguin périphérique des patients au stade sévère ( $p < 0,05$ ). Une corrélation négative a été observée entre la durée d'hospitalisation et les valeurs des lymphocytes et des monocytes matures avec vacuoles ( $p < 0,05$ ) [141].

En résumé, le tableau sanguin des patients COVID-19 a révélé divers changements morphologiques qui ne sont pas détectés avec la même fréquence et variation dans d'autres infections virales. Les changements morphologiques importants dans les cellules sanguines, sont proportionnels à la gravité des cas et prédisent un problème indésirable [140].

La détection précoce des anomalies morphologiques des cellules sanguines peut être utilisée comme méthode supplémentaire à faible coût pour identifier l'infection au COVID-19, mais qui nécessite une expertise du biologiste et peut être utilisée comme prédicteur de la gravité de la maladie. Des enquêtes supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'effet d'une élévation de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$  sur la morphologie cellulaire, en particulier la pycnose, et si l'utilisation d'anti-IL-6 et d'anti-TNF- $\alpha$  aura un résultat différent sur l'évolution de la maladie [140].

## **B. Ratios dérivés de l'hémogramme**

### **a. Définition**

Le ratio PLR (Plaquette Lymphocyte ratio) : représente le nombre des plaquettes périphériques divisé par celui des lymphocytes périphériques.

Le ratio NLR (Neutrophile Lymphocyte ratio) : représente le nombre des neutrophiles périphériques divisé par celui des lymphocytes périphériques.

Le ratio dNLR (dérivé-Neutrophile lymphocyte ratio) : représente le nombre des neutrophiles périphériques divisé par celui des globules blancs moins les neutrophiles périphériques.

Le ratio LMR (Lymphocyte Monocytes ratio) : représente le nombre des lymphocytes périphériques divisé par celui des monocytes périphériques.

Ce sont des biomarqueurs qui renseignent sur l'inflammation systémique chez l'hôte [142].

Utilisés fréquemment en pratique clinique, ces biomarqueurs sont rapides et peu coûteux à calculer, ils ont diverses utilisations en pathologie cardiovasculaire, pulmonaire cancéreuse ou autres [143].

### **b. Ratio PLR**

Bien qu'il ait été largement reconnu que la lymphopénie, ainsi que la thrombocytopenie, sont associées à des mauvais résultats dans l'infection par le SRAS-CoV-2, le mécanisme exact du PLR élevé n'est toujours pas clair [144].

L'avantage de la sélection du PLR est qu'il reflète à la fois l'agrégation plaquettaire et les voies inflammatoires, et peut être plus utile pour prédire la gravité de la tempête de cytokines que la numération plaquettaire ou lymphocytaire seule. Selon les données cliniques actuelles et pertinentes, le PLR est positivement corrélé à la sévérité de l'inflammation et à la progression de la maladie. Des études ont rapporté une forte corrélation entre un PLR élevé et la mortalité chez les patients COVID-19 [145].

Dans notre série, la moyenne du ratio PLR de la population sévère était de  $334,03 \pm 279,90$  contre  $231,46 \pm 235,07$  chez les patients COVID-19 non sévère.

Des ratios augmentés à ceux de l'étude de Velazquez et al : PLR égal à 200 chez la population classée sévère contre 193,3 chez celle classée non sévère [100].

Yang et al [99], ont trouvé des résultats significativement plus élevés : 436,5 chez les cas sévères contre 176,7 chez ceux non sévères.

En corrélation avec plusieurs études, le PLR dans notre série a été corrélé à la sévérité de COVID-19. La valeur seuil prédictive de sévérité était de 300 (AUC > 0,70). Un résultat légèrement supérieur à celui de Sun et al [146], soit un seuil de 226,67 (AUC=0,746).

**Tableau XXIV : Seuils PLR prédictifs de la sévérité de COVID-19 [146, 147, 100, 99]**

Etude	Seuil PLR prédictif de sévérité
Notre étude	300
Sun et al [146]	226,67
kazancioglu et al [147]	230
Sara Velazquez [100]	250
Yang et al [99]	180

### **c. Ratio NLR**

Le ratio NLR est augmenté si la valeur des neutrophiles est augmentée ou si la valeur des lymphocytes est diminuée. Ces deux anomalies sont les plus constatées lors de l'infection grave à COVID-19 comme il a été décrit dans plusieurs études citées ci-dessus [110, 136].

Le ratio NLR augmenté chez les patients COVID-19 pourrait être expliqué par l'existence d'un tissu endothélial endommagé, non fonctionnel lors de l'infection virale, qui favoriserait des lésions cellulaires ou même l'apoptose cellulaire. Ce tissu serait corrélé à l'existence des comorbidités telles que le diabète, l'HTA ou les maladies cardiovasculaires [148].

Dans notre étude, la médiane du ratio NLR de la population sévère était de 8,95 supérieures à celle trouvée par Sara Velazquez et al (6,9) et celle de Ruiz et al (6,58).

Dans notre travail, la valeur du NLR n'était pas significativement liée à la sévérité de la maladie ( $p=0,146$ ), et n'était pas performante dans sa prédiction ( $AUC=0,57$ ), malgré le fait que de nombreux auteurs ont noté leur utilité dans le pronostic et le suivi de la COVID-19 [149, 150, 151].

En effet, nous avons noté dans cette étude que la médiane de la valeur NLR chez les patients classés dans le groupe non sévère était de 8,88 avec un seuil de 10,33 alors que la plupart des auteurs suggèrent un seuil autour de 3 et 4 [100, 149, 154].

Cela suggère un manque de catégorisation des sous-groupes d'étude et qu'il y avait des patients dont la gravité de la maladie était sous-estimée.

Ainsi Nasir et al, dans une étude observationnelle dans un centre de soins tertiaires a montré que un  $NLR \geq 5$  était indépendamment associé à la mortalité [152].

**Tableau XXV : Seuils NLR prédictifs de la sévérité de COVID-19 [148, 100, 153, 99, 154]**

	Seuil NLR prédictif de sévérité
Notre étude	10,33
Ruiz et al [148]	6
Sara Velazquez et al [100]	4,93
Li et al [153]	4,5
Yang et al [99]	3,3
Ardestani et al [154]	3

#### **d. Ration dNLR**

Dans notre étude, la moyenne du ratio dNLR de la population sévère était de  $6,27 \pm 4,82$ , légèrement supérieure à celle d'Ardestani et al [154], ayant trouvé une moyenne de  $5,92 \pm 3,04$  chez les patients sévères et celle de Yang et al qui ont trouvé une moyenne de  $3,3 \pm 1,9$ .

La moyenne du ratio dNLR chez les cas non sévères était de  $5,61 \pm 4,72$ , un résultat supérieur à celui d'Ardestani et al ayant trouvé une moyenne de  $3,88 \pm 3,68$  et inférieur à celui de Yang et al [99], ayant trouvé une moyenne de  $9,8 \pm 7,8$  chez les cas non sévères.

Ardestani et al ont également évalué l'association des niveaux de dNLR avec d'autres facteurs inflammatoires, une association linéaire a été observée entre les niveaux de LDH, de ferritine, des D-dimères et d'IL6 et de NLR. De ce point de vue, la mesure dNLR reflète le niveau d'autres facteurs inflammatoires tels que la LDH, la ferritine et les D-Dimères [154].

A l'inverse des études précédemment citées, dans notre étude, la valeur du ratio dNLR n'était pas corrélée à la sévérité de COVID-19, ainsi qu'elle n'était pas performante dans sa prédiction (AUC=0,5).

**Tableau XXVI : Tableau comparatif des moyennes du dNLR et leurs seuils prédictifs de sévérité**

**[154, 99]**

Etude	Cas sévères	Cas non sévères	p-value	Seuil prédictif
Notre étude	$6,27 \pm 4,82$	$5,61 \pm 4,72$	0,335	6,45
Ardestani et al [154]	$5,92 \pm 3,04$	$3,88 \pm 3,68$	<0,001	2,26
Yang et al [99]	$3,3 \pm 1,9$	$9,8 \pm 7,8$	<0,001	2,8

#### **e. Ratio LMR**

Des rapports antérieurs ont révélé une diminution de la valeur LMR chez les patients COVID-19 sévères, ce qui rend le rapport diminué de LMR comme un indicateur de mauvais pronostic [155, 156].

Cependant, dans notre étude, les patients COVID-19 non sévères ont montré une valeur moyenne de LMR réduite par rapport aux patients sévères :  $1,95 \pm 1,74$  et  $2,11 \pm 1,53$  respectivement.

La valeur du ratio LMR dans notre étude, n'était pas corrélée à la sévérité de COVID-19 et n'était pas performante dans sa prédiction (P= 0.449, AUC=0,51).

**Tableau XXVII : Tableau comparatif des moyennes du LMR et leurs seuils prédictifs de sévérité**

**[99]**

Etude	Cas sévères	Cas non sévères	p-value	AUC	Seuil prédictif
Notre étude	2,11±1,53	1,95±1,74	0,449	0,5	1,97
Yang et al [99]	2,1±1,6	4,1±6,0	<0,001	0,265	2,8

### **C. Anomalies de l'hémostase**

Le profil hématologique de COVID-19 a été associé à un tableau d'hypercoagulabilité avec des D-dimères élevés, des produits de dégradation de la fibrine élevés, un fibrinogène élevé, un temps de Quick allongé et un temps de céphaline avec activateur allongé. Ces changements ont été décrits comme une "coagulopathie associée au COVID-19" [157, 158].

#### **1. Temps de Quick**

Nous avons remarqué que la majorité de nos patients ont présenté un temps de Quick normal, tandis que 29% ont eu un TQ allongé.

Nous avons pu constater qu'il existe une corrélation significative entre le TQ et la sévérité de COVID-19, mais il n'était pas performant dans sa prédiction, (p=0,009, AUC =0,62).

En corrélation avec les données de la littérature, de nombreuses études rétrospectives et observationnelles ont rapporté que le TQ est normal ou presque normal chez la plupart des patients COVID-19 avec seulement 5% des malades qui ont eu un TQ allongé, surtout les patients COVID-19 sévères et chez les non-survivants. En moyenne le TQ est 1,9 seconde plus long chez les non-survivants par rapport aux survivants. De plus environ 48% des non-

survivants développent un allongement évident et progressif du TQ plus tard dans l'évolution de la maladie [158, 159, 160, 161, 162, 163].

Par conséquent, les tendances du TQ peuvent aider dans le suivi de l'évolution de la maladie, en particulier dans les cas graves. L'allongement progressif du TQ est considéré comme un signe inquiétant et un prédicteur de mortalité [160, 161].

Par ailleurs d'autres études n'ont trouvé aucune différence significative de la valeur du TQ entre les groupes sévère et non sévère [162, 163, 164, 165].

**Tableau XXVIII : Tableau comparatif des moyennes du TQ [166, 167]**

Etude	COVID-19 sévères	COVID-19 non sévères	p-value
Notre étude	19,3±4,44	14,33±5,25	0,009
Chuan et al [166].	14,4 (13,7-15,4)	13,6(13,1-14,2)	<0,001
Pujani et al [167]	22,09±4,98	17,75±2,28	<0,001

## **2. Temps de céphaline avec activateur**

Plusieurs études, ont montré un allongement du TCA, chez les patient COVID-19 lors de la progression vers un état plus critique [160, 161, 163].

Dans le même sens, un travail figurant dans la littérature trouve une prolongation du TCA chez 20 % des patients atteints de COVID-19. Toutefois, on ne signale pas un risque accru de thrombose dans cette étude, mais on notifie l'importance de la survenue des manifestations biologiques pro-thrombotiques au cours de COVID-19 [168].

En concordance avec cette étude, dans notre série, nous avons constaté que 18% des patients ont présenté un TCA allongé, on pourrait expliquer le fait de son allongement, en partie suite à l'héparinothérapie démarrée d'emblée au cours de l'hospitalisation, ou par la production d'anticoagulants circulants transitoires, qui provoquerait cet effet d'allongement du TCA.

Concernant le pronostic, nous n'avons pas noté de corrélation entre la sévérité de COVID-19 et l'allongement du TCA ( $p=0,13$ ). Ainsi le TCA a été identifié comme un biomarqueur de performance médiocre dans la prédiction de sévérité, ( $AUC=0,670$ ). Ces résultats peuvent être expliqués par le faible nombre des patients.

**Tableau XXIX : Tableau comparatif des moyennes du TCA [160, 166]**

Etude	COVID-19 sévères	COVID-19 non sévères	p-value
Notre étude	48.43±13.44	43.03±19.78	0,13
Hend et al [160]	42,08±17,01	30,985±,2	0,288
Chouan et al [166]	39,4 (35,8-43,8)	38,5 (35,7-42)	0,009

### **3. Fibrinogène**

Le syndrome inflammatoire contribue à l'élévation du fibrinogène et sa corrélation avec le risque thrombotique serait possible. Cependant, le degré d'élévation n'a pas toujours montré de corrélation avec la mortalité, mais sa diminution progressive est fortement liée à la mortalité où environ 29% des non-survivants ont un fibrinogène inférieur à 1g/L, mais cela se produit très tard dans l'évolution de la maladie [159].

Dans le même sens, dans les résultats de plusieurs études, on retrouve une concentration élevée des niveaux de fibrinogène chez les patients présentant les formes les plus sévères de la maladie COVID-19 [159, 160, 161, 163, 165].

Dans notre travail, 62% de nos patients ont eu un valeur de fibrinogène élevée et 10% ont présenté un valeur de fibrinogène diminuée, mais nous n'avons pas noté de corrélation entre la valeur de fibrinogène et la sévérité de COVID-19 ( $p=0,22$ ). Ainsi qu'elle n'était pas performante dans sa prédiction ( $AUC= 0,417$ ). Cela pourrait être expliqué par la faible taille de



notre échantillon et l'absence du contrôle des résultats. De plus, nous n'avons pas d'idée sur les comorbidités de nos patients, ce qui constitue un facteur confusionnel.

**Tableau XXX : Tableau comparatif des moyennes du fibrinogène [160, 166, 167]**

Etude	COVID-19 sévères	COVID-19 non sévères	p-value
Notre étude	4.87±1.90	4.09±1.70	0,22
Hend et al [160].	4,94+0,9	3,61+0,86	<0,084
Chuan et al [166]	5,3(4,0-6,5)	4,3 (3,4-5,5)	<0,001
Pujani et al [167]	7,84±3,44	3,97±1,31	<0,001

#### **4. D-dimères**

Dans notre travail, nous avons constaté une élévation de la valeur des D-dimères chez 80% de nos patients (41 patients).

Dans notre étude, les valeurs des D-dimères chez les patients COVID-19 sévères se sont avérées plus élevées que chez les patients COVID-19 non sévères. La valeur des D-dimères était statiquement corrélée à la sévérité de COVID-19, ( $p=0,0001$ ) et a été identifiée autant qu'un biomarqueur performant dans sa prédiction ( $AUC=0,73$ ) avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 72%.

En corrélation avec les données de la littérature, de nombreuses études rétrospectives et observationnelles ont rapporté un profil hémostatique pathologique se caractérisant par un état d'hypercoagulabilité chez les patients hospitalisés sévèrement atteints ou décédés de COVID-19. D'une façon similaire à notre étude, ces travaux suggèrent une association entre les valeurs élevées des D-dimères et un pronostic défavorable de COVID-19, telle que la sévérité de l'infection [100, 160, 161, 168, 170, 172].

En ce qui concerne les limites, il est toutefois important de noter qu'une grande partie de ces études sont à priori, non contrôlées et avec un faible nombre de patients. De plus, la

majorité des patients présentaient des comorbidités, ce qui constitue un facteur confusionnel pour lequel aucun contrôle n'a été effectué.

En outre, dans certaines études, la concentration des D-dimères était presque 10 fois plus élevée chez les patients atteints d'une forme sévère et critique de la maladie que chez ceux atteints d'une forme plus modérée de COVID-19 [165]. Dans d'autres études, ils rapportent plutôt une augmentation de la valeur des D-dimères de l'ordre de 5 fois plus élevée pour les formes graves [173, 174].

Une étude a établi un lien entre les paramètres de la coagulation et l'apparition d'une MTEV, en déterminant qu'un seuil de concentration des D-dimères supérieur à 2 mg/L aurait une valeur prédictive positive de 72,70% pour le développement de la maladie thromboembolique veineuse (MTEV), et de 86,7 % lorsque la valeur des D-dimères atteint le seuil de 3,5 mg/L [175].

Enfin, certaines études ont également démontré qu'une mortalité plus élevée serait associée à la présence de fortes concentrations des D-dimères. En effet, un taux de mortalité à 28 jours, de plus de 50 % a été observé lorsque la valeur des D-dimères est supérieure ou égale à 3,0 mg/L [176]. Une autre étude démontre aussi qu'une concentration des D-dimères supérieure à 2,0 mg/L semblerait prédire la mortalité intra-hospitalière avec une sensibilité de 92,3 % et une spécificité de 83,3% [164, 177].

**Tableau XXXI : Tableau comparatifs des moyennes des D-dimères [160, 166, 167]**

Etude	COVID-19 sévères	COVID-19 non sévères	p-value
Notre étude	1,71 ± 1,94	0,55 ± 0,17	0,0001
Hend et al [160]	3,43 ± 2,5	0,65 ± 0,78	<0,001
Chuan et al [166]	1,8 (0,9-4,6)	0,5 (0,3-1,1)	<0,001
Pujani et al [167]	2,9 ± 2,1	0,45 ± 0,7	<0,001

## 5.

En somme, dans notre étude, grâce à l'analyse courbe ROC, **la valeur des plaquettes, le ratio PLR**, ainsi que **la valeur des D-dimères** étaient les biomarqueurs les plus performants pour la prédiction de la sévérité de COVID-19.

Le biomarqueur le plus sensible était **la valeur des plaquettes**.

Les seuils optimaux pourvoyeurs de sévérité de COVID-19 étaient (par ordre de performance) :

- 250000/mm<sup>3</sup> pour les plaquettes
- 0,5mg/L pour les D-dimères
- 300 pour le PLR

En d'autres termes, un patient dont l'un des biomarqueurs sus mentionnés, a une valeur supérieure au seuil prédit, était plus susceptible de présenter une forme sévère de COVID-19.

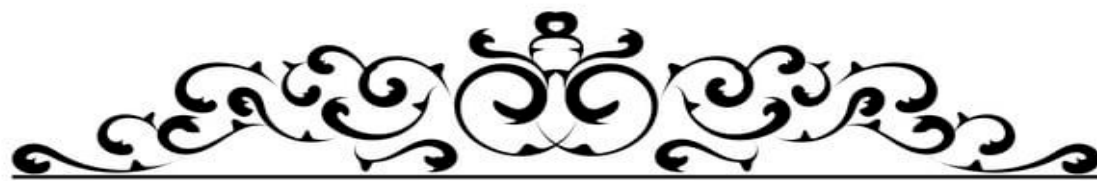
Tableau XXII. Tableau comparatif des moyennes et médianes des différents états de COVID-19.

		99, 102]			
		Notre étude	Sara Velasquez et al	Yang et al	Tao et al
Cas Sévères	Hémoglobine (g/dl)	11,84±3,74	13,9 [12,5-15,1]		11,15
	Hématocrite en %	35,19±9,21			34,1
	Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	158130±77590	186000 [150000-240000]		193000
	Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	12120±6370	7200 [5400-10300]	9100(+/-5600)	6400
	Neutrophiles (/mm <sup>3</sup> )	9590±6330	5700[4000-8600]	7730(+/-5400)	5200
	Eosinophiles (/mm <sup>3</sup> )	80±20			90
	Basophiles (/mm <sup>3</sup> )	20±10			10
	Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	1003±640	900	650(+/-540)	870
	Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	1119±660		500 ± 840	480
	NLR	8,95	6,9	20,7(+/-24,1)	
	dNLR	6,27±4,82		3,3+/-1,9	
	PLR	334,03±279,90	200	436,5(+/-329,2)	
	LMR	2,11±1,53		2,1 ± 1,6	
Cas non sévères	Hémoglobine (g/dl)	12,69±2,55	13,8 (12,5-14,9)		12,8
	Hématocrite en %	37,08±6,23			39,1
	Plaquettes (/mm <sup>3</sup> )	296870±102770	208000 (161000-268000)		229500
	Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	11190±6120	6600 (5000-8800)	6400(+/-2400)	6200
	Neutrophiles (/mm <sup>3</sup> )	9250±5720	4700 (3300-6700)	4550(+/-2100)	3600
	Eosinophiles (/mm <sup>3</sup> )	90±30			30
	Basophiles (/mm <sup>3</sup> )	20±20			
	Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	1400±970	1100 (800-1500)	1170(+/-630)	1800
	Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	1118±370		410 ± 200	470
	NLR	8,88	4,1	4,8	
	dNLR	5,61±4,72		9,8+/-7,8	
	PLR	231,46±235,07	190	176,7	
	LMR	1,95±1,74		4,1 ± 6,0	

### **Perspectives de l'étude**

L'espoir est d'éradiquer la COVID-19 par l'intermédiaire de la vaccination et par le respect des règles d'hygiène et de prévention.


Mais en cas de nouvelles vagues les sociétés savantes devraient intégrer les ratios dérivés de l'hémogramme dans le bilan standard à demander chez les patients COVID-19.



---

*CONCLUSION*

---



La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) se caractérise par une transmission élevée, des manifestations cliniques diverses et des formes de gravités qui varient des formes asymptomatiques au SDRA.

La recherche des facteurs pronostiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques a été un enjeu majeur pour détecter les formes à risque dès l'admission. Cette détection précoce va permettre au clinicien de prédire l'évolution et d'anticiper l'aggravation afin d'agir en amont pour mieux adapter sa prise en charge en adoptant des mesures thérapeutiques plus appropriées et une surveillance plus armée.

Plusieurs études se sont intéressées à l'exploration des marqueurs biologiques notamment hématologiques au cours de l'infection COVID-19. Force est de constater que les résultats de ces études ne sont pas unanimes, tant cette infection reste relativement nouvelle et son mécanisme complexe.

Plusieurs paramètres hématologiques sont perturbés chez les patients atteints de COVID-19, indiquant ceux nécessitant une hospitalisation.

Certaines anomalies sont même associées à une évolution défavorable de la maladie, une admission aux unités de soins intensifs ou encore à un taux de mortalité accru. Ces spécificités permettent une stratification du risque pour le pronostic, et pourraient permettre l'adaptation et l'orientation de la prise en charge thérapeutique en fonction des risques de complications.

Un suivi étroit de ces paramètres, dès l'admission à l'hôpital, permet donc d'assurer une meilleure prise en charge des patients atteints de la COVID-19 avec une meilleure optimisation des allocations des moyens pendant la pandémie soulageant ainsi la pénurie de ressources médicales.

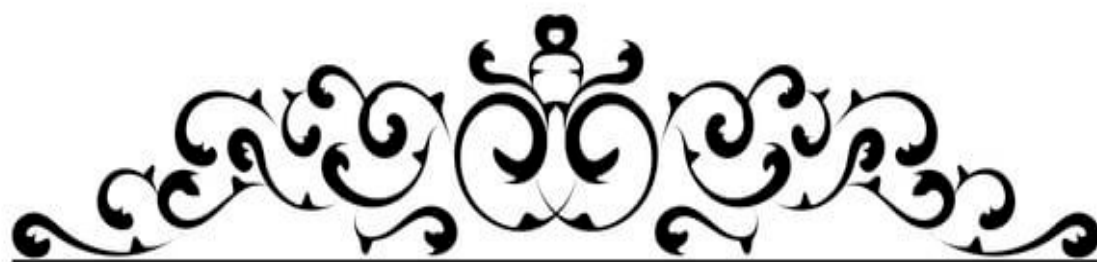
Notre étude, a permis d'analyser les biomarqueurs hématologiques les plus courants, à savoir les globules blancs et leurs sous-groupes, l'hémoglobine, les plaquettes, les ratios PLR, NLR, dNLR et le LMR, le TQ, le TCA, le fibrinogène, ainsi que les D-dimères.

Nous avons pu déterminer les biomarqueurs les plus prédictifs de la sévérité de COVID-19, à savoir la valeur des plaquettes, des D-dimères et du ratio PLR, ainsi que leurs seuils prédictifs.

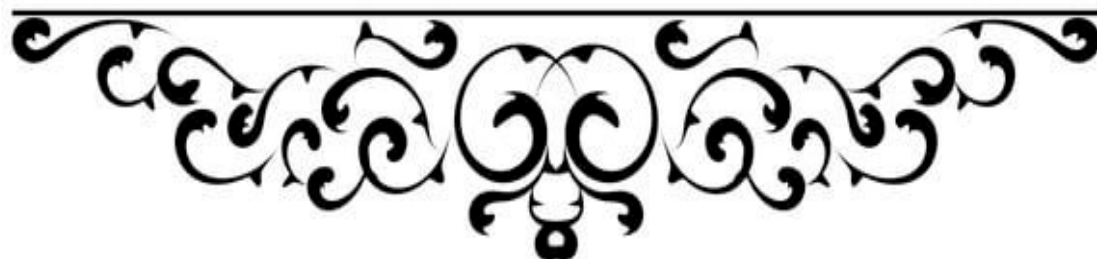
Enfin, la valeur des plaquettes a été retenue comme étant le biomarqueur le plus performant avec une valeur seuil minimale de  $250000/\text{mm}^3$ , pourvoyeuse de sévérité.

D'autres études, sur des échantillons plus larges et plus homogènes avec un suivi et une surveillance à court et à long terme, sont nécessaires pour établir des tests biologiques à faible coût comme le NLR et le PLR comme marqueurs de pronostic et prédicteurs de complications.





*Résumés*



## Résumé

La COVID-19 a été derrière une crise sanitaire dévastatrice dans le monde.

C'est une maladie complexe, faisant intervenir des phases virale, inflammatoire et thrombotique. La diversité et l'expression répandue dans l'organisme des récepteurs permettant la pénétration virale, semble expliquer la variété des tableaux cliniques, alors que les réactions immuno-inflammatoires ainsi que les troubles de la coagulation, expliquent surtout l'aggravation de la pneumonie, et l'éventuelle évolution vers une défaillance multi-viscérale, engageant le pronostic vital.

Dans ce sens, l'exploration des paramètres biologiques notamment hématologiques s'est imposée afin de classer les patients dès leur admission pour améliorer leur prise en charge et leur pronostic.

Deux-cent-dix-huit patients atteints de SARS-CoV-2 et admis à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech d'avril 2020 à octobre 2020, ont été divisés en deux cohortes de départ : 136 cas non sévères contre 82 cas sévères. L'âge, le sexe, l'hémogramme ainsi que le bilan d'hémostase de l'admission ont été analysés.

Les biomarqueurs explorés sont : les leucocytes, les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles, les lymphocytes, les monocytes, l'hémoglobine, les plaquettes, les ratios PLR (Plaquette Lymphocyte ratio), NLR (Neutrophile Lymphocyte ratio), dNLR (dérivé-neutrophile lymphocyte ratio), et le LMR (Lymphocyte Monocyte ratio), ainsi que le temps de Quick, le temps de céphaline avec activateur, le fibrinogène et les D-dimères.

Nous avons utilisé la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic curve) afin d'identifier les biomarqueurs les plus performants pour la prédiction de la sévérité de COVID-19, ainsi que leurs seuils prédictifs.

La moyenne d'âge était de 45 ans, 66 femmes ont été recensées contre 152 hommes.

L'étude univariée a trouvé une corrélation significative entre la sévérité de COVID-19 et les paramètres suivant : l'âge ( $p=0.038$ ), les lymphocytes ( $p=0.003$ ), l'hémoglobine ( $p=0.042$ ),

les plaquettes ( $p=0.0001$ ), le ratio PLR ( $p=0.007$ ), le TQ ( $p=0.009$ ), et les D-dimères ( $p=0.0001$ ).

La courbe ROC a identifié les plaquettes (AUC=0.86), les D-dimères (AUS=0,73), et le ratio PLR (AUC=0.70), comme les biomarqueurs les plus sensibles et spécifiques pour prédire la sévérité de COVID-19.

En conclusion : La valeur des plaquettes a été retenue comme étant le biomarqueur le plus performant pour la prédiction de la sévérité de COVID-19. La valeur seuil de  $250000/\text{mm}^3$  a été retenue comme seuil minimal pourvoyeur de sévérité

## Abstract

COVID -19- has been the cause of a tremendous sanitary crisis throughout the world. It is a complex disease, involving viral, inflammatory and thrombotic phases. The diversity and widespread expression in the body of receptors allowing viral penetration seem to explain the variety of clinical pictures, while the immuno-inflammatory reactions as well as the coagulation disorders explain above all the aggravation of the pneumonia and the eventual evolution towards a multi-visceral failure, engaging the vital prognosis.

This is why the analysis of the biomarkers especially hematological is crucial to categorize the patients as soon as they are admitted so we can improve their medical care.

A retrospective study was performed at the Military Hospital of Marrakesh, Morocco, which included 218 patients with COVID-19, from April to October 2020. Patients were divided in severe cases (82) and non-severe cases (136 cases). We explored age, sex, complete blood count and hemostasis on admission.

The median age was 45 years old, 66 cases were women. The binary logistic analysis identified: age ( $p=0.038$ ), hemoglobin ( $p=0.042$ ), platelet count ( $p=0.0001$ ), lymphocytes ( $p=0.003$ ), PLR ( $p=0.007$ ), PT ( $p=0,009$ ) and D-Dimers ( $p=0.0001$ ) as independent factors for severe outcome.

The biomarkers the showed the largest area under the curve AUC were platelets (0,86), D-dimers (0,73), and PLR (0,70).

Platelets were identified as the most powerful biomarker for predicting severe outcome in COVID-19. The cut-off value displaying the greatest prediction was determined to be  $250000/\text{mm}^3$ .

## ملخص

تعد جائحة كورونا-19، أزمة القرن الصحية بامتياز، نظرا لما خلفته من أضرار حول العالم. يعتبر هذا المرض معقدا ، ويمر عبر مراحل فيروسية التهابية وتجلطية. يبدو أن التنوع والتعبير الواسع النطاق في المستقبلات التي تسمح بالاختراق الفيروسي يفسر تنوع الصور السريرية، في حين أن التفاعلات الالتهابية المناعية وكذلك اضطرابات التخثر هي من تفسر بشكل أساسي تفاقم الالتهاب الرئوي، وكذا التقدم المحتمل لفشل الأعضاء المتعددة، وهو ما يهدد بالتالي الحياة.

لهذا السبب، استوجب علينا الإحاطة بالمؤشرات الحيوية من أجل التمييز بين المرضى وتحسين رعايتهم الطبية.

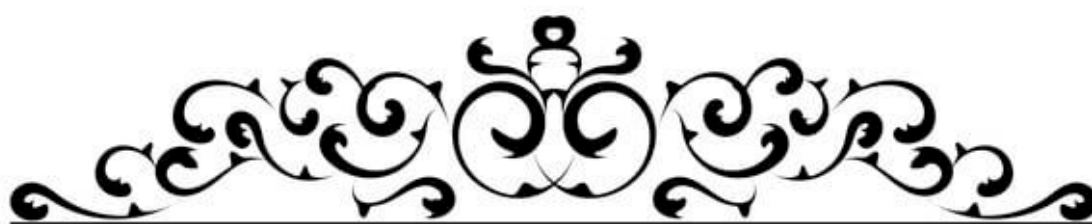
قمنا بجرد 218 مريض مصاب بداء كوفيد-19 في المستشفى العسكري بمراكش. تم تقسيمهم إلى قسمين 88 حالة خطيرة، و 136 حالة مستقرة.

قامت الدراسة على تحليل كل من العمر ، الجنس ، إلى جانب المؤشرات الحيوية التالية، الكريات البيضاء و فصائلها : اللمفاويات، النوتروفيل، اليوزينات، القاعدية و الوحيدات، الهيموجلوبين ، الصفائح الدموية، نسبة الصفائح الدموية على اللمفاويات، نسبة النوتروفيل على اللمفاويات، ونسبة اللمفاويات على الوحيدات.

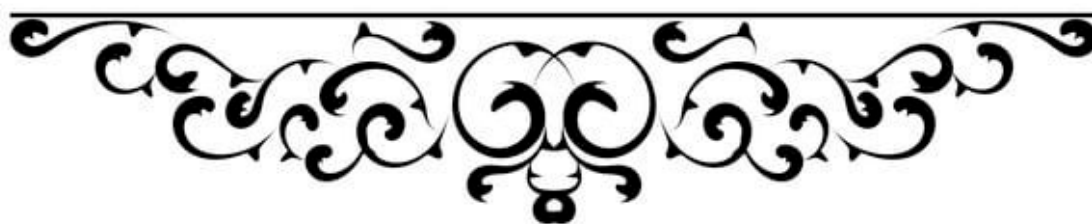
بالإضافة إلى البروثرومبين، وقت تجلط الدم الجزئي، الفبرينوجين و د-ديمرز.

نتائج الدراسة كانت كالآتي: متوسط العمر : 45 سنة ، عدد النساء يقدر ب 66 امرأة ، التحليل الأحادي المتغير ، خلص الى كون كل من العمر (p=0,038) اللمفاويات (p=0,003) ، الهيموجلوبين ( p=0.042 ) ، الصفائح الدموية (p=0.0001) ، البرترومبين (p=0,009) ، نسبة الصفائح الدموية اللمفاويات (p=0,007) ، و د-ديمرز (p=0,0001) ، عوامل تؤثر على شدة الإصابة بالمرض.

- أما المؤشرات الحيوية التي أظهرت أعلى جودة في التنبؤ بشدة الإصابة بالمرض ،  
فكانت الصفائح الدموية ، و د-ديمرز ونسبة الصفائح الدموية على اللمفاويات .
- 19- نسبة الصفائح الدموية أظهرت أحسن أداء من حيث التنبؤ بشدة داء كوفيد-  
250000/ mm<sup>3</sup> هي القيمة العتبة لترصد خطورة المرض.



*Annexes*



## Annexe 1

### Fiche d'exploitation

**Nom et prénom du patient:** \_\_\_\_\_

**Service demandeur :** \_\_\_\_\_

#### **I. Epidémiologie :**

- Age : \_\_ ans (Date de naissance : \_\_/\_\_/\_\_\_\_ )
- Sexe : Masculin \_\_ Féminin \_\_
- ATCDs : Diabète : \_\_\_\_\_ HTA : \_\_\_\_\_ BPCO : \_\_\_\_\_ Asthme : \_\_\_\_\_  
Cardiopathie : \_\_\_\_\_
- Autre : \_\_\_\_\_

#### **II. Clinique :**

- Symptomatique à l'admission : Oui \_\_ Non \_\_
- Signes généraux :
  - Température :
    - ✓  $\leq 37.5$  °C ○
    - ✓ 37.6°C à 38 °C ○
    - ✓  $>38$ °C ○
  - Saturation en Oxygène à l'air libre : \_\_ %
  - Fréquence cardiaque \_\_\_\_\_ bpm
  - Fréquence respiratoire : \_\_ Cpm
  - PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>
- Symptomatologie respiratoire :
  - Toux ○



- Rhinorrhée
  - Eternuement
  - Mal de gorge
  - Dyspnée
- Symptomatologie digestive :
  - Diarrhée
  - Vomissements
  - Douleur abdominale
- Symptomatologie neurosensorielle :
  - Céphalées
  - Anosmie
  - Agueusie
- Autre

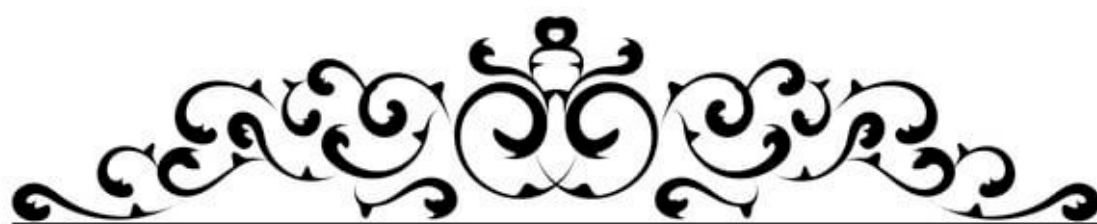
**III. Biologie :**

- NFS :

Hb	VGM	CCMH	GB	PNN	PNB	PNE	Lymphocytes	Monocytes	Plaquettes

- Bilan d'hémostase :

- TQ
- TCA
- Fibrinogène
- D-dimères



*BIBLIOGRAPHIE*



1. **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al.**  
A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 févr 2020;382(8):727-33
2. Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur la COVID-19 –11 mars 2020 [Internet]. [cité 10 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. **Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF.**  
MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015; 18(4):398-401.
4. COVID map: Coronavirus cases, deaths, vaccinations by country. *BBC News* [Internet]. 7 juin 2021 [cité 11 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.bbc.com/news/world-51235105>
5. **Hu B, Huang S, Yin L.**  
The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 27 juin 2020 [cité 11 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361342>
6. **Tsoumbou-Bakana G, Boubacar T, Hassoune S, Nani S.**  
FACTEURS BIOLOGIQUES PREDICTIFS DE FORMES GRAVES DE COVID-19. 8 sept 2020;7:13-7.
7. **F. Trimoreau et al.**  
Étapes préanalytiques pour la numération et cytologie sanguine, 2011 Elsevier Masson SAS
8. **Hassan FATTAH :**  
La phase pré-analytique en hématologie : Étude des non conformités au Laboratoire central d'Hématologie de l'Hôpital ibn Sina Rabat, thèse de doctorat FMPR, 2015.
9. **Ordre professionnel des technologistes médicaux du Québec :**  
Guide d'hémostase disponible sur : <https://www.optmq.org>
10. **Lefeuvre C, Przyrowski É, Apaire-Marchais V.**  
Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2 [Virological aspects and diagnosis of SARS-CoV2 coronavirus]. *Actual Pharm.* 2020, 59(599), pp.18-23.
11. **C. S. G. of the International.**  
The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2», *Nat. Microbiol*, vol.5, no 4, p. 536, 2020.
12. **J. Xu et al.**  
Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV », *Viruses*, vol. 12, no 2, p. 244, 2020.
13. **S. P. Adhikari et al.**  
Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review, *Infect. Dis. Poverty*, vol. 9, no 1, p. 1-12, 2020

**14. Wu et al.**

Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China JAMA Int Med 2020.

**15. Huang C, Wang Y, Li X et al.**

Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020.2020;92:401-2

**16. Cossarizza A, De Biasi S, Guaraldi G, Girardis M, Mussini C.**

SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. Cytometry A 2020; 97 (4):340-3

**17. W Tan, Y Lu, J Zhang.**

Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19.medRxiv2020;doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>

**18. M A, Daw A, Ahmed et Y Cheik.**

Spatial Distribution and Geographic Mapping of COVID-19 in Northern African Countries; A Preliminary Study, J Clin Immunol Immunother, vol. 6, p. 032, 2020.

**19. World Health Organization.**

COVID-19 weekly epidemiological update, edition 114, 19 October 2022. World Health Organization (2022). Disponible sur <https://apps.who.int/iris/handle/10665/363681>

**20. S. Nani.**

« Le Maroc face au COVID-19 » ; La revue Marocaine de Santé Publique 2020, vol 7, n°10

**21. R. El Kahkahi M, Moustaine Zouhair et al.**

Coronavirus disease (COVID-19) in Morocco: situation update and proposed remedial measures, Germs,vol. 10, no 2, p. 129, 2020.

**22. COVID-19 Data Repository by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University** disponible sur <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>

**23. Prasad N, Gopalakrishnan N, Sahay M, Gupta A et al.**

Epidemiology, Genomic Structure, the Molecular Mechanism of Injury, Diagnosis and Clinical Manifestations of Coronavirus Infection: An Overview. IJN, 30 (Oct) 2020, 143-54. [https://doi.org/10.4103/ijn.IJN\\_191\\_20](https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_191_20)

**24. Jin Y, Yang, Chen S, Zhang W et al.**

Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. VMDPI. 12 (Apr) 2020, 372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>

**25. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 | Nature Medicine** (consulté le 07-10-2021).

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3>

**26. Hu B, Guo H, Zhou P et al.**

Characteristics of SARS-Cov2 and COVID-19. Nature Reviews Microbiology, 19 (Mar) 2021, 141-54. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>

- 27. Terpos E, Ntanasis–Stathopoulos I, Elalamy I et al.**  
Résultats hématologiques et complications du COVID-19. *Suis J Hematol.* 2020 ; 95 (7) : 834–847. Doi : 10.1002 / ajh.25829
- 28. Xu H, Zhong L, Deng J et al.**  
Expression élevée du récepteur ACE2 du 2019–nCoV sur les cellules épithéliales de la muqueuse buccale. *Int J Oral Sci* 12, 8 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41368-020-0074-x>
- 29. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS.**  
L'IL-19 induit la production d'IL-6 et de TNF- $\alpha$  et entraîne une apoptose cellulaire par TNF- $\alpha$  *J Immunol.* 2002 ; 169 (8) : 4288–4297. Doi : 10.4049 / jimmunol.169.8.4288
- 30. Aggarwal S, Gollapudi S, Gupta S.**  
Augmentation de l'apoptose induite par le TNF-alpha dans les lymphocytes d'humains âgés : modifications de l'expression des récepteurs du TNF-alpha et activation des caspases. *J Immunol.* 1999 ; 162 (4) : 2154–2161. Disponible sur :<https://www.jimmunol.org/content/162/4/2154.short>
- 31. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Edinger M, Schwarz S et al.**  
Effet inhibiteur de l'acide lactique dérivé de cellules tumorales sur les cellules T humaines. *Du sang.* 2007 ; 109 (9) : 3812–3819. Doi : 10.1182/ blood-2006-07-035972
- 32. Assinger A.**  
Platelets and infection—an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol* 2014;5:649
- 33. Yang M, Ng MH, and Li CK.**  
Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hematology* 2005;10(2):101–5.
- 34. 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* 2020 ;92(7):791–6
- 35. V. Bonny, A. Maillard, C. Mousseaux, L. Plaçais, Q. Richier.**  
*Rev Med Interne.* 2020 Jun ; 41 (6) : 375–389. Français. Publication en ligne 2020 mai 27. DOI : 10.1016 / j.revmed.2020.05.003
- 36. Paul Hofman et Marie–christine copin.**  
Les lésions histologiques pulmonaires associées à l'infection par le SARS–CoV–2. *Rev Francoph Lab.* 2021 jan ;2021(528) :30–35 ; Published online 2021 janv. 7. French. DOI : 10.1016/S1773-035X (20)30391-9
- 37. Mussbacher M, Salzman M et al.**  
Cell type-specific roles of NF- $\kappa$ B linking inflammation and thrombosis. *Front Immunol* 2019;10:85.
- 38. Gupta N, Zhao Y–Y, Evans CE.**  
The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019;181:77–83

**39. Helms J, Tacquard C, Severac et al.**

Risque élevé de thrombose chez les patients atteints d'une infection sévère au SRAS-CoV-2 : une étude de cohorte prospective multicentrique. *Intensive Care Med* 46, 1089-1098 (2020).  
<https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x> récupérée sur :  
<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-020-06062-x>

**40. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Anermatt R et al.**

Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395:1417-78.

**41. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA et al.**

Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell* 2020.

**42. Satre Buisson L.**

Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. *Le praticien en anesthésie réanimation*, 2020, 24(4), 190-195.  
<https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.07.007>

**43. Luecke T, Pelosi P.**

Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care* 2005;9(6):607-21

**44. institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESS).**

COVID-19 signes et symptômes. Québec, QC : INESS, 2020.

**45. William Pardoe, Eliya Farah et al.**

COVID-19 : Caractéristiques épidémiologiques et cliniques – Résumé, Institut national de santé publique du Québec, 4mai2020.

**46. Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S et al.**

The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19 [published online ahead of print,2020 Aug 18]. *Blood Rev.* 2020; 100743. Doi : 10.1016/j.blre.2020.100743 Link :  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431319/>

**47. Guan J, Wei X, Qin S et al.**

Suivi continu du statut immunitaire des patients COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020 ; 89 (Pt A) : 107034. Doi : 10.1016 / j. intimp.2020.107034 126

**48. J. Wang, M. Jiang, X. Chen, LJ Montaner.**

Tempête de cytokines et modifications des leucocytes dans l'infection par le SRAS-CoV-2 légère ou sévère : examen de 3939 patients atteints de COVID-19 en Chine et concepts émergents de pathogenèse et de thérapie. *J. Leukoc. Biol.*, 108 (2,02 mille), p. 17 - 41. Doi : 10.1002 / JLB.3COVR0520-272R

**49. Huang, Wei et al.**

Nombre de sous-ensembles de lymphocytes chez les patients atteints de COVID-19 : une méta-analyse. *Cytométrie. Partie A : le journal de la Société internationale de cytologie analytique* vol. 97,8 (2020) : 772-776. Doi : 10.1002 / cyto.a.24172

- 50. Sanchez-Cerrillo I, Landete P, Azofra AS et al.**  
Redistribution différentielle des sous-ensembles de monocytes et de cellules dendritiques activés aux associés pulmonaires avec la gravité de COVID-19 medRxiv [preprint]. pmid:32511573
- 51. Yun H, Sun Z, Wu J, Tang A, Hu M, Xiang Z.**  
Analyse des données de laboratoire du dépistage du nouveau coronavirus (COVID-19) chez 2510 patients. Clin Chim Acta. 2020 ; 507:94-97. pmid:32315614
- 52. Chuan Qin, Luoqi Zhou, Ziwei Hu.**  
Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. [Consulté le 27 decembre 2020]. disponible sur <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/762/5803306?login=true>
- 53. Murdaca, Giuseppe, Claudia Petrarca et al.**  
"Basophiles et mastocytes dans la pathogenèse du COVID-19" Cellules 10, 2021 no. 10 : 2754. <https://doi.org/10.3390/cells10102754>
- 54. Huang C, Wang Y, Li X et al.**  
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [published correction appears in Lancet. 2020 Jan 30]. Lancet. 2020;395:497-506
- 55. Wang C, Deng R, Gou L et al.**  
Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. Ann Transl Med. 2020; 8:593.
- 56. Wang, Changzheng et al.**  
Red cell distribution width (RDW): a prognostic indicator of severe COVID-19. Annals of translational medicine vol. 8, 19 (2020): 1230. doi:10.21037/atm-20-6090
- 57. Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S et al.**  
The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Aug 18]. Blood Rev. 2020; 100743. Doi:10.1016/j.blre.2020.100743 [Link https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431319](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431319)
- 58. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G.**  
Anomalies morphologiques des cellules sanguines circulantes dans le COVID -19. Journal américain d'hématologie. 2020 ; 95 (7 ) : 870-872. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25824>
- 59. Mitra A, Dwyre DM, Schivo M et al.**  
Réaction leucoérythroblastique chez un patient infecté par COVID -19. Journal américain d'hématologie. 2020 ; 95 (8): 999 - 1000 <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.25793>
- 60. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A.**  
Coagulation and anticoagulation in covid-19. Blood Rev. Octobre 2020. 100761. Doi: 10.1016 / j. blre.2020.100761. PMID: 33067035. PMCID : PMC7543932
- 61. 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

**62. Satre Buisson L.**

Coagulopathie associée au COVID-19 : les éléments essentiels pour l'anesthésiste-réanimateur. *Le praticien en anesthésie réanimation*, 2020. 24(4), 190-195.  
<https://doi.org/10.1016/j.pratan.2020.07.007>

**63. institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS).**

COVID-19, anomalies et analyses de laboratoire chez l'adulte. Québec, Qc : INESSS ; 2020. 72

**64. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J et al.**

A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020; 382(8):727-33.

**65. Mossa-Basha M, Meltzer CC, Kim DC, Tuite MJ, Kolli KP, Tan BS.**

Radiology Department Preparedness for COVID-19: Radiology Scientific Expert Review Panel. *Radiology*. août 2020;296(2):E106-12.

**66. Li Z, Yi Y, Luo X, Xiong N, Liu Y, Li S et al.**

Development and clinical application of a rapid IgM-IgG combined antibody test for SARS-CoV-2 infection diagnosis. *J Med Virol* [Internet]. 13 avr 2020; Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7228300/>

**67. Davenne E, Giot JB, Huynen P.**

Coronavirus and COVID-19: focus on a galloping pandemic. *Rev Med Liege*. avr 2020;75(4):218-25.

**68. Lambert-Niclot S, Morand-Joubert L, Roque-Afonso A et al.**

Evaluation of a Rapid Diagnostic Assay for Detection of SARS-CoV-2 Antigen in Nasopharyngeal Swabs. *J Clin Microbiol* [Internet]. 23 juill 2020;58(8). Disponible sur:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7383555/>

**69. Liu X, Zhang R, He G.**

Hematological findings in coronavirus disease 2019 : indications of progression of disease. *Nature Public Health Emergency Collection ; Ann Hematol ; 2020 : 1-8*

**70. Dominique Pateron, Maurice Raphaël et Albert Trinh Duc.**

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), Elsevier Masson SAS, 2020

**71. Ye Z, Zhang Y, Wang Y, Huang, Z et Song B.**

Chest CT manifestations of new coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pictorial review. *ER*, 30 (Aug) 2020, 4381-9. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06801-0>

**72. Zhao W, Zhong Z, Xie X, Yu Q et Liu J.**

Relation Between Chest CT Findings and Clinical Conditions of Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Multicenter Study. *AJR*, 214 (May) 2020, 1072-7.  
<https://doi.org/10.2214/AJR.20.22976>



**73. TRAORE B et al.**

COVID-19 : prise en charge thérapeutique, Revue marocaine de santé publique, vol 7, n° 10

**74. Talha Burki.**

The future of Paxlovid for COVID-19 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00192-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00192-8)

**75. Wen Wen, Chen Chen, Chunyi Wang, Xiang Zhou et al.**

Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis, Annals of Medicine, 54:1, 516-523, DOI:

10.1080/07853890.2022.2034936

**76. Boubacar T, Gladys T, Samira N et Samira H.**

COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE COVID-19: THERAPEUTIC MANAGEMENT.

**77. Trimaille A et al.**

COVID-19 et pathologie thromboembolique veineuse. Ann. Cardiol. Angéiologie 69, 370- 375 (2020).

**78. Garcia-Cremades et al.**

Optimizing Hydroxychloroquine Dosing for Patients With COVID-19: An Integrative Modeling Approach for Effective Drug Repurposing. Clin. Pharmacol. Ther. 108, 253-263 (2020)

**79. Matusik, Ayadi M et Picard N.**

Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales. Actual. Pharm.

S0515370020302986 (2020) doi:10.1016/j.actpha.2020.08.007.

**80. World Health Organisation.**

Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public.

**81. Kassimi wiam.**

Vaccins anti COVID-19 et stratégie nationale de vaccination. Thèse de doctorat FMPR. 2021

**82. Our world in data:**

(<https://github.com/owid/covid-19-data/tree/master/public/data>); Center for Systems Science and Engineering :

(<https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>); From Arctique Platform.

**83. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al.**

Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. JAMA Intern Med 2020; 180(7):934-43.

**84. Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni, Yu Hu, et al.**

Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20

**85. Zhou F, 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. Lancet 2020; 395 (10229):1054-62.

**86. S. Asfahan K, Deoakar N, Dutt R, Niwas, P Jain, M Agarwal et al.**

Extrapolation of mortality in COVID-19: exploring the role of age, sex, co-morbidities and health care related occupation, Monaddi Arch. Chest Dis. 90 (2020) 313-317.

**87. J.M. Jin et al.**

Gender differences in patients with COVID-19: Focus on severity and mortality. *Front. Public Health*, vol. 8, p. 152, 2020.

**88. Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A.**

Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest*. Mai 2021; 44(5):951-6

**89. C. Leung.**

Risk factors for predicting mortality in elderly patients with COVID-19: a review of clinical data in China, *Mech. Ageing Dev.*, p. 111255, 2020.

**90. C. Yu, Q. Lei, W. Li et al.**

Clinical characteristics, associated factors, and predicting COVID-19 mortality risk : a retrospective study in Wuhan, China, *Am. J. Prev. Med.* 59 (2020) 168-175

**91. O. Albitar, R. Ballouze, J. P. Ooi, et S. M. S. Ghadzi.**

Risk factors for mortality among COVID-19 patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 166, p. 108293, 2020.

**92. Mo P, Xing Y, Xiao Y.**

Clinical characteristics of refractory COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020.

**93. Wang D, Hu B, Hu C.**

Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020.

**94. Yang X, Yu Y, Xu J.**

Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020.

**95. Houda ALMADKOURI :**

COVID 19 à l'hôpital Militaire Avicenne de Marrakech Maroc Bases virologiques, épidémiologiques, cliniques et évolutives. Thèse de doctorat FMPM, 2021. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm//FT/2021/these06-21.pdf>

**96. Kenza LAMOUASSNI :**

Biomarqueurs prédictifs de la sévérité de la COVID-19. Thèse de doctorat FMPM, 2021. Disponible sur: <http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2021/these107-21.pdf>

**97. institut national d'excellence en santé et en service sociaux (INESSS).**

COVID-19, anomalies et analyses de laboratoire chez l'adulte. Québec, Qc : INESSS ; 2020. P.72

**98. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N, Mikami T, Miyashita H, et al.**

Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. oct 2020; 509:235-43.

99. **Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M.**  
The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* juill 2020;84:106504.
100. **Velazquez S, Madurga R, Castellano JM, Rodriguez-Pascual J et al.**  
Hemogram-derived ratios as prognostic markers of ICU admission in COVID-19. *BMC Emerg Med.* 2021 Jul 27;21(1):89. doi: 10.1186/s12873-021-00480-w. PMID: 34315437; PMCID: PMC8314257
101. **Ait Salah Ziyad :**  
La COVID-19 en réanimation les facteurs prédictifs de pronostic cas de la CRP et du taux des lymphocytes ; thèse de doctorat ; FMPM, 2022.
102. **Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L et al.**  
Anaemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study. *J Med Virol* [Internet]. 19 août 2020 [cité 11 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461220/>
103. **McCray JW, Herrmann KM.**  
Derepression of certain aromatic amino acid biosynthetic enzymes of *Escherichia coli* K-12 by growth in Fe<sup>3+</sup>-deficient medium. *J Bacteriol.* févr 1976;125(2):608-15.
104. **Marniemi J, Parkki MG.**  
Radiochemical assay of glutathione S-epoxide transferase and its enhancement by phenobarbital in rat liver in vivo. *Biochem Pharmacol.* 1 sept 1975; 24(17):1569-72.
105. **Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA et al.**  
Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 4 juin 2020;5(11).
106. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al.**  
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506.
107. **Wei-jie Guan, Ph.D, Zheng-yi Ni, M.D, Yu Hu, M.D et al.**  
Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20
108. **Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H et al.**  
Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBio Medicine* 2020; doi:10.1016/j.ebiom.2020.102763.
109. **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. *Lancet* 2020; 395 (10229):1054-62.
110. **Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al.**  
Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):762-8

111. **Zhao Q, Meng M, Kumar R et al.**  
La lymphopénie est associée aux infections sévères à coronavirus 2019 (COVID-19) : examen systémique et méta-analyse. *Int J Infect Dis.* 2020 ; 96 : 131-135. Doi : 10.1016 / j.ijid.2020.04.086
112. **Chuan Qin, Luoqi Zhou, Ziwei Hu.**  
Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. [Consulté le 27 decembre 2020] . disponible sur <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/762/5803306?login=true>
113. **Fu L, Fei J, Xiang H, Xiang, Y, Tan Z et al.**  
Influence factors of death risk among COVID-19 patients in Wuhan, China: a hospitalbased case-cohort study. *NCBI*, 2020 p. 2020.03.13.20035329.  
<https://doi.org/10.1101/2020.03.13.20035329>
114. **Luo, X, Zhou, W, Yan, X, Guo, T, Wang, B, Xia, H et al.**  
Prognostic Value of C - reactive protein in Patients with Coronavirus 2019. *CID*, 71 (Nov) 2020, 2174-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa641>
115. **Huang I, Pranata R.**  
Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care [Internet]*. 24 mai 2020 [cité 12 juin 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245646/>
116. **Li, X, Wang, L, Yan, S, Yang, F, Xiang, L, Zhu J et al.**  
Clinical characteristics of 25 death cases with COVID-19: A retrospective review of medical records in a single medical center, Wuhan, China. *IJID*, 94(Apr) 2020, 128-32.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.053>
117. **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*, 395 (Feb) 2020, 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
118. **Channappanavar R, Perlman S.**  
Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology* 2017; 39(5):529-39.
119. **Merad M, Martin JC.**  
Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020; 20(6):355-62.
120. **Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y et al.**  
Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020;7: 998-1002.

121. **Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y et al.**  
COVID-19 infection induces readily detectable morphological and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes, the severity of which correlate with patient outcome. *J Leukoc Biol* 2020;10.1002/JLB.4HI0720-470R.
122. **Pirsalehi A, Salari S, Baghestani A, Sanadgol G et al.**  
Differential alteration trend of white blood cells (WBCs) and monocytes count in severe and non-severe COVID-19 patients within a 7-day follow-up. *Iran J Microbiol.* 2021 Feb; 13(1):8-16. Doi: 10.18502/ijm.v13i1.5486. PMID: 33889357; PMCID: PMC8043835
123. **Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H et al.**  
Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020;55:102763
124. **Outh R, Boutin C, Gueudet P, Suzuki M, Saada M, Aumaître H.**  
Eosinopenia <100/ $\mu$ L as a marker of active COVID-19: An observational prospective study. *J Microbiol Immunol Infect.* 2021 Feb;54(1):61-68. doi: 10.1016/j.jmii.2020.12.005. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33468435; PMCID: PMC7792500
125. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2020; 59(5):372-4.
126. **Tan Y, Zhou J, Zhou Q, Hu L, Long Y.**  
Rôle des éosinophiles dans le diagnostic et l'évaluation pronostique de la COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93:1105-10. <https://doi.org/10.1002/jmv.26506>
127. **Liu F , Xu A , Zhang Y , Xuan W , Yan T , Pan K et al.**  
Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis* 2020; 95:183-91
128. **Lindsley AW , Schwartz JT.**  
Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146:1-7.
129. **Tong X, Cheng A, Yuan X, Wang H, Zhou W, Xu X, Li Y.**  
Characteristics of peripheral white blood cells in COVID-19 patients revealed by a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021 Dec 9; 21(1):1236. doi: 10.1186/s12879-021-06899-7. PMID: 34886793; PMCID: PMC8655490
130. **Myari A, Papapetrou E, Tsaousi C.**  
Diagnostic value of white blood cell parameters for COVID-19: Is there a role for HFLC and IG? *Int J Lab Hematol.* 2022 Feb; 44(1):104-111. doi: 10.1111/ijlh.13728. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34623763; PMCID: PMC8653118.
131. **L. Zhao Y, P Zhang, X Yang X, Liu.**  
Eosinopenia is associated with greater severity in patients with coronavirus disease 2019, *Allergy* 76 (2) (2021) 562-564.

132. Anemia predicts poor outcomes of COVID-19 in hospitalized patients: a prospective study in Iran | BMC Infectious Diseases | Full Text [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <https://bmcinfctdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-05868-4>
133. **Zuin M, Rigatelli G, Quadretti L, Fogato L, Zuliani G, Roncon L.** Prognostic Role of Anemia in COVID-19 Patients: A MetaAnalysis. *Infect. Dis. Rep.* 2021. 13,930-937. <https://doi.org/10.3390/idr13040085>
134. **Cavezzi A, Troiani E, Corrao S.** COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract* [Internet]. 28 mai 2020 [cité 11 juin 2021];10(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267810/>
135. **Lei Liu, Jian-Ya Gao, Wan-mei Hu.** Clinical characteristics of 51 patients discharged from hospital with COVID-19 in Chongqing, China. [Consulté le 22 janvier 2021] disponible sur <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.20.20025536v1>
136. **Lippi G, Plebani M, Henry BM.** La thrombopénie est associée à des infections sévères à coronavirus 2019 (COVID-19): une méta-analyse. *Clin Chim Acta.* 2020 ; 506 : 145-148. Doi : 10.1016 /j.cca.2020.03.022127
137. **Qu R, Ling Y, Zhang YH et al.** Le rapport plaquettes / lymphocytes est associé au pronostic chez les patients atteints de coronavirus-19. *J Med Virol.* 2020 ; 92 (9) : 1533-1541. Doi : 10.1002 / jmv.25767/
138. **Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S et al.** Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7):934-43.
139. **Chong VCL, Lim KGE, Fan BE, Chan SSW, Ong KH, Kuperan P.** Lymphocytes réactifs chez les patients atteints de COVID-19. *Br J Haematol.* 2020; 189 (5): 844. Doi : 10.1111 / bjh.16690
140. **Gabr H, Bastawy S, Abdel\_Aal AA, Khalil NM, Fateen M.** Modifications de la morphologie cellulaire du sang périphérique en tant que marqueurs diagnostiques de l'infection au COVID-19. *Int J Lab Hématol.* 2022;44:454-460. DOI:10.1111/ijlh.13799
141. **Berber I, Cagasar O, Sarici A, Berber KN, Aydogdu I.** Les résultats des frottis sanguins périphériques des patients COVID-19 fournissent des informations sur la gravité de la maladie et la durée du séjour à l'hôpital. *Mediterr J*
142. **Fest J, Ruitter TR, Rizopoulos D, Ikram MA, van Eijck CHJ et al.** The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* mai 2019;34(5):463-70.
143. **Afari ME, Bhat T.** Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):573-7

144. **Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G.**  
Anomalies des biomarqueurs hématologiques, biochimiques et immunitaires associées à une maladie grave et à la mortalité dans la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : une méta-analyse. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58 : 1021-1028
145. **Mousavi SA, Rad S, Rostami T et al.**  
Prédicteurs hématologiques de la mortalité chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19 : une étude comparative. *Hématologie.* 2020;25(1):383388. <https://doi.org/10.1080/16078454.2020.18335>
146. **Sun S, Cai X, Wang H et al.**  
Anomalies du système sanguin périphérique chez les patients atteints de COVID-19 à Wenzhou, Chine. *Clin Chim Acta.* 2020;507:174-180. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.024>
147. **Kazancioglu S, Bastug A, Ozbay BO, Kemirtlek N, Bodur H.**  
Le rôle des paramètres hématologiques chez les patients atteints de COVID-19 et d'une infection par le virus de la grippe. *Épidémiol Infect.* 2020;148:e272. <https://doi.org/10.1017/S095026882000271X>
148. **Jimeno S, Ventura PS, Miranda M et al.**  
Pronostic implication of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur J Clin Invest.* 2021 Jan; 51(1): e13404. Doi: 10.1111/eci.13404. Epub 2020Sep 25. PMID: 32918295.
149. **Chandler CM, Reid MC, Cherian S, Sabath DE, Edlefsen KL.**  
Comparison of Blood Counts and Markers of Inflammation and Coagulation in Patients With and Without COVID-19 Presenting to the Emergency Department in Seattle, WA. *Am J Clin Pathol.* 2021; 156: 185-97.
150. **Yang AP, Liu J, Tao W, Li H.**  
Le rôle diagnostique et prédictif des NLR, d-NLR et PLR chez les patients COVID-19. *Int Immunopharmacol.* 2020 ; 84 : 106504
151. **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.* 2020; 18: 1094-9.
152. **Nasir N, Habib K, Khanum I, Khan N, Muhammad ZA, Mahmood SF.**  
Clinical characteristics and outcomes of COVID-19: Experience at a major tertiary care center in Pakistan. *J Infect Dev Ctries.* (2021) 15:480-9. doi: 10.3855/jidc.14345
153. **Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S et al.**  
Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* déc 2020;24(1):64
154. **Ardestani SK, Salehi MR, Attaran B et al.**  
Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR) and Derived NLR Combination: A Cost-effective Predictor of Moderate to Severe COVID-19 Progression. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2022 Jun 18; 21(3):241-253. doi: 10.18502/ijaai.v21i3.9798. PMID: 35822675.

155. **MS Asghar, NA Khan, SJ Haider Kazmi, A. Ahmed, M. Akram et al.**  
Paramètres hématologiques prédisant la gravité et la mortalité chez les patients COVID-19 du Pakistan : une analyse comparative rétrospective, *J. Community. Hosp. Interne. Méd. Perspective*. 10 (6) (2020) 514-520.
156. **A. Erdogan, FE Can, H. Gönüllü.**  
Évaluation du rôle pronostique des ratios NLR, LMR, PLR et LCR chez les patients COVID-19, *J. Med. Virol.* 93 (2021) 5555-5559, <https://doi.org/10.1002/jmv.27097>.
157. **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.* 2020; 18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768 *Hematol Infect Dis* 2021, 13(1): e2021009, DOI:<http://dx.doi.org/10.4084/MJHID.2021.009>
158. **Boccatonda A, Cocco G, Fabiani S, Rossi I, Bucci M et al.**  
Impaired coagulation, liver dysfunction and COVID-19: Discovering an intriguing relationship. *World J Gastroenterol.* 2022 Mar 21;28(11):1102-1112. doi: 10.3748/wjg.v28.i11.1102. PMID: 35431501; PMCID: PMC8985482.
159. **Chen AT, Wang CY, Zhu WL, Chen W.**  
Coagulation Disorders and Thrombosis in COVID-19 Patients and a Possible Mechanism Involving Endothelial Cells: A Review. *Aging Dis.* 2022 Feb 1; 13(1):144-156. doi: 10.14336/AD.2021.0704. PMID: 35111367; PMCID: PMC8782553
160. **Esmaeel HM, Ahmed HA, Elbadry MI, Khalaf AR, Taha EM et al.**  
Coagulation parameters abnormalities and their relation to clinical outcomes in hospitalized and severe COVID-19 patients: prospective study. *Sci Rep.* 2022 Aug 1; 12(1):13155. doi: 10.1038/s41598-022-16915-8. PMID: 35915103; PMCID: PMC9340692
161. **Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A.**  
Coagulation and anticoagulation in covid-19. *Blood Rev.* Octobre 2020. 100761. Doi: 10.1016 / j.blre.2020.100761. PMID: 33067035. PMCID : PMC7543932
162. **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* 2020; 18(4):844-7.
163. **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.
164. **David Aguilar-Andino, Andrea N et al.**  
Clinical features, coagulation and inflammatory biomarkers associated with poor in-hospital outcomes in a Honduran population with RT-PCR confirmed COVID-19, *Thrombosis Update*, Volume 9, 2022,100124, ISSN 2666-5727, <https://doi.org/10.1016/j.tru.2022.100124>.



165. **A. Bonaventura, Dixon, van Tassell et al.**  
Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19, *Nat. Rev. Immunol.* 21 (2021), <https://doi.org/10.1038/S41577-021-00536-9>.
166. **Hai-Han Yu, Man Chen, Wei Wang, Dai-Shi Tian.**  
D-dimer level is associated with the severity of COVID-19, *Thrombosis Research*, Volume 195, 2020, Pages 219-225, ISSN 0049-3848, <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.07.047>.
167. **Pujani M, Agarwal S, Chandoke RK, Singh K, Chauhan V.**  
An analysis of hematological, coagulation and biochemical markers in COVID-19 disease and their association with clinical severity and mortality: an Indian outlook. *Am J Blood Res.* 2021 Dec 15; 11(6):580-591. PMID: 35103112; PMCID: PMC8784646
168. **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* 2020:428-36.
169. **H. Merdji, L Sattler, S. Cunat, F. Meziani et al.**  
Helms. Hémostase et COVID-19, *Méd. Intensive Réa.* 30(2021). DOI : 10.37051/mir-00062
170. **Luo L, Xu M, Du M et al.**  
Early coagulation tests predict risk stratification and prognosis of COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020; 12(16):15918-15937. Doi :10.18632/aging.103581
171. **Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP et al.**  
Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020.
172. **Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K.L, Li J.**  
Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58 (7):1116-1120
173. **Wang D, Hu B, Hu C.**  
Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019. Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *Jama.* 2020
174. **Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y et al.**  
Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223):497-506.
175. **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.
176. **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* 2020
177. **Zhang L, Fan Q, Liu H, Liu X, Zhang Z.**  
D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020



## قسم الطبيب

### أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلا رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختا لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

تكون حياتي مصداق إيماني في سرّي وعلانيّتي،

نقيّة مما يشينها تجاه الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيد



أطروحة رقم 329

سنة 2022

# الأضرار الدموية الناجمة عن كوفيد-19 : تجربة مختبر أمراض الدم في المستشفى العسكري ابن سينا بمراكش

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2022/11/29

من طرف

**الآنسة كوثر سابق**

المزودة في 10 يوليوز 1996 بيزو

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

## الكلمات الأساسية:

كوفيد-19 -تعداد الدم -النسب المشتقة من تعداد الدم-د-ديمرز- مؤشرات حيوية- تنبؤ

## اللجنة

الرئيسة

**ص.شلاق**

السيدة

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

**م.شكور**

السيد

المشرف

أستاذ في طب أمراض الدم

**م.أيت عمرو**

السيد

الحكام

أستاذ في طب أمراض الدم

**ح.قاصف**

السيد

أستاذ في الطب الباطني