

Royaume du Maroc
Ministère de l'Éducation Nationale, de la Formation Professionnelle, de
L'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Université Mohammed V de RABAT
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

N °: MM0052020

MEMOIRE DE MASTER

MASTER DE BIOTECHNOLOGIE MEDICALE

OPTION : Biomédicale

Thème

**Méta-analyse : L'intérêt diagnostique et pronostic de
l'hémogramme dans la prise en charge des patients
atteints de COVID-19**

Présenté par :

Batlamous Badaia

Encadré par :

Dr. EL KHAZRAJI Abdelhak

Promotion : 2018-2020

Devant le jury :

Pr. IBRAHIMI Azeddine, Faculté de médecine et de pharmacie : Président

Dr. EL KHAZRAJI Abdelhak, Hôpital militaire Mohammed V : Encadrant

Dr. ALLAM Loubna, Hôpital militaire Mohammed V : Examinatrice

Remerciements

A Mon maitre Monsieur Azeddine IBRAHIMI

Professeur et Directeur du Laboratoire de Biotechnologie médicale de la Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, et Coordinateur du Master de Biotechnologie Médicale

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude de m'avoir accueillie au sein de son équipe. Sa rigueur scientifique et ses qualités humaines m'ont profondément touchée. Je vous remercie grandement pour toute votre aide. Merci de me faire l'honneur et le plaisir de présider le jury de cette thèse qui clôture ces deux années d'études. Veuillez accepter ce travail professeur, en gage de mon grand respect et ma profonde reconnaissance.

A Mon maitre et encadrant de thèse, Monsieur le docteur Abdelhak EL KHAZRAJI

Docteur en biologie médicale, pathologies humaines expérimentales et environnement, spécialiste en pharmacogénétique et pharmacogénomique, du laboratoire Medbiotech de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat. Je désire également présenter mes remerciements les plus chaleureux à mon maitre pour tout le temps qu'il m'a consacré, ses précieuses directives, ses conseils, ses remarques avisées et son suivi tout au long de la réalisation de ce travail. Je vous serai toujours reconnaissante d'avoir accepté de m'encadrer dans mon projet de fin d'étude.

Aux membres du jury Dr. ALLAM Loubna

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de mon jury de thèse. Qu'il me soit permis, de vous exprimer toute ma reconnaissance, mon respect et mon estime.

Veuillez croire à l'expression de mes sentiments les plus distingués.

Dédicaces

A mes très chers parents

*Avec tout mon amour, ma tendresse et mon estime, je n'arriverai jamais à leurs
Rendre ce qu'ils ont fait pour moi. Que ce travail soit le témoignage de ma
gratitude et de mon grand amour. Que dieu vous Protégé*

A mes frères et à mes sœurs

*Pour tout l'amour qu'ils m'apportent et leur soutien. A la source de laquelle j'ai
toujours puisé soutien, courage et persévérance. Je vous souhaite une vie pleine de
bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde. Merci
d'être toujours à mes Côtés.*

A mes amies, Zineb El kettani, Fatima Azzahrae El yacoubi, salwa zouhdi et Rahma Ennadi

*Pour l'amitié inoubliable, les souvenirs innombrables, à l'infinie fidélité, aux solides liens qui
ont arrosé notre cohésion.*

*Jamais les mots ne pourront exprimer ce que je ressens pour vous ni ce que votre présence
constante à mes côtés représente.*

*Je vous remercie pour votre soutien, vos encouragements et l'énergie positive que vous m'avez
inspirée*

Liste des tableaux

Tableau I: Les caractéristiques générales du SARS-CoV-2, SARS-CoV et le MERS-CoV	15
Tableau II: Les valeurs normales des érythrocytes	24
Tableau III: Les valeurs usuelles de la lignée leucocytaire.....	28
Tableau IV: Les Caractéristiques générales des études incluses et l'association de l'âge et le sexe avec la sévérité de la maladie	38
Tableau V: L'association des variations de niveaux des paramètres hématologiques avec la sévérité de la maladie chez les patients atteints de COVID-19 dans les études sélectionnées pour la méta-analyse.	40

Liste des figures

Figure 1: Classification des coronavirus.....	3
Figure 2: Hôtes intermédiaire potentiels des coronavirus humains	4
Figure 3: Courbe de progression de la pandémie Covid-19 au Maroc du 2 mars 2020 au 21 septembre 2020	5
Figure 4: L'Organisation génomique du SARS-CoV-2.....	8
Figure 5: Structure schématique du SARS-CoV-2	9
Figure 6: Représentation schématique de la structure du protéine Spike (S).....	10
Figure 7: Séquence structurel de protéine de la nucléocapside.....	10
Figure 8: Structure du récepteur du SARS-CoV-2 (ACE2).....	13
Figure 9: Le cycle de réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes	15
Figure 10: Schéma représentant la technique du RT-PCR	20
Figure 11: Morphologie de différents globules blanc	27
Figure 12: Organigramme du processus de sélection des études	37

Liste des abréviations

- ACE2** : Enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ARN** : Acide ribonucléique
- COVID-19** : Maladie du coronavirus 2019
- CoV** : Coronavirus
- CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
- CD** : Cluster de différenciation
- CRP** : protéine C réactive
- DC** : Cellules dendritiques
- E** : Protéine d'enveloppe
- ELISA** : dosage immuno-enzymatique
- ERGIC** : Compartiment intermédiaire Réticulum Endoplasmique/ Golgi
- VGM** : Volume globulaire moyen
- GR** : Globules rouges
- GR** : Globules blancs
- Hb** : Hémoglobine
- HE** : Héماغglutinine-estérase
- IFN** : Interférons
- Ig** : Immunoglobuline
- IL** : Interleukine
- ITP** : Thrombocytopénie immunitaire
- LB** : lymphocyte B
- LT** : lymphocyte T
- M** : Protéine de membrane
- MERS-CoV** : Syndrome respiratoire du Moyen-Orient
- N** : Protéine de nucléocapside
- NK** : Cellules natural killer
- NFS** : Numération-formule sanguine
- Nsps** : Protéines non structurales
- OMS** : Organisation mondiale de la santé
- ORF** : Cadre de lecture ouvert
- PD** : Domaine de protéase

PNB : Polynucléaire basophiles

PNE : Polynucléaire éosinophile

PNN : Polynucléaire neutrophile

PLT : Plaquette

RBD : Domaine de liaison au récepteur

RTC : complexe de réplication / transcription

RT-PCR : Réaction de polymérisation en chaîne par transcription inverse

S : Protéine Spike

SARS-CoV-2 : Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

TNF : Facteurs de nécrose tumorale

TMPRSS2 : Protéase transmembranaire à sérine 2

TTP : Purpura thrombocytopénique thrombotique (TTP)

USI : Unité de soins intensifs

UTR : Région non traduite

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I : Les données bibliographiques	2
I. la pandémie de COVID-19	2
1. Généralités	2
1.1 Historique.....	2
1.2 Classification.....	2
1.3 Origine du virus	3
1.4 Épidémiologie de la COVID-19	4
1.5 Physiopathologie de l'infection	5
1.6 Traitement	6
2. Biologie du SARS-CoV-2.....	7
2.1 L'organisation génomique	7
2.2 Structure du virus	8
2.2.1 Protéines structurales	9
2.2.2 Protéines non -structurales	11
2.2.3 Protéines accessoires.....	12
2.3 Récepteur du virus	13
2.4 Cycle virale	14
2.5 Comparaison entre le SARS-CoV, MERS-CoV, et le SARS-CoV-2.....	15
2.6 Réponse immunitaire contre le SARS CoV-2.....	17
2.6.1 Réponse immunitaire innée.....	18
2.6.2 Réponse immunitaire adaptatives	18
3. Outils de diagnostic biologique de l'infection par le SARS-CoV-2.....	19
3.1 La RT-PCR en temps réel	19
3.2 Sérologie du COVID-19	20
II. Les paramètres hématologiques	22
1. Définition de l'hématologie.....	22
2. le Sang.....	22
3. Explorations hématologiques : Hémogramme	22
4. Application à la numération des éléments du sang	23
4.1 Les globules rouges.....	23
4.1.1 Paramètres et valeurs normales des érythrocytes.....	24
4.1.2 Variations physiopathologiques	25
4.2 Les globules blancs	25
4.2.1 Les cellules leucocytaires.....	25

4.2.2 Données quantitatives des leucocytes	28
4.3 Les Plaquettes	31
4.3.1 Définition	31
4.3.2 Variations physiopathologiques	32
5. Les manifestations hématologiques au cours de l'infection par le SARS-CoV-2	33
Chapitre II : Matériel et méthode	36
1. Stratégie de recherche	36
2. Critères de sélection des articles	36
2.1 Critères d'inclusion	36
2.2 Critères d'exclusion	36
2.3 Critères de jugement	37
2.4 Les étapes de la sélection des articles	37
Chapitre III : Résultats	38
1. Caractéristiques générales des études incluses.	38
2. Résultats des paramètres hématologiques chez les patients atteints de COVID-19	40
Chapitre IV : Discussion	43
1. Association de l'âge et le sexe avec la sévérité de la maladie COVID-19.....	43
2. Les paramètres hématologiques associées à la sévérité de COVID-19.....	43
CONCLUSION	49
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50

Introduction

Depuis décembre 2019, le monde est retenu captif par la pandémie de coronavirus 2019 (COVID-19), qui est apparue pour la première fois à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine, puis s'est propagée rapidement et affecte des millions des patients dans le monde. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré que du 30 décembre 2019 au 11 octobre 2020, plus de 37 millions de cas de COVID-19 et 1 million de décès ont été signalés dans le monde [2].

La maladie de coronavirus 2019 (COVID-19) est causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), un virus à ARN à brin positif qui appartient à la famille des *Coronaviridae*. Le SARS-CoV-2 peut se transmettre par contact direct, indirect ou étroit avec une personne contaminée par le biais de sécrétions infectées telles que la salive et les sécrétions respiratoires ou par des gouttelettes respiratoires sont expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle [4].

La COVID-19 est une maladie qui se manifeste par des symptômes pseudo-grippaux tels que la fièvre, la toux sèche, la fatigue, et le syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère (SDRA). Il existe aussi des cas asymptomatiques chez certains patients malgré la détection du virus [10].

En général, dans les cas plus graves, l'infection par ce nouveau coronavirus peut entraîner l'apparition d'autres complications comme les maladies entériques, neurologiques, hépatiques, et des troubles cardiaques [10]. De plus, des études ont montré que la Covid-19 a un impact significatif sur le système sanguin. Ils ont décrit que l'infection par le SARS-CoV-2 est associée à une modification dans quelques paramètres de l'hémogramme comme la diminution du nombre de lymphocytes (lymphopénie), la diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopénie) et l'augmentation du nombre de neutrophile (neutrophilie) [65].

L'âge avancée et le sexe masculin semblent être plus exposés au risque de développer une forme grave de la maladie.

Les analyses hématologiques ont une importance capitale dans la surveillance biologique de l'infection par le SARS-CoV-2, en plus d'aider dans son pronostic et son suivi clinique.

Ce travail élaboré sous forme d'une revue systématique et de méta-analyse a pour objectifs, d'une part de déterminer certaines caractéristiques démographiques liés à la gravité de la maladie, et d'autre part évaluer l'apport de l'hémogramme dans la surveillance biologique des patients atteints de la COVID-19.

Chapitre I : Les données bibliographiques

I. la pandémie de COVID-19

1. Généralités

1.1 Historique

Le terme coronavirus a été découvert en 1967 par Tyrrell et a été nommée en raison de projections en forme de couronne de sa surface. En 1930, le coronavirus a regroupé à partir des critères morphologiques des virus infectants les animaux et les hommes. En 2003, une population chinoise dans la province du Guangdong a été infectée par un virus causant le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS), ce virus a été nommé le SARS-CoV (le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère). Les patients infectés par ce virus présentaient un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [1]. En 2012, deux ressortissants saoudiens ont été infectés par un autre coronavirus nommé Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) qui est un membre du sous-groupe bêta coronavirus. L'infection par le MERS-CoV commence à partir d'une légère lésion des voies respiratoires supérieures tandis que la progression conduit à une maladie respiratoire grave. Les patients infectés par le MERS-coronavirus souffrent aussi d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [2].

À la fin du mois décembre 2019, un groupe de nouveaux cas de pneumonie (dénommé COVID-19) ont été signalés par la Commission municipale de la santé de Wuhan, en Chine. On soupçonnait que les 27 premiers cas de COVID-19 provenaient du marché de gros d'animaux et de fruits de mer du sud de la Chine à Wuhan, dans la province du Hubei. Les premiers cas de COVID-19 étaient soit des propriétaires des magasins, soit des personnes qui avaient visité le marché. Cependant, certaines personnes avaient contracté l'infection même sans avoir visité le marché des fruits de mer. Ces observations ont indiqué que le virus se transmet par contact rapproché avec des personnes infectées [2].

Le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) a officiellement désigné le virus comme étant SARS-CoV-2 sur la base de la phylogénie, de la taxonomie et de la pratique établie [3].

1.2 Classification

Les coronavirus (CoV) sont divisés en quatre genres, dont α - / β - / γ - / δ -CoV. Le α - et le β -CoV sont capables d'infecter les mammifères, tandis que le γ - et le δ -CoV ont tendance à infecter les oiseaux. Les membres des CoV appartiennent à la sous-famille des *Coronavirinae* au sein de la famille des *Coronaviridae* et de l'ordre des Nidovirales[4].

Plusieurs coronavirus sont connus pour être capables d'infecter les humains, deux d'entre eux appartiennent aux Alpha coronavirus : **HCoV-229E**, **HCoV-NL63**, et quatre virus appartiennent aux Bêta-coronavirus **HCoV-OC43**, **HCoV-HKU1**, et les deux virus mortels **SARS-CoV** et **MERS-CoV** [1]. Le SARS-CoV-2 est désigné comme la 7^{ème} souche de coronavirus pathogène pour l'homme et responsable de la maladie du COVID-19 [4].

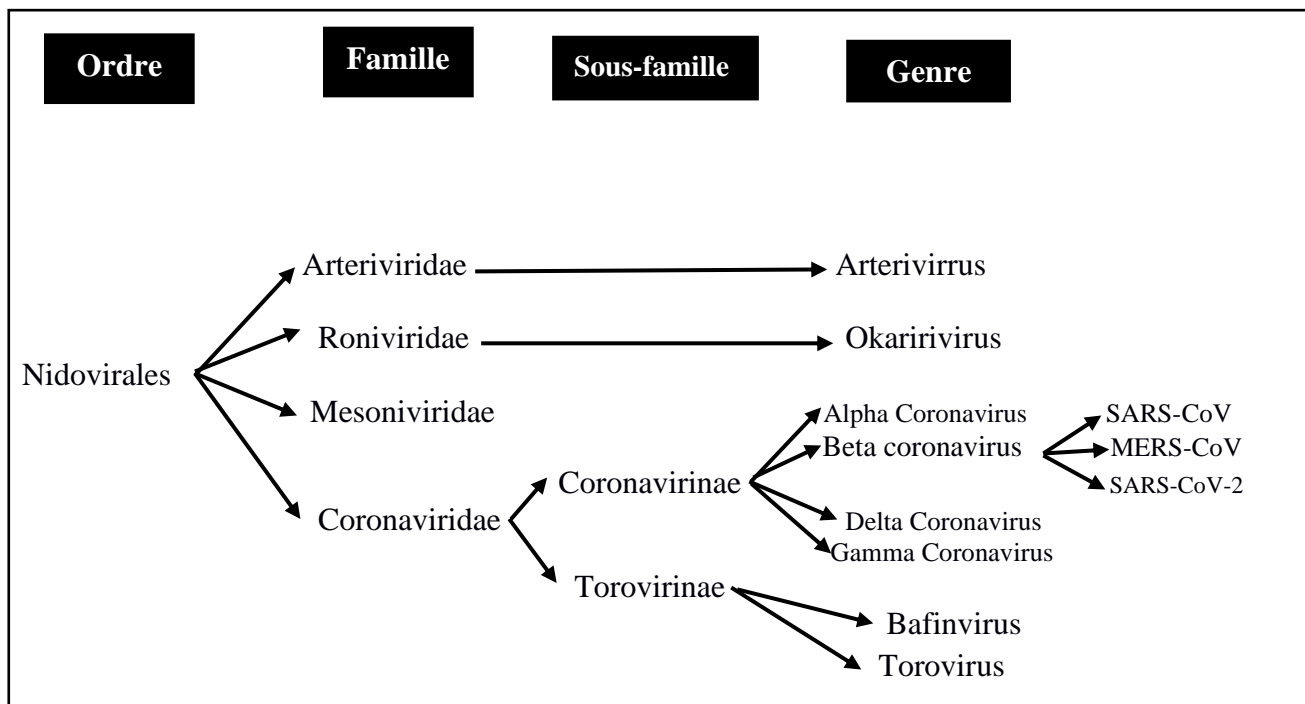


Figure 1: Classification des coronavirus [123]

1.3 Origine du virus

L'origine du virus du syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2) n'a pas encore été entièrement déterminée. Cependant, les résultats de l'analyse génomique du nouveau virus présentent une similitude de 96,2% avec celle d'un coronavirus lié au SARS de chauve-souris (SARSr-CoV ; RaTG13) collecté dans la province du Yunnan, en Chine, alors qu'elle partage 79,5% d'identité avec le SARS-CoV. Cette proximité génétique du SARS-CoV-2 et RaTG13 indique que le SARS-CoV-2 issu de chauve-souris [2].

Des preuves concurrentes ont également proposé que les pangolins comme une espèce intermédiaire potentielle pour l'émergence du SARS-CoV-2. Ceci suggère que les pangolins comme une espèce réservoir potentiel [5].

L'analyse génétique des échantillons de pangolins ont permis d'identifier de nouveaux coronavirus appartiennent à la lignée liée au SARS-CoV-2. La similitude génomique du SARS-CoV-2 avec ces coronavirus identifiés dans pangolins est d'environ 85,5% à 92,4%, inférieure à celle du coronavirus de chauve-souris RaTG13 (96, 2%). De plus, le domaine de liaison au récepteur de la protéine S d'une sous-lignée des coronavirus du pangolin montre une similitude de 97,4% dans les séquences d'acides

aminés avec celle du SARS-CoV-2, encore plus élevée que celle du RaTG13 (89,2%) [5].

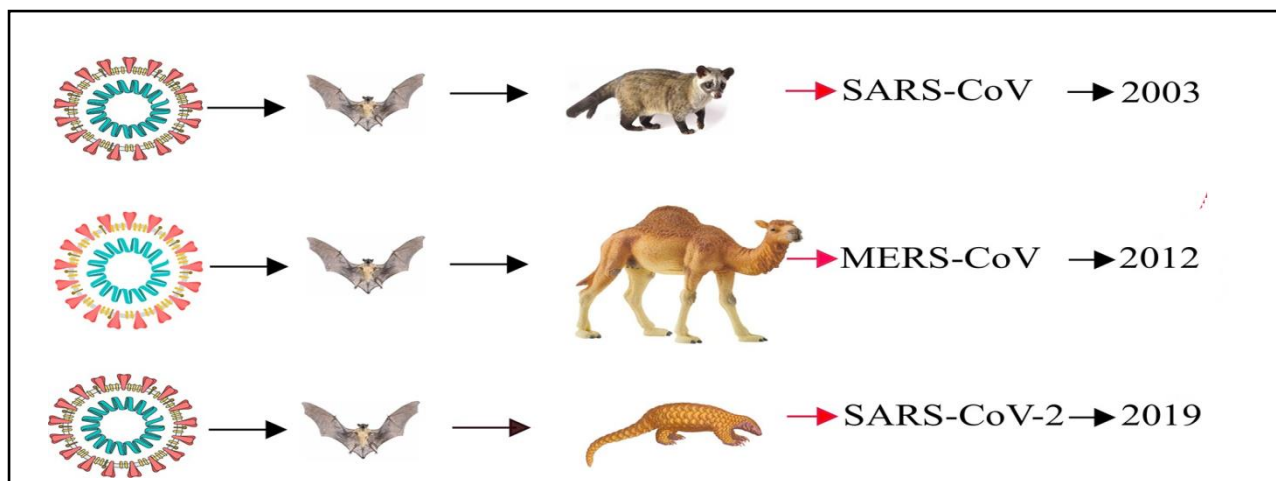


Figure 2: Hôtes intermédiaire potentiels des coronavirus humains [12]

Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) ont été transmis aux humains par des chauves-souris, civettes et des dromadaires, respectivement. Le SARS-CoV-2 a probablement été transmis aux humains par le biais de chauves-souris et pangolins vendus illégalement sur le marché chinois

1.4 Épidémiologie de la COVID-19

La pandémie de COVID-19 s'est étendue en début de décembre 2019 à partir de Wuhan, et a ensuite été exportée vers un nombre croissant de pays. Le 2 mars 2020, en dehors de la Chine, 67 territoires avaient signalé 8565 cas confirmés de COVID-19 avec 132 décès, ainsi qu'une propagation communautaire importante survenant dans plusieurs pays du monde. Puis après propagation rapide et accélération des cas au niveau mondial, l'OMS a déclaré, le 11 mars 2020, que la maladie COVID-19 était une pandémie [6].

Une courbe épidémique d'infection est une représentation graphique et statistique utilisée dans l'étude épidémiologique. Cette courbe épidémique est constituée par trois zones : la phase croissante, la phase de plateau et la phase de déclin [7].

Phase croissante : cette période est affectée par de nombreux paramètres différents tels que la démographie du pays, la répartition par âge, la préparation du système de santé à une épidémie, la mise en œuvre de certaines mesures préventives, le temps de réaction du pays à une pandémie, et la réaction de la société aux nouvelles règles de mise en œuvre. Il semble que cette période prenne généralement 3 ou 4 semaines pour la COVID-19.

Phase de plateau : à cette phase, l'incidence de la maladie est stable et selon les rapports quotidiens des pays, elle peut durer jusqu'à 2 à 3 semaines.

Phase décroissante : les données de la Chine sur cette phase, montrant que 2 ou 3 semaines plus tard, l'activité de la maladie pourrait être détectée à de très faibles niveaux [7].

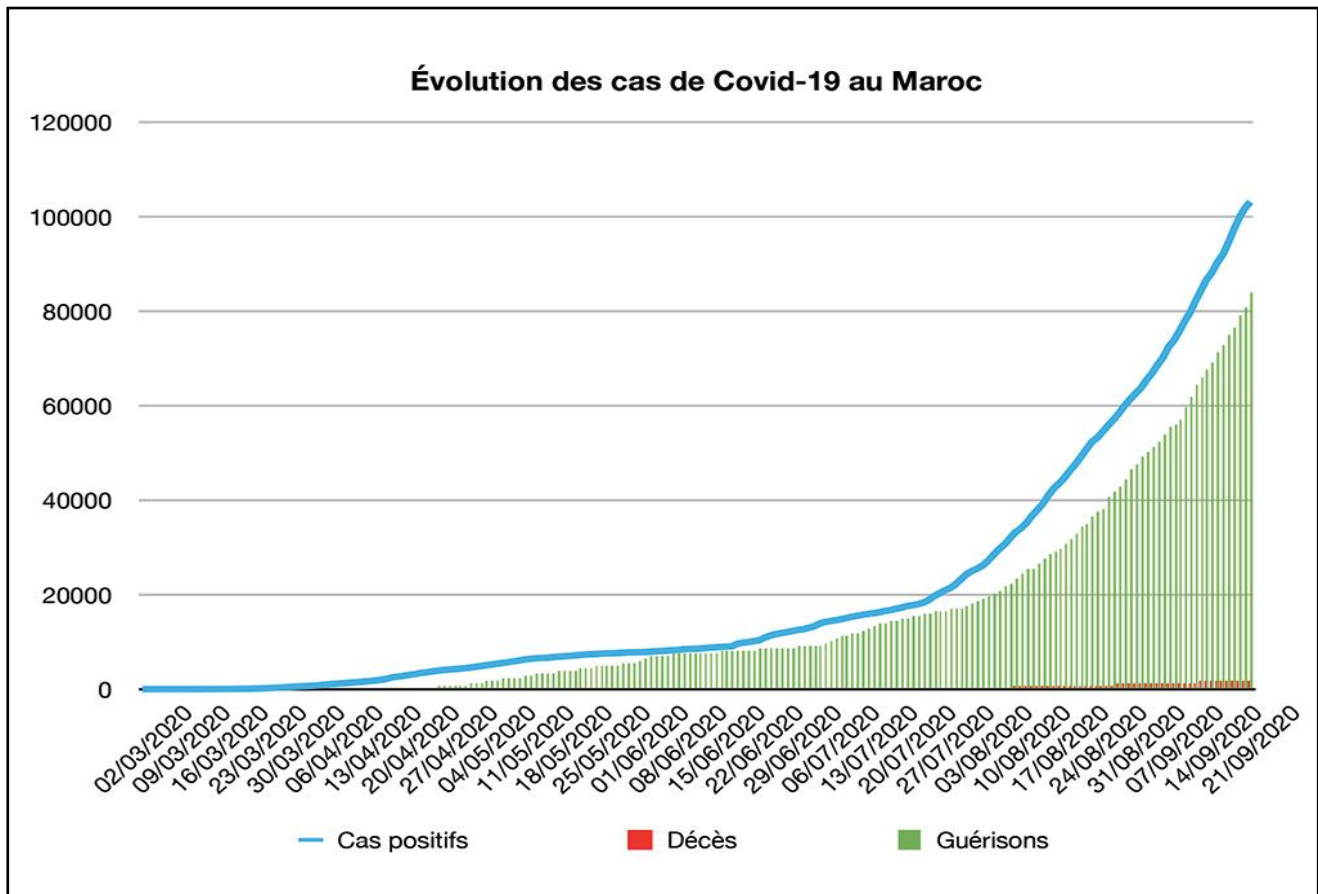


Figure 3: courbe de progression de la pandémie Covid-19 au Maroc du 2 mars 2020 au 21 septembre 2020[108]

Des études réalisées sur des cohortes des patients hospitalisés, principalement à Wuhan, en Chine, ont suggéré que l'âge médian des patients infectés se situe dans les années 50, avec une légère prédominance d'hommes [8].

La connaissance des modes de transmission constitue l'un des éléments les plus importants pour la prévention des infections respiratoires virales. On suppose que le SARS-CoV-2 se propage principalement par contact de personne à personne (transmission interhumaine) via des gouttelettes respiratoires générées par la toux et les éternuements et par un contact direct manuporté ou par l'intermédiaire de surfaces souillées. La transmission du virus par aérosols est aussi possible [7]. Pour se protéger d'une contamination par le SARS-CoV-2, l'OMS a défini des mesures de prévention notamment, se nettoyer régulièrement les mains, porter un masque, éviter les contacts proches et maintenir une distance d'au moins 1 mètre, et nettoyer régulièrement les surfaces avec un désinfectant.

1.5 Physiopathologie de l'infection

L'infection par le SARS-CoV-2 nécessite une porte d'entrée, il utilise le récepteur cellulaire ACE2 (enzyme de conversion de l'angiotensine 2), pour pénétrer dans la cellule hôte. Une fois à l'intérieur de la cellule, le virus utilise la machinerie cellulaire pour se multiplier et provoque ainsi l'infection d'autres cellules [16].

Selon la physiopathologie du COVID-19 qui indique que l'évolution clinique de la maladie se passe en deux phases :

La phase 1 : Survient dans les premiers jours, où les patients infectés, développent la fièvre, la fatigue, la toux sèche, et la dyspnée [10].

La phase 2 : Le virus peut traverser les muqueuses, en particulier les muqueuses nasales et du larynx, puis pénétrer dans les poumons par les voies respiratoires. Ensuite, le virus attaque les organes cibles qui expriment l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), tels que les poumons, le cœur, le système rénal et le tractus gastro-intestinal [11]. Cette phase se produit de 7 à 14 jours après l'apparition des symptômes provoquant une aggravation de l'état du patient. Cette phase caractérisée par une tempête de cytokines responsable à la fois d'une inflammation pulmonaire interstitielle sévère, de lésions extra-pulmonaires multi-organiques, une diminution des lymphocytes T et B ce qui peut affecter la réponse immunitaire chez les patients atteints de COVID-19[10].

1.6 Traitement

La prise en charge clinique actuelle du COVID-19 comprend des mesures de prévention et de contrôle des infections et des soins de soutien, y compris un apport supplémentaire d'oxygène et une assistance ventilatoire mécanique. Cependant, le traitement des patients atteints de COVID-19 fait l'objet de discussions approfondies de nos jours et plusieurs chercheurs du monde entier, ont mis des stratégies thérapeutiques efficaces sont partagées pour améliorer le pronostic des patients atteints de COVID-19. Il est raisonnable d'envisager des antiviraux à plus large spectre qui offrent des options de traitement médicamenteux pour l'infection COVID-19 [48].

Plusieurs molécules ont été testées concernant le traitement antiviral, parmi ces molécules utilisées au Maroc ont cite l'hydroxychloroquine seule ou associée à l'azithromycine, le lopinavir-ritonavir seul ou combiné avec l'interféron bêta et le remdesivir [75].

L'hydroxychloroquine : est un médicament ayant montré in vitro une activité antivirale. Il a également une activité anti-inflammatoire et immunomodulatrice de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (par exemple, IL-1 et IL-6) et il agit sur l'altération de l'acidification des endosomes pour inhiber l'entrée de virus. D'autres expériences ont montré que l'azithromycine en association avec l'hydroxychloroquine semblait avoir des avantages supplémentaires [48].

Lopinavi-ritonavir : une sorte d'inhibiteur de la réplication virale, elle a été utilisée chez les patients atteints du covid-19 et qui est peut-être efficace contre l'infection par le SARS-CoV-2. Cet inhibiteur de protéase combiné, qui a été principalement utilisé pour l'infection par le VIH. C'est un traitement utilisé dans le cas où le traitement de l'hydroxychloroquine n'est pas bien toléré par le patient

Remdesivir : est un médicament antiviral considéré comme un traitement face au covid-19. C'est un nouvel analogue l'adénosine nucléotidique qui a une activité contre le SARS-CoV-2[48].

Avec le nombre croissant d'infections, de décès et de cas graves causés par le SARS-CoV-2, plusieurs pays nécessitent la fabrication d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Un vaccin est développé par le laboratoire chinois Sinopharm contre la COVID-19. Les essais cliniques de phase I/II ont commencé par l'Institut des produits biologiques de Wuhan. Les résultats de ces essais ont montré que le vaccin avait généré des anticorps neutralisants. Pour les essais de phase III devraient commencer aux Émirats arabes unis, le Pérou et le Maroc [119].

Des essais cliniques à grande échelle (phase III) sont en cours pour cinq vaccins COVID-19 aux États-Unis : Vaccin COVID-19 d'AstraZeneca, Vaccin COVID-19 de Janssen, Vaccin COVID-19 de Moderna, Vaccin COVID-19 de Novavax et Vaccin COVID-19 de Pfizer. De plus, le Royaume-Uni proposait un vaccin appelé BNT162b2 qui a été développé par les entreprises de médicaments américain (Pfizer) et allemande BioNTech. C'est un vaccin à ARNm utilise un petit morceau du code génétique du virus, ce qui permet au système immunitaire de reconnaître l'agent étranger et commence à l'attaquer. Les résultats des essais de phase III montrent que le vaccin BNT162b2 s'est avéré efficace jusqu'à 95% après 28 jours de la première dose [118].

2. Biologie du SARS-CoV-2

2.1 L'organisation génomique

Les coronavirus sont des virus à ARN brin positif de taille 29,7 kb qui code pour une réplicase virale codante pour des protéines structurales présentes dans tous les coronavirus (Spike, enveloppe, membrane et nucléoprotéine), un groupe de protéines spécifiques du SARS-CoV : 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b et 9b et des protéines non structurales [24].

Le génome du SARS-CoV-2 contient une extrémité 5'coiffée et une extrémité 3'en queue polyadénylée (poly-A). L'extrémité 5' possède également une région non traduite (UTR) contenant plusieurs structures en tige boucle nécessaire à la réplication et à la transcription de l'ARN. De plus, au début de chaque gène de structure, il existe des séquences régulatrices de la transcription (TRS) qui pourraient être nécessaires pour l'expression de chacun de ces gènes. L'UTR de l'extrémité 3' se compose de structures d'ARN nécessaires pour la réplication et la synthèse de l'ARN viral [13].

Le génome du SARS-CoV-2 comprend 6 à 11 cadres de lecture ouverts (ORF) codant pour des polyprotéines de 9860 acides aminés. Le premier cadre de lectures ouvertes (ORF1a et ORF1b) comprend environ 67% du génome qui code pour 16 protéines non structurales (nsps), qui forme la machinerie de réplicase complexe, tandis que les autres ORF codent pour des protéines accessoires

et structurales. Le génome du SARS-CoV-2 n'a pas le gène de l'hémagglutinine-estérase [36].

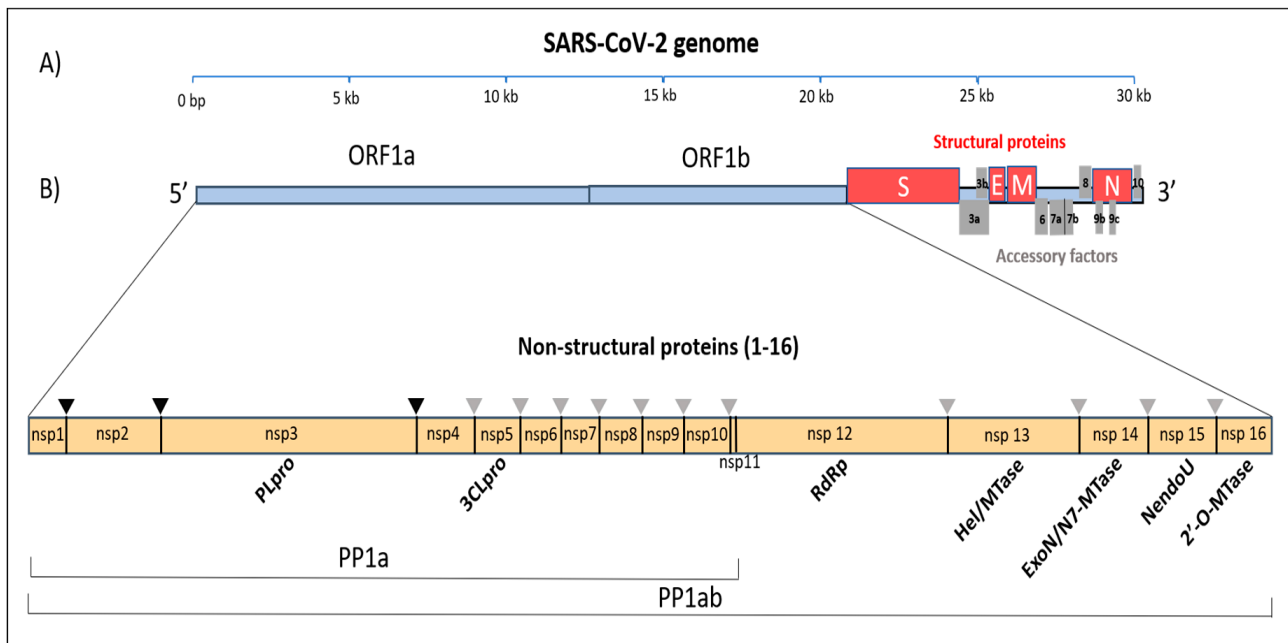


Figure 4: L'Organisation génomique du SARS-CoV-2[36]

2.2 Structure du virus

Les coronavirus ont des structures en forme de couronnes au microscope électronique, d'où le nom de coronavirus. La morphologie observée du SARS-CoV-2 est cohérente avec celle des autres membres de la famille des Coronaviridae. Le SARS-CoV-2 est une particule enveloppée sphérique ou pléomorphe contenant de l'ARN simple brin (sens positif) associé à une nucléoprotéine dans une capside constituée d'une protéine de matrice. L'enveloppe virale porte à sa surface des projections formées de glycoprotéine donnant un aspect en couronne à la particule virale. Certains coronavirus contiennent également une protéine hémagglutinine-estérase (HE) [10].

Le SARS-CoV-2 possède quatre protéines structurales principales, dont la glycoprotéine de Spike (S), la glycoprotéine de petite Enveloppe (E), la glycoprotéine Membranaire (M) et la protéine de Nucléocapside (N), ainsi que plusieurs protéines accessoires [11].

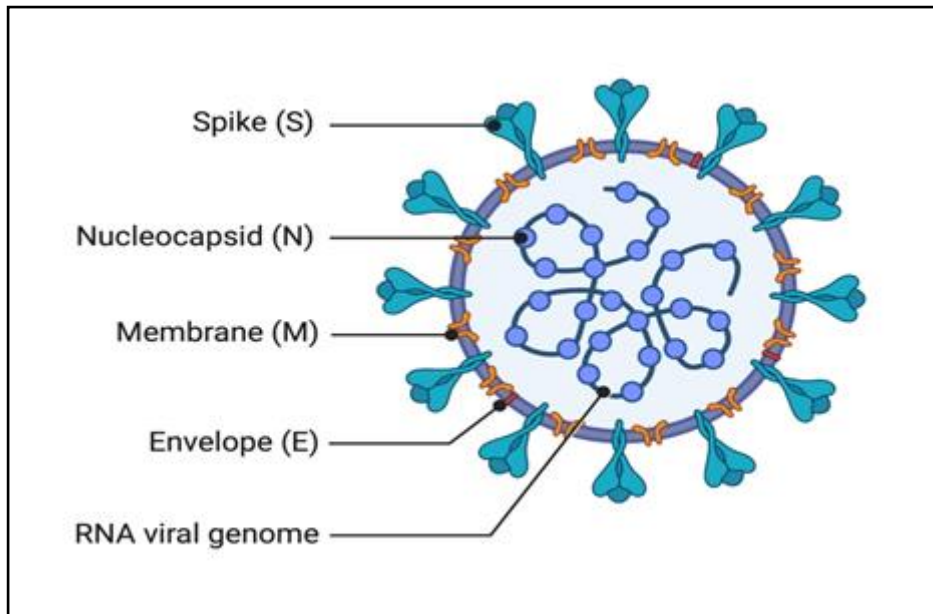


Figure 5: Structure schématique du SARS-CoV-2[4]

La structure virale est principalement formée par les protéines structurales : les protéines de pointe (S), de membrane (M), d'enveloppe (E) et de nucléocapside (N). Les protéines S, M et E sont tous intégrés dans l'enveloppe virale et la protéine N interagit avec l'ARN viral au cœur du virion.

2.2.1 Protéines structurales

a. Protéine Spike(S)

La protéine **Spike(S)** est la clé qui permet au SARS-CoV-2 de pénétrer dans la cellule. Elle assure l'attachement du virus aux récepteurs de surface de la cellule-hôte et la fusion ultérieure entre les membranes des cellules virales et hôtes pour faciliter l'entrée du virus dans la cellule-hôte [14].

La protéine de **Spike (S)** est une glycoprotéine d'une taille de 180 à 200 kDa, et s'est organisée en trimères. Elle se compose d'un N-terminal extracellulaire, d'un domaine transmembranaire (TM) ancré dans la membrane virale et d'un court segment C-terminal intracellulaire [15]. La protéine (S) contient deux sous-unités à savoir S1 et S2. La sous-unité S1 se lie au récepteur à la surface de la cellule-hôte tandis que la sous-unité S2 intervient dans la fusion de la membrane cellulaire [16]. Dans la **sous-unité S1**, il y a un domaine N-terminal (14 à 305 résidus) et un domaine de liaison au récepteur (RBD, 319 à 541 résidus) ; le peptide de fusion (FP) (788–806 résidus), la séquence de répétition hepta-peptidique 1 (HR1) (912–984 résidus), HR2 (1163–1213 résidus), le domaine TM (1213–1237 résidus) et le domaine du cytoplasme (1237– 1273résidus) comprennent la sous-unité S2 [15].

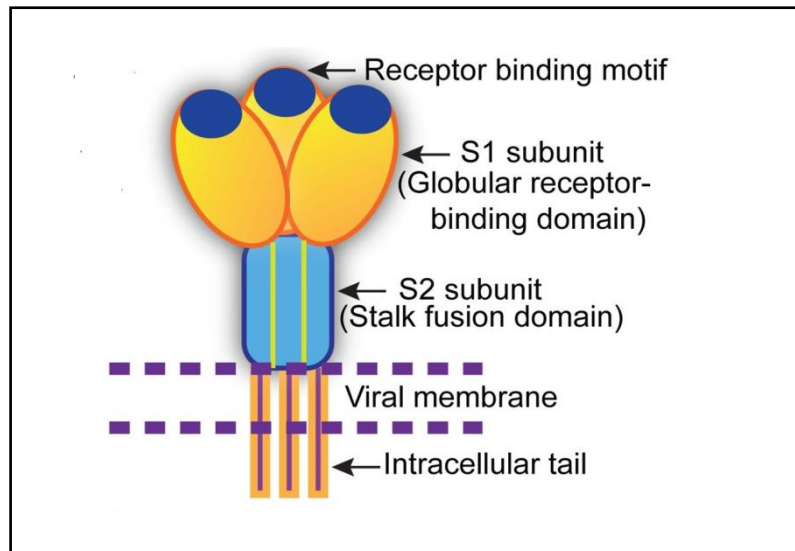


Figure 6: Représentation schématique de la structure de la protéine Spike (S) [12]

b. la protéine de Nucléocapside (N)

La protéine de la nucléocapside (protéine N) est une protéine de 50 KD et qui est la protéine la plus abondante des coronavirus, elle s'associe avec l'ARN du génome pour former une structure de capsidie hélicoïdale observée dans l'enveloppe virale [13],[17]. C'est une phosphoprotéine responsable de l'empaquetage de l'ARN du génome viral dans une ribonucléocapsidie hélicoïdale (RNP) [12]. Elle joue un rôle important dans la structure du virion, la réplication et la transcription des coronavirus, car la protéine N se localise à la fois dans la région de réplication / transcription des coronavirus et dans la région ERGIC (compartiment intermédiaire Réticulum Endoplasmique/ Golgi) où le virus est récupéré [18]. La protéine N est la seule qui fonctionne principalement pour se lier au génome de l'ARN du coronavirus, constituant la nucléocapsidie. Il a été démontré que l'expression transitoire de N augmentait considérablement la production de particules de type virus (VLP) dans certains Coronavirus [14]

La protéine N du SARS-CoV-2 est divisée en cinq domaines ; un domaine N-terminal (NTD) intrinsèquement désordonné, un domaine de liaison à l'ARN (RBD), un linker central désordonné (LINK), un domaine de dimérisation et un domaine C-terminal désordonné (CTD) [19].

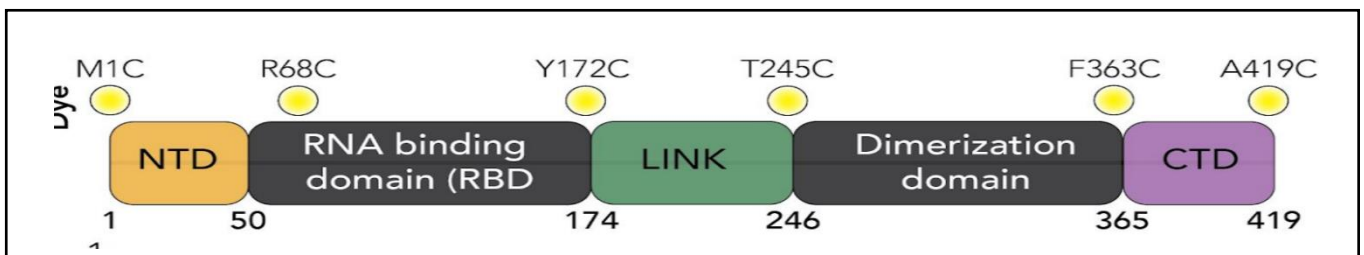


Figure 7: Séquence structurale de protéine de la nucléocapsidie [19]

Le NTD est principalement responsable de la liaison à l'ARN, bien que le linker intermédiaire et le CTD soient également capables de se lier à l'ARN. La région LINK centrale est riche en résidus sérine et arginine (région SR) possédant des sites de phosphorylation essentiels qui peuvent réguler le fonctionnement de la protéine N [20].

c. la protéine de membrane (M)

La protéine (M) est une protéine transmembranaire située dans la membrane virale. C'est la protéine la plus abondante et définit la forme de l'enveloppe virale. Elle est également considérée comme l'organisateur central de l'assemblage du Coronavirus, interagissant avec toutes les autres protéines structurales majeures telle que les protéines E et N [14].

La protéine M est une protéine de 25-30 kDa trouvée en abondance dans le virion. La protéine M à un **ecto-domaine N-terminal** localisé à l'extérieur du virion contient une terminaison aminée, et un **endo-domaine C-terminal** situé à l'intérieur de la membrane et caractérisé par un long domaine carboxy-terminal [21,22]. Cette protéine peut se lier à toutes les autres protéines structurales permet à stabiliser les protéines N et favorise l'achèvement de l'assemblage viral en stabilisant la complexe protéine N-ARN, à l'intérieur du virion interne [11].

d. La protéine d'enveloppe (E)

La protéine (E) du SARS-CoV est la plus petite protéine membranaire localisé dans la membrane virale. Sa taille varie de 8,4 à 12 kDa. Elle se caractérise par une activité de canal ionique et joue un rôle vital dans l'assemblage et la libération du virus [21]. De plus, elle joue un rôle dans plusieurs aspects du cycle de vie du virus, tels que le bourgeonnement, la formation de l'enveloppe et la pathogenèse [23].

Une analyse comparative des séquences via Multalin révèle que les séquences protéiques de l'enveloppe du « SARS-CoV » et « SARS-CoV2 » partagent 94,74% d'identité entre elles [24].

La petite protéine (E) a une extrémité N-terminale aminée hydrophile, suivie d'un grand domaine transmembranaire hydrophobe et une longue extrémité C-terminale hydrophile [23]. La région hydrophobe s'oligomères et forme un pore conducteur d'ions dans les membranes [24]. L'activité des canaux ioniques de la protéine E et la modification de l'équilibre ionique des cellules de coronavirus par la protéine E est un processus nécessaire pour la production de virus [18].

2.2.2 Protéines non-structurales

Les gènes qui codent pour les protéines non structurales du SARS-CoV-2 sont situées dans les deux premiers tiers du génome à l'extrémité 5', contiennent de deux grands cadres de lecture ouverts (**ORF**), **ORF1a** et **ORF1b** qui sont traduits en deux grandes polyprotéines, pp1a et pp1b. Ces deux polyprotéines sont elles-mêmes clivés par des protéases virales de type papaine (PL pro) et de type

chymotrypsine, favorisant la libération des 16 protéines non structurales (nsp1 à nsp16) [31]. de nsp1 à nsp11 sont codés en **ORF1a** et nsp12 à nsp16 sont codés en **ORF1b** [25].

Les protéines non structurales du SARS-CoV-2 sont impliqués dans de nombreux processus biologiques, notamment la réplication du génome viral, la transcription et la protéolyse [26]. De plus, ces protéines ont un rôle essentiel dans la synthèse de l'ARN viral, et elles semblent que certains d'entre eux ont également l'activité de l'ARN polymérase [27].

Les protéines non structurales produisant un complexe de réplication / transcription (RTC) nécessaire pour le processus de réplication et de transcription du génome virale. Le RTC est associé à des structures à double membrane induite par le virus dans le cytoplasme de la cellule infectée [23].

2.2.3 Protéines accessoires

En plus des protéines structurales et non structurales, le SARS-CoV-2 possède également 8 protéines accessoires dérivées de l'ARN génomique et qui sont réparties entre les gènes structuraux : 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8b, 9b et orf14[12]. Les protéines accessoires ne sont souvent pas essentielles pour la réplication ou la structure virale, mais jouent un rôle dans la pathogénicité virale par exemple en modulant les voies de signalisation de l'interféron de l'hôte [28].

- **ORF3a** : La protéine 3a est unique au SARS-CoV et est essentielle pour la pathogénèse de la maladie. Elle contient six domaines fonctionnels (I à VI) dont la protéine est liée à la virulence, à l'ineffectivité, à la formation de canaux ioniques et à la libération de virus [54].
- **ORF3b** : L'une des caractéristiques qui distinguent le SARS-CoV-2 de son homologue le plus pathogène SARS-CoV est la présence de codons d'arrêt prématurés dans son gène ORF3b. L'ORF3b du SARS-CoV-2 est un antagoniste puissant de l'interféron (IFN) supprimant l'induction de l'IFN de type I plus efficacement que son orthologue SARS-CoV [29]
- **ORF6** : La protéine ORF6 du coronavirus du SARS est une protéine accessoire qui joue un rôle important dans la pathogénèse virale.
- **ORF7A** : ORF7a du coronavirus du SARS est une protéine transmembranaire de type I.
- **ORF9** (protéine nucléocapside) : La protéine de nucléocapside (N) des coronavirus sont une protéine structurelle qui se lie directement à l'ARN viral et assure la stabilité.
- **ORF10** : C'est une protéine hypothétique de 38 acides aminées qui ne partage aucune similitude de séquence avec aucune autre protéine connue et ne peut être associée à une fonction [121].

2.3 Récepteur du virus

Le SARS-CoV-2 utilise l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) comme un récepteur cellulaire pour pénétrer dans les cellules-hôtes. C'est une protéine membranaire de type I, qui est exprimée dans la surface des cellules, notamment des poumons, du cœur, des reins et de l'intestin [30]. Le gène de l'ACE-2 est localisé dans le chromosome sexuel Xp22[31]. Elle agit comme une simple carboxypeptidase capable d'hydrolyser l'Angiotensine I en angiotensine1-9(ANG1-9) et convertit l'Angiotensine II en un hepta-peptide, angiotensine1-7 (Ang 1-7) [32]. Ce dernier ayant une fonction puissante vasodilatatrice et exerce une régulation négative du système rénine-angiotensine [33]. Cette régulation peut également expliquer les caractéristiques de pathogenèse du SARS-CoV et du SARS-CoV-2[34].

La structure de l'ACE2 comprend un domaine peptidase N-terminal actif avec deux lobes, ressemblant à une structure en forme de griffe, et un domaine de collectrine C-terminal qui peut prendre des conformations ouvertes et fermées [35]. La partie N-terminale de la protéine contient le domaine de la protéase (PD). Le domaine de liaison au récepteur (RBD) de la protéine S du (SARS-CoV-2) se lie au domaine (PD) de l'ACE2, formant le complexe RBD-PD distinct du site catalytique ACE2[32].

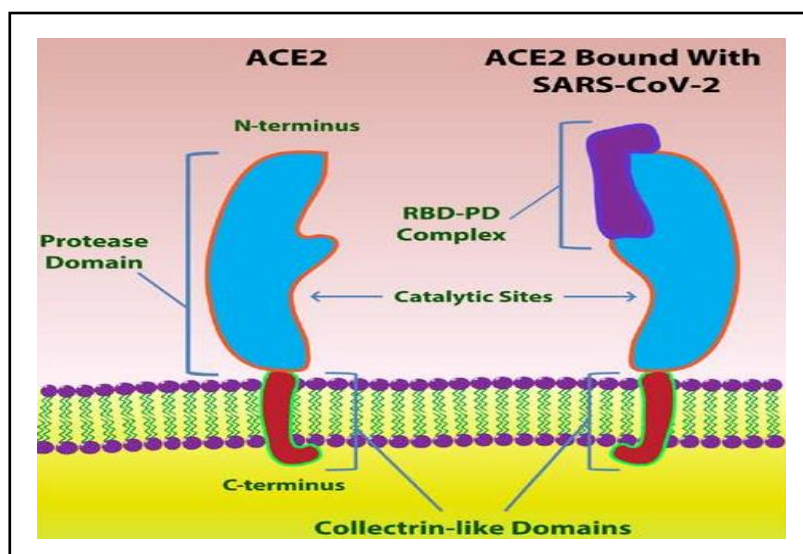


Figure 8: structure du récepteur du SARS-CoV-2 (ACE2) [32]

L'affinité de liaison du SARS-CoV-2 avec ACE2 semble plus forte que le SARS-CoV. Le domaine de liaison au récepteur (RBD) du SARS-CoV-2 diffère dans plusieurs résidus d'acides aminés clés. Ces altérations de plusieurs résidus d'acides aminés permettant des interactions hydrophobes améliorées et des formations de ponts salins, ce qui peut expliquer l'influence globale considérablement plus grande du SARS-CoV-2 que le SARS-CoV [32].

2.4 Cycle virale

a. L'entrée du virus dans la cellule

L'entrée des coronavirus dans les cellules- cibles hôtes dépend de la liaison de la glycoprotéine Spike au récepteur cellulaire et de l'amorçage de la protéine S par les protéases de la cellule- hôte. Le récepteur du SARS-CoV et du SARS-CoV-2 est une enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2), une enzyme de surface cellulaire contribuant au contrôle de la pression artérielle [11]. La propagation extra-pulmonaire du SARS-CoV-2 peut être observée en raison de l'expression tissulaire répandue du récepteur ACE2[34].

L'entrée du virus dans la cellule implique 2 sous-unités de la protéine Spike, qui assurent la médiation de fonctions distinctes. La sous-unité S1 assure la médiation de l'attachement de l'ACE2 à travers le domaine de liaison au récepteur (RBD) qui se lie au domaine peptidase de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) à la surface des cellules hôtes. La sous-unité S2, contenant le peptide de fusion et les domaines transmembranaires, entraîne la fusion des membranes cellulaires virales et hôtes. Pour activer cette fusion, la protéine de Spike doit être amorcée par la protéase TMPRSS2 en 2 sites directement au niveau de la membrane cellulaire, à travers les endosomes. La séquence des sites de clivage, l'un situé à la frontière des sous-unités S1 et S2, l'autre dans S2 juste en amont du peptide de fusion [51].

La liaison de la protéine de Spike au récepteur ACE2 entraîne des changements conformationnels dans la protéine de Spike qui facilitent la fusion de la protéine de l'enveloppe virale avec la membrane de la cellule hôte après l'entrée endosomale [43].

b. Réplication virale

Une fois dans le cytoplasme, l'ARN du génome viral doit être transcrit, traduit et répliqué afin de produire de nouveaux virus. La première étape de réplication consiste à traduire le cadre de lecture ouvert (ORF) en polyprotéines pp1a et pp1ab, qui sont ensuite clivées par des protéases virales en petites protéines non structurales (nsp) qui sont essentielles au cycle viral (comme l'ARN polymérase ARN-dépendante (RdRp) nécessaire à réplication de l'ARN génomique viral) [52].

Les protéines non structurales s'assemblent en un complexe de transcription et de réplication (RTC) qui permet la réplication et la transcription du génome viral. Ce complexe assure la synthèse d'ARN virale et la production des ARN sous-génomiques (petits brins d'ARN). Lors de la réplication de l'ARN génomique, un mécanisme de transcription discontinue implique un déplacement du cadre ribosomique au cours du processus de traduction, ce qui permet de la génération de copies génomiques et multiples des petits brins d'ARN sous-génomiques qui codent pour les protéines virales (structurelles et accessoires) [43].

Les brins d'ARN nouvellement synthétisés sont combinés avec des protéines N pour générer des nucléocapsides dans le cytoplasme, tandis que le bourgeonnement de nouvelles particules et protéines

(S, E, M) se produit au niveau à la membrane du compartiment intermédiaire entre l'appareil de Golgi et le réticulum endoplasmique (ERGIC) de la cellule hôte. Enfin, l'ARN génomique et les protéines de structure sont assemblés en nouvelles particules virales. Ces derniers vont être libérées dans le milieu extracellulaire par exocytose [44].

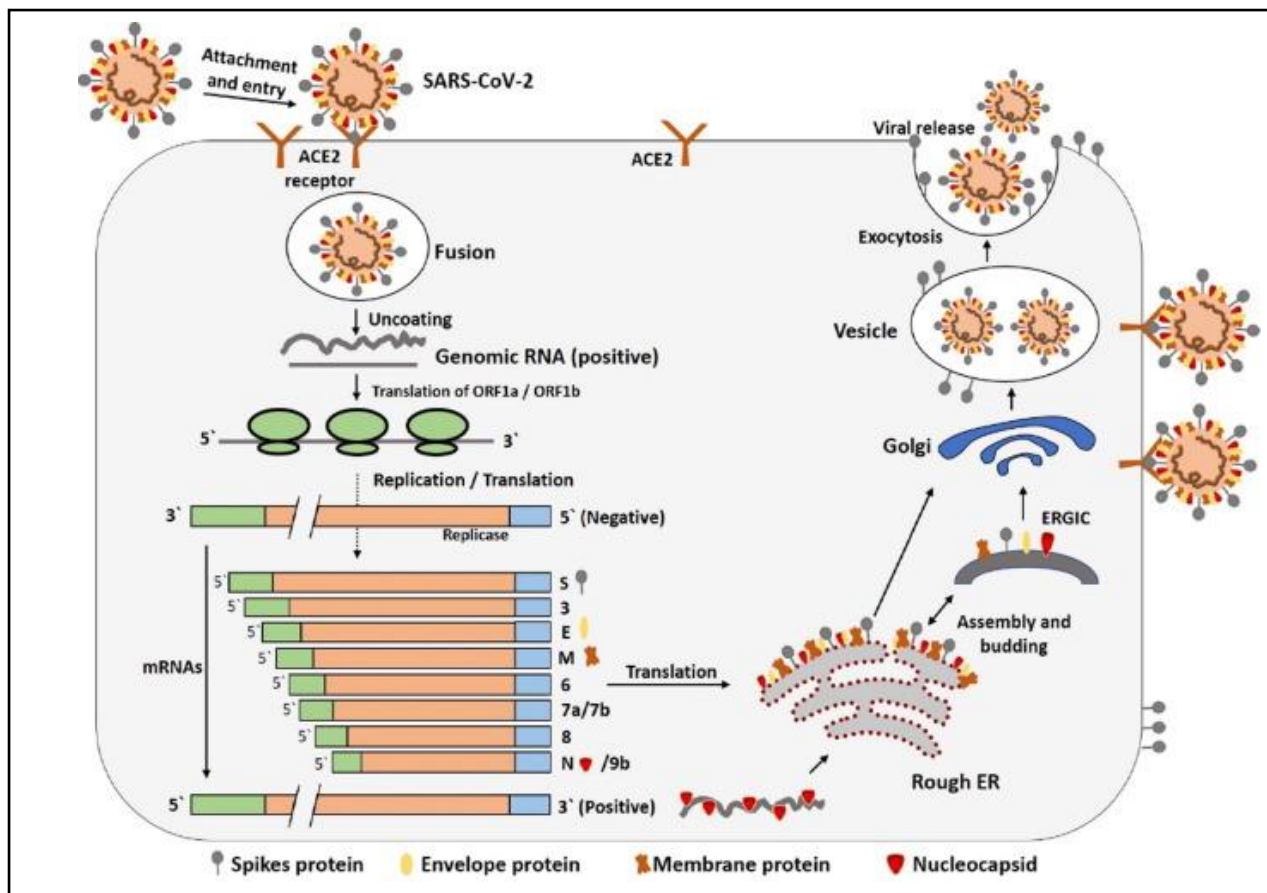


Figure 9: Le cycle de réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes [2]

2.5 Comparaison entre le SARS-CoV, MERS-CoV, et le SARS-CoV-2

Le nouveau coronavirus 2019 (SARS-CoV-2), le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV), et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV), sont des agents pathogènes majeurs qui ciblent principalement le système respiratoire humain [122].

Tableau I: Les caractéristiques générales du SARS-CoV-2, SARS-CoV et le MERS-CoV [12],[122]

Caractéristiques	SARS-CoV-2	SARS-CoV	MERS-CoV
Année d'apparition	2019	2003	2012
Pays d'origine	Chine	Chine	Arabie Saoudite
Réservoir naturel	Chauve-souris	Chauve-souris	Chauve-souris
Hôte intermédiaire	Pangolin	Civette	Dromadaire

Transmission	Gouttelettes respiratoires, aérosol, Contact	Gouttelettes respiratoires, aérosol, Contact,	Gouttelettes respiratoires, aérosol, Contact
Durée d'incubation	2-14 jours	2- 7 jours	2-14 jours
Récepteur	ACE2	ACE2	DDP
Symptômes	Fièvre, toux sèche, Fatigue, SDRA	Fièvre, toux sèche, Fatigue, SDRA	Fièvre, toux sèche, Fatigue, SDRA
Résultats du test sanguin	Leucocytose, leucopénie, Lymphopénie, thrombocytopénie, diminution du CRP	Leucopénie, Lymphopénie, Thrombocytopénie	Leucocytose, monocytose, diminution du CRP

Les trois coronavirus humains, SARS-CoV, MERS-CoV, et le SARS-CoV-2 appartiennent à la famille des Coronaviridae et du genre bêta-coronavirus. Génétiquement, le SARS-CoV-2 présente une identité d'environ 79% avec le SARS-CoV et environ 50% avec le MERS-CoV. À l'extrémité 5', le premier ORF du génome codant pour les protéines non structurales d'une taille de 29844 pb (7096 AA), 29751 pb (7073 AA) et 30119 pb (7078 AA) dans SARS-CoV-2, SARS-CoV, et MERS-CoV, respectivement [37]. L'extrémité 3'-terminale des génomes SARS-CoV-2 et SARS-CoV contient huit protéines accessoires (3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8b, 9b et orf14 et 3a, 3b, p6, 7a, 7b, 8a, 8b et 9b, respectivement) tandis que le génome du MERS-CoV n'en contient que cinq (3, 4a, 4b, 5 et 8b) [39]. En outre, la disposition des gènes qui codent pour les protéines structurales de nucléocapside (N), d'enveloppe (E) et de membrane (M) est différente pour ces virus.

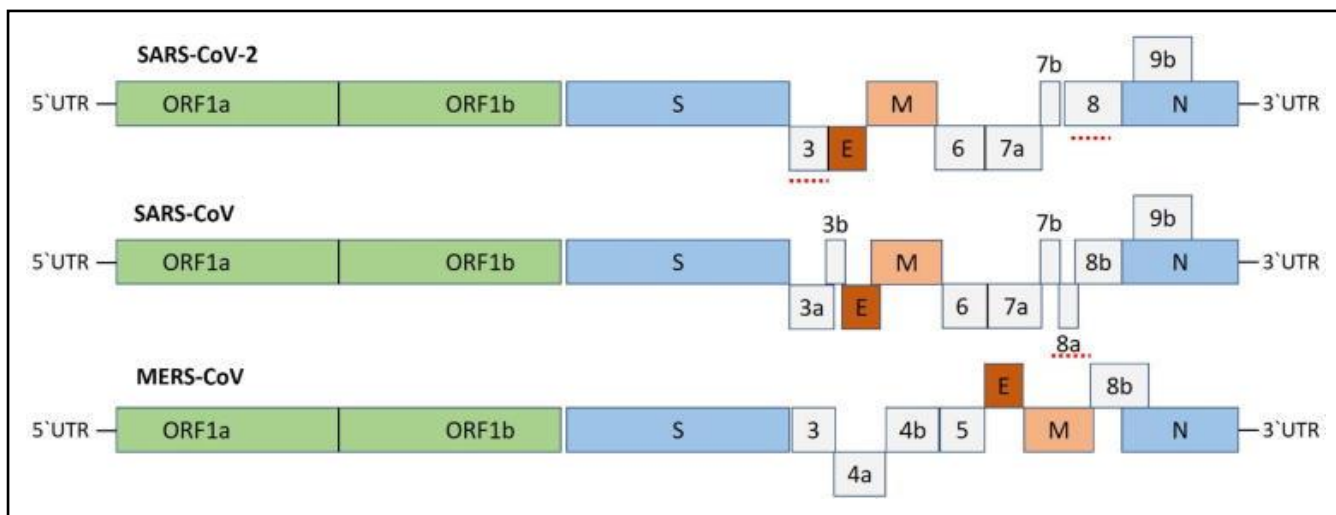


Figure 10 : La comparaison entre SARS-CoV-2, du SARS et du MERS [2]

Les génomes ARN simple brin du SARS-CoV et du MERS-CoV codent pour deux grands gènes, les gènes ORF1a et ORF1b, qui codent pour 16 protéines non structurales (*nsp1 – nsp16*) qui sont hautement conservées dans tous les coronavirus. Les gènes structuraux codent pour les protéines structurales, le pic (*S*), l'enveloppe (*E*), la membrane (*M*) et la nucléocapside (*N*), qui sont des caractéristiques communes à tous les coronavirus. Les gènes accessoires sont propres à différents coronavirus en matière de nombre, d'organisation génomique, de séquence et de fonction.

Plusieurs études ont prouvé également qu'il existe une différence au niveau des acides aminés de la protéine Spike chez les trois bêta-coronavirus, 1273AA, 21493AA et 1270AA dans, SARS-CoV-2, SARS-CoV et MERS-CoV, respectivement [37]. De plus la protéine S du SARS-CoV-2 est plus longue (1282 AA) que pour le SARS-CoV (1255 AA). Une étude montre que plusieurs résidus dans la RBD de la protéine Spike du SARS-CoV étaient variables dans le SARS-CoV-2 et que l'affinité de la protéine SARS-CoV-2 S pour ACE2 est **10 à 20 fois** plus élevées que celle du SARS-CoV, ce qui explique que le SARS-CoV-2 est plus contagieux que le SARS-CoV [41].

Une seule mutation au niveau de protéine S du SARS-CoV-2 **N501T** peut améliorer l'affinité de liaison au récepteur ACE2. De plus, une seule mutation **N439R** dans la RBD du SARS-CoV-2 favorise sa liaison au récepteur ACE2 et par conséquent, améliore potentiellement la transmission d'homme à homme [38].

Pour la fusion membranaire entre le virus et la cellule hôte, la protéine S du virus doit être amorcée par protéase de la cellule-hôte. La protéase transmembranaire à sérine 2 (**TMPRSS2**) est responsable de l'amorçage de la protéine S du SARS-CoV et du SARS-CoV-2. L'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) est un récepteur de virus SARS-CoV et SARS-CoV-2, quant au MERS-CoV, il se lie spécifiquement à un autre récepteur, le dipeptidyl peptidase 4 (**DPP4**) [40].

2.6 Réponse immunitaire contre le SARS CoV-2

L'infection par le SARS-CoV-2 peut activer des réponses immunitaires **innées** et **adaptatives**.

Cependant, des réponses inflammatoires innées incontrôlées et des réponses immunitaires adaptatives altérées peuvent entraîner des lésions tissulaires nocives, aussi bien localement que systémiquement [45].

2.6.1 Réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée active d'abord une première ligne de défense de manière non spécifique. Elle est caractérisée par la production des interférons antiviraux de type I et -III et de diverses chimiokines par des protéines adaptatives, notamment le facteur de régulation des interféron (IRF), le NF- κ B (nuclear factor kappa-B) et l'AP-1. Ces chimiokines attirent les cellules de réponse immunitaire innées (leucocytes polynucléaires, monocytes, lymphocytes NK, cellules dendritiques (DC)), qui produisent également des chimiokines, capables de recruter des lymphocytes, qui à leur tour, reconnaîtront les antigènes viraux présentés par les cellules dendritiques.

Le SARS-CoV-2 n'induit que la production de cinq cytokines (**IL-6**, **MCP1**(monocyte chemoattractant protein 1), **CXCL1**(C-X-C Motif Chemokine Ligand 1), **CXCL5** et **CXCL10 / IP10**(interféron-inducible protein)) par rapport au SAR-CoV qui 11 cytokines [46].

Plusieurs protéines immunitaires innées sont ciblées par les protéines virales du SARS-CoV-2. La voie de l'interféron (IFN) est ciblée par Nsp13, Nsp15 et le cadre de lecture ouvert (ORF) 9b, et la voie NF- κ B est ciblée par Nsp13 et Orf9c. L'Orf3b et Orf9c du SARS-CoV-2 sont canoniques pour la réplication [47].

2.6.2 Réponse immunitaire adaptatives

Après l'immunité innée, une deuxième ligne défensive entre en scène : c'est l'immunité adaptative humorale et cellulaire. Elle repose sur deux types de lymphocytes : les lymphocytes T qui jouent un rôle dans la destruction du virus et les lymphocytes B qui sont capables de produire les anticorps spécifiques contre ce virus.

Plusieurs protéines du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale, telles que le domaine de liaison des protéines de Spike (S) et la protéine (N).

Chez certains patients atteints de COVID-19, ont caractérisé par une augmentation des IgM spécifiques du virus dans la phase aiguë, suivie d'une augmentation des IgG spécifiques du virus dans les phases ultérieures. Cette augmentation des IgG ou IgM a été observée chez la plupart des patients 10 jours ou plus après l'apparition des symptômes [47]. Une autre étude a montré que les anticorps IgM et IgG anti-SARS-CoV-2 se développent entre 6 à 15 jours après l'apparition de la maladie [48]. Les réponses des lymphocytes T contre la protéine de spike du SARS-CoV-2 ont été corrélées avec les anticorps IgG et IgA chez les patients atteints COVID-19. Les cellules T CD8⁺ sont les principales cellules inflammatoires et jouent un rôle essentiel dans l'élimination du virus par leur activité cytotoxique [47].

3. Outils de diagnostic biologique de l'infection par le SARS-CoV-2

Le diagnostic du COVID-19 est basé sur différents outils qui peuvent être utilisés pour dépister les patients infectés par le SARS-CoV-2. Ces tests diagnostiques comprennent la RT-PCR en temps réel, qui détecte le matériel génétique du virus, le test de détection des anticorps sérique circulants spécifiques du virus SARS-CoV2 et le test du diagnostic de l'antigène du virus.

3.1 La RT-PCR en temps réel

La réaction en chaîne par transcription inverse-polymérase en temps réel (RT-PCR en temps réel) est l'une des meilleures et des plus précises méthodes pour détecter la présence du matériel génétique cible spécifique du SARS-CoV-2[49]. La RT-PCR en temps réel a un avantage majeur lorsque l'amplification et l'analyse sont effectuées simultanément dans un système fermé afin de minimiser les résultats de faux positifs associés à la contamination du produit d'amplification.

Des cibles moléculaires ont été identifiées dans l'ARN de Corona comme : l'hélicase (**Hel**), les quatre protéines structurales [(S), (N), (M), (E)]. L'hémagglutinine-estérase (HE), les cadres de lecture ouverts ORF1a et ORF1b et l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp), peuvent être utilisés pour le diagnostic du COVID-19[49].

En principe, la RT-PCR en temps réel est utilisée pour transcrire et amplifier la ou les séquences génomiques spécifiques du SARS-CoV-2.

À cette fin, l'ARN viral est d'abord extrait de l'échantillon biologique prélevé sur des écouvillons nasaux ou nasopharyngés et est purifié.

La matrice d'ARN purifiée est convertie en ADNc (ADN complémentaire) par la transcriptase inverse (une enzyme ADN polymérase dépendante de l'ARN). L'ADNc est ensuite amplifié par PCR en trois étapes : **(1) Dénaturation de l'ADNc à 95 °C**, **(2) Hybridation des amorces et de la sonde aux brins d'ADNc respectifs à 60 °C**, et **(3) Extension ou synthèse des copies d'ARN par l'ADN polymérase à 72 ° C**. Les produits amplifiés suivent le même cycle pour générer un grand nombre de copies d'ARN. La sonde TaqMan (sondes oligonucléotidiques) est utilisée pour quantifier les copies d'ARN en produisant un signal de fluorescence pendant les cycles d'amplification. Les sondes **TaqMan sont doublement marquées avec un fluorophore (rapporteur fluorescent) et un désactivateur attachés de manière covalente aux extrémités 5 'et 3'**, respectivement [50].

Un seuil de signal fluorescent est déterminé par l'écart type de la fluorescence moyenne de base des cycles 3 à 15, tandis que le seuil de cycle (Ct) est déterminé par le nombre de cycles de PCR nécessaires pour signaler une fluorescence détectable, c'est-à-dire supérieur au seuil de signal fluorescent [50].

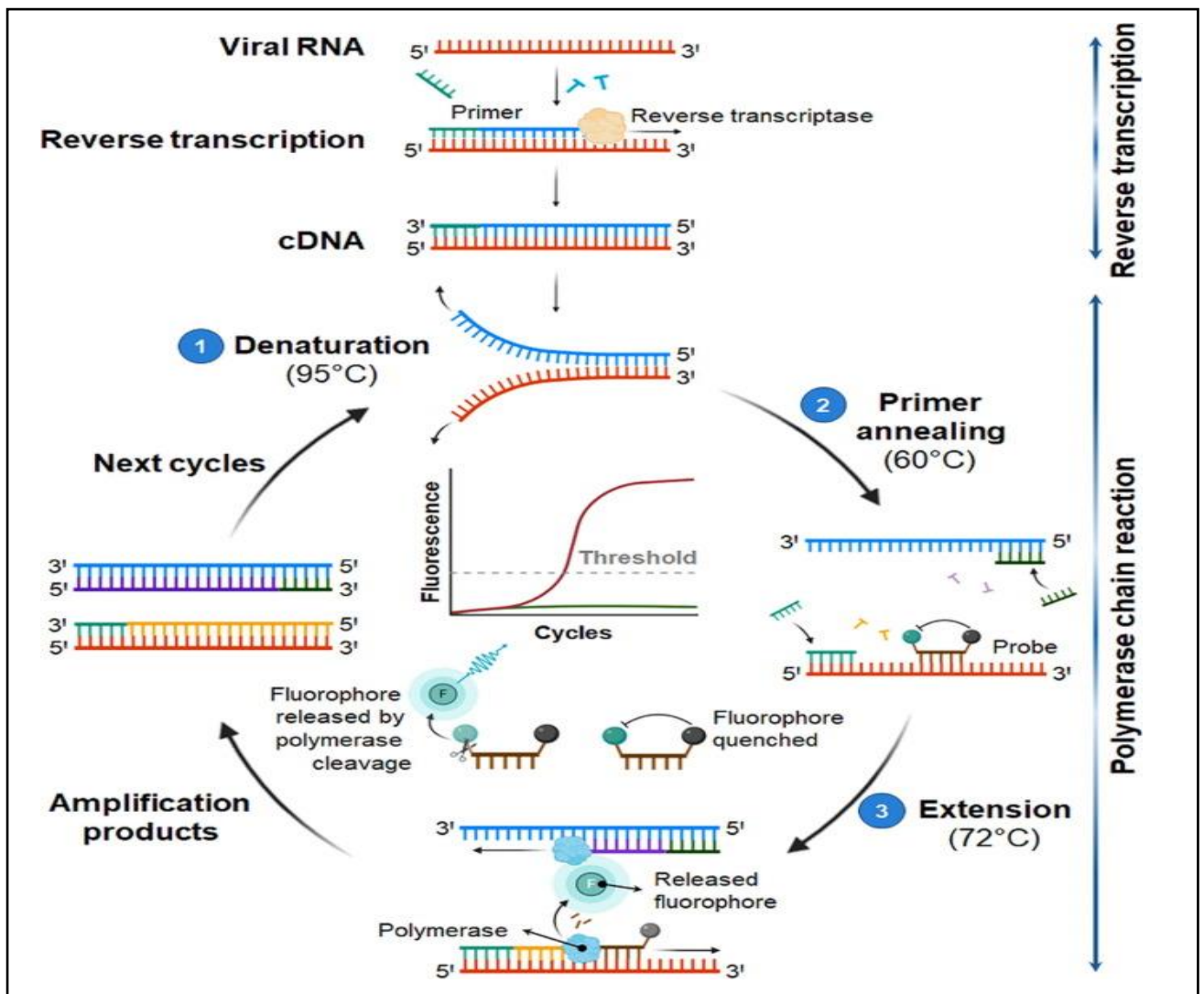


Figure 10: Schéma représentant la technique RT-PCR

3.2 Sérologie du COVID-19

Le test immunologique détecte les anticorps générés par la réponse immunitaire de l'organisme hôte contre l'infection virale ou mesure les protéines du virus SARS-CoV-2 présentes dans les échantillons. Les protéines (S) et (N) sont des sites antigéniques importants pour le développement de tests sérologiques pour détecter le virus

Des anticorps contre la protéine N sont fréquemment détectés chez les patients atteints de COVID-19, ce qui suggère que la protéine N pourrait être l'un des antigènes immunodominants dans le diagnostic précoce du COVID-19 [49].

La sérologie permet de déterminer si un individu a déclenché ou non une réponse immunitaire au virus, et n'est donc pas recommandée pour le diagnostic précoce de l'infection dans la première semaine suivant l'apparition des symptômes.

Les infections du SARS-CoV-2 induisent une immunité à médiation humorales par IgM, IgA et IgG

de manière uniforme chez tous les patients. L'IgM est généralement produite dans la première semaine d'apparition des symptômes, suivie d'une forte immunité aux IgG. Les IgM et IgG ont été détectés par des tests immunochromatographiques qualitatifs. Les taux de détection augmentent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie [51].

– **ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) :**

C'est une technique immuno-enzymatique utilisée pour détecter et quantifier les anticorps (également appelés immunoglobulines) du patient développé contre le SARS-CoV-2. Le test ELISA permet de visualiser une réaction antigène-anticorps grâce à une réaction colorée produite par l'action sur un substrat d'une enzyme préalablement fixée à l'anticorps. Cette technique utilise des échantillons de sang total, de plasma ou de sérum de patients. Le test est basé sur une plaque recouverte d'une protéine virale d'intérêt, telle que la protéine Spike et la protéine de nucléocapside. Les échantillons de patients sont ensuite incubés avec la protéine virale, et si le patient a des anticorps contre la protéine virale, ils se lient ensemble en un complexe anticorps-protéine. Un lavage des puits du plaque est nécessaire pour enlever les anticorps non fixés. Des anticorps secondaires de détection sont ajoutés puis vont fixer sur les anticorps à doser. Une étape de lavage est ensuite effectuée pour éliminer les anticorps non liés. Ces anticorps de détection sont couplés à une enzyme appelé la peroxydase qui en présence de son substrat le converti en un produit de réaction coloré détectable et mesurable en lecture de densité optique. L'intensité de la réaction dépend du nombre d'anticorps spécifiques dans les échantillons. Cette technique dépendante de la température et du pH [52].

La réponse immunitaire provoque l'apparition d'anticorps immunoglobulines tels que les IgA, les IgM et les IgG dans le sang. Les anticorps IgA et IgM sont un indicateur précoce de l'infection (environ 1 à 2 semaines après le début de la maladie), tandis que les anticorps IgG sont un indicateur important d'une infection récente et passée (environ 2 à 4 semaines après le début de la maladie) [126].

– **Immunochromatographie :**

L'immunochromatographie est une combinaison de chromatographie et de dosage immunologique. Le test consiste à séparer les composants d'un mélange à travers un milieu en utilisant la force capillaire. Cette technologie est utilisée pour un large éventail de tests destinés à des applications cliniques. Selon le test, l'antigène (pour la détection des anticorps) ou les anticorps (pour la détection des antigènes) sont immobilisés sur une membrane de nitrocellulose à des endroits discrets dans un dispositif à cartouche. Après la capture de l'anticorps ou de l'antigène, une étape de lavage est effectuée pour éliminer l'excès d'anticorps ou d'antigène, puis l'ajout séquentiel d'un conjugué et d'un substrat marqué par une enzyme, entraîne l'apparition d'un produit de réaction coloré directement sur la membrane.

Les anticorps anti- SARS-CoV-2 sont les IgG et les IgM. Le dispositif du test est pré-incorporé avec

des antigènes COVID-19 recombinés, y compris la protéine de nucléocapside (N), le domaine RBD de la protéine de pointe (S) [53].

II. Les paramètres hématologiques

1. Définition de l'hématologie

L'hématologie est la science qui étudie le sang et les organes hématopoïétiques (la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques et la rate) qui fabriquent les cellules du sang. Elle étudie la physiopathologie des éléments cellulaires, les globules rouges (**érythrocytes**), les globules blancs (**leucocytes**) les plaquettes sanguines (**thrombocytes**) et les protéines du sang [54].

L'hématologie est généralement associée aux analyses cliniques. Le spécialiste de l'analyse clinique permet à partir des tests sanguins d'évaluer les cellules sanguines, les protéines, et tout élément ou substance qui circule dans la circulation sanguine impliqué dans la fonction des organes. [62].

Ces tests peuvent évaluer diverses affections sanguines, notamment l'infection, l'anémie, l'inflammation, l'hémophilie, les troubles de la coagulation sanguine, la leucémie et la réponse du corps aux traitements de chimiothérapie. Les tests peuvent être de routine et réguliers, ou ils peuvent être appelés à diagnostiquer des conditions graves dans des situations urgentes. Dans de nombreux cas, les résultats d'une analyse sanguine peuvent donner une évaluation précise de l'état corporel et de la manière dont les influences internes ou externes peuvent affecter la santé d'un patient [54].

2. le Sang

Le Sang, est un fluide qui transporte l'oxygène et les nutriments vers les cellules et transporte le dioxyde de carbone et d'autres déchets. Le sang est à la fois un tissu et un fluide. C'est un tissu parce qu'il est constitué d'un ensemble de cellules spécialisées similaires (éléments figuratifs) qui remplissent des fonctions particulières (globules rouges, globules blancs et plaquettes). Ces cellules sont en suspension dans une matrice liquide (plasma), ce qui fait du sang un fluide.

3. Explorations hématologiques : Hémogramme

Aussi appelé la numération formule sanguine, il consiste à analyser les cellules sanguines quantitativement et qualitativement. C'est un moyen de dépistage pratique, facile à réaliser et peu coûteux, qui permet de surveiller l'infection à un stade précoce. L'hémogramme est un examen a pour but de quantifier (numération) et de qualifier (frottis sanguin érythrocytaire) les éléments figurés du sang : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes sanguines. En pratique, cet examen est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par une ponction veineuse (chez l'adulte) ou par une ponction capillaire (chez le petit enfant) et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant sec de type EDTA.

L'hémogramme est un examen automatisé qui permet de mesurer le nombre absolu de cellules contenues par unité de volume de sang. Le compte rendu d'un hémogramme doit comprendre au minimum les valeurs de :

- La numération des cellules sanguines accompagné de paramètres permettant de caractériser la population érythrocytaire (VGM, CCMH, TCMH), le calcul de l'hématocrite et le taux de l'hémoglobine.
- La formule leucocytaire : permet d'apprécier la proportion des différents types de leucocytes dans le sang (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, lymphocytes, monocytes).

Ces paramètres peuvent être utilisées comme marqueurs inflammatoires ou bien indicateurs d'une inflammation précoce due à une infection causée par une bactérie ou virus. Par exemple, la numération sanguine d'un patient atteint de covid-19 montre une augmentation des polynucléaires neutrophiles et une diminution des lymphocytes T.

En cas d'anomalie quantitative ou qualitative révélée par l'automate, un examen morphologique du frottis de sang est réalisé à partir de sang qui n'a pas été mis en contact avec l'anticoagulant. Elle consiste à étaler une goutte de sang sur une lame de verre et la coloration au May-Grünwald-Giemsa pour observer au microscope les éléments figurés du sang [62-63].

4. Application à la numération des éléments du sang

4.1 Les globules rouges

Appelé aussi les érythrocytes ou hématies, les globules rouges sont le composant fonctionnel du sang responsable du transport des gaz et des nutriments dans tout le corps humain.

Les globules rouges matures ont une forme biconcave et discoïde et sont anucléés, mesurant entre 7 et 8 μm de diamètre et contenant de l'hémoglobine. Une membrane bicouche phospholipidique encadre la structure de cette cellule unique et est maintenue par un réseau de protéines qui constituent le cytosquelette [62]. En microscopie optique, le globule rouge apparaît sous la forme d'un disque rose ou en orange d'un diamètre d'environ 7 micromètres avec une nette dépression centrale [63]. Chaque globule rouge ne vit que pendant environ 120 jours. Pendant cette période, il doit fournir de l'oxygène des poumons aux tissus périphériques et doit collecter le dioxyde de carbone généré à la périphérie et le renvoyer vers les poumons pour qu'il soit éliminé de l'organisme. Le sang désoxygéné qui atteint les poumons contient de l'hémoglobine avec de l'hème ferreux (Fe^{2+}) ayant une affinité pour l'oxygène [62].

4.1.1 Paramètres et valeurs normales des érythrocytes

L'automate mesure certains paramètres suivants :

- **Taux d'hémoglobine** : c'est la concentration d'hémoglobine dans un volume de Sang total ;
- **Hématocrite** : est le pourcentage relatif du volume occupé par les globules rouges par rapport au volume du sang total.

Lorsque l'hématocrite est égal à 40 %, cela signifie que 100 ml de sang contient 40 ml de globules rouges et 60 ml de plasma) [62]

- **Numération des globules rouges** : c'est le nombre de globule rouge dans un volume de sang total, il s'agit donc de la concentration des globules rouges.
- **Volume globulaire moyen (VGM) des hématies** : c'est le volume moyen d'un globule rouge, il est calculé à l'aide de la formule : **VGM = Hématocrite / Concentration en globule rouge**
- **Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH)** : est la quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans un globule rouge, il est calculé avec la formule :

$$TCMH = \text{Hémoglobine} / \text{Concentration en globule rouge}$$

- **Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)** : c'est la quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans 100 ml de globules rouges, elle est calculée avec la formule : **CCMH = Hémoglobine / Hématocrite**
- **Concentration des réticulocytes** : Ces cellules correspondent à de très jeunes globules rouges, visibles uniquement avec certains colorants. Le nombre de réticulocytes est le reflet de la production érythroblastique. Il est exprimé en % avec des valeurs normales entre 0.5 et 1.5% de globules rouges (soit 25 000 à 75 000/ mm³). Ce chiffre indique le caractère régénérateur (réticulocytes élevés) ou régénérateur (réticulocytes faibles) d'une anémie [60-61].

Tableau II: Les valeurs normales des érythrocytes [60]

Lignée érythrocytaire		
	Hommes	Femmes
Globules rouges	4,5-6,2 T/L	4,0 -5,5 T/L
Hémoglobine	13-18 g/dl	12 -16 g/dl
VGM	80-100 fl	
CCMH	32 -36 g/dl	
TCMH	27-32pg	
Hématocrite	40-54%	35-47%
Réticulocytes	25 000 et 75 000 /mm ³	

4.1.2 Variations physiopathologiques

L'organisation mondiale de la Santé (OMS) définit l'anémie par un taux d'hémoglobine <13 g/L pour les hommes adultes et un taux d'hémoglobine < 12 g/L pour les femmes adultes.

Selon les données de l'héogramme, plusieurs types d'anémie peuvent être observés. Les principaux critères utiles pour classer et explorer l'anémie sont la : VGM, la TCMH, et la CCMH :

- Le volume globulaire moyen (VGM) est utilisé pour déterminer les anémies microcytaires (VGM < 80 fl), les anémies macrocytaires (VGM > 95 fl), et les anémies normocytaires (VGM = 80-95)
- La teneur moyenne en hémoglobine corpusculaire (TCM) distingue l'anémie normochrome (TCMH : 27-32 pg) ou hypochrome (TCMH < 27 pg)
- La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) indique une anémie normochrome (CCMH : 32-36 g/dl) ou hypochrome (CCMH < 32 g/dl).

Sur la base de ces paramètres, l'anémie peut être classée comme :

➤ Les anémies régénératives (normocytaires ou macrocytaires) :

Liées à une hyperdestruction périphérique des GR (hyperhémolyse), à une hémorragie aiguë et à un déficit de l'érythropoïèse en cours de réparation (traitement martial d'une carence martiale ou vitaminique d'un mégalo-blaste).

➤ Les anémies arégénératives :

- Microcytaires (hypochromes ou normochrome) : liés à un déficit de la synthèse de l'Hémoglobine, ils conduisent à rechercher d'abord une carence martiale ou un syndrome inflammatoire,
- Macrocytaires : elles incitent à rechercher, selon les circonstances, l'alcoolisme, la carence vitaminique (Vit B12 ou folates) ou une myélodysplasie.
- Normocytaires : elles correspondent à un trouble de production et justifient la réalisation d'une étude médullaire qui peut conduire aux diagnostics d'une aplasie, ou d'une érythroblastopénie [54].

4.2 Les globules blancs

4.2.1 Les cellules leucocytaires

Les globules blancs, ou leucocytes, sont des cellules du système immunitaire. Ce sont des cellules sanguines nucléées qui jouent un rôle défensif pour protéger l'hôte contre les infections et autres

attaques. Les globules blancs sont constitués de plusieurs cellules : polynucléaires neutrophiles, polynucléaires éosinophiles, polynucléaires basophiles, lymphocytes et monocytes [62-63].

a. Les polynucléaires

Ce sont des cellules caractérisées par un noyau polylobé et un cytoplasme granulaire. On peut distinguer trois types morphologiques dans ce groupe, mesurant 12-15 µm de diamètre [63].

- **Les Polynucléaires neutrophile (PNN)**

Ce sont des cellules de 12 à 14 µm, avec un noyau segmenté (2 à 5 lobes reliés par de fins filaments de substance nucléaire). La chromatine dense, formant 3 ou 4 blocs violet, s'assombrit sur un fond d'oxychromatine rose-violet plus clair. Elles contiennent de nombreuses granulations visibles et fines. Les granulocytes neutrophiles sont principalement utilisés pour se défendre contre les bactéries. Principalement en dehors du système vasculaire, dans les tissus "enflammés", ils phagocytent et lyse les bactéries. Le sang ne fait que transporter les granulocytes vers leur site d'action [63].

- **Les Polynucléaires éosinophile (PNE)**

Il s'agit des cellules caractérisées par un noyau bilobé ou parfois trilobé d'une taille de 12 à 17 µm. La cellule polynucléaire éosinophile contient une chromatine moins foncée que le granulocyte neutrophile et de nombreuses granulations de grande taille riches en histamines. La fonction des granulocytes éosinophiles est la défense contre les parasites, ils ont une action cytotoxique directe sur les parasites et leurs œufs et larves. Ils jouent également un rôle dans la régulation négative des réactions de choc anaphylactique et des réponses auto-immunes, contrôlant ainsi l'influence des cellules basophiles [62].

- **Les polynucléaires basophiles (PNB)**

Les granulocytes basophiles ont une forme arrondie de 10 à 14 µm. Le cytoplasme est clair ou rose rempli de gros granulocytes de taille et de forme très irrégulières. Le noyau difficile à distinguer en raison des nombreuses granulations, généralement segmentées en 2 lobes.

La fonction principale des granulocytes basophiles est de réguler la circulation par la libération des substances telles que l'histamine, la sérotonine et l'héparine. Ces hormones tissulaires augmentent la perméabilité vasculaire au site de diverses activités antigéniques locales et régulent ainsi l'afflux des autres cellules inflammatoires [62].

b. Les lymphocytes

Les lymphocytes sont des cellules mononucléaires à noyau très dense. La taille du lymphocyte est de 12 à 15 µm avec un noyau à contour régulier. Il est caractérisé par une chromatine formant des masses rouge violace. Le cytoplasme est basophile, quelquefois à peine teintée, ou même incolore. Les lymphocytes parfois présentent de granulations peu nombreuses (10 à 15) et assez volumineuses ; azurophiles ou rouge vif.

Les lymphocytes sont divisés en deux grands groupes de base :

- Les lymphocytes T dépendant du thymus, qui représentent environ 70% des lymphocytes, assurant une défense locale contre les antigènes des corps étrangers organiques et inorganiques. Ils jouent un rôle important dans la réponse immunitaire. Les lymphocytes T sont divisés en lymphocytes auxiliaires TCD4 et en lymphocytes suppressives TCD 8.
- L'autre groupe est constitué des lymphocytes B dépendant de la moelle osseuse, qui représentent environ 20% des lymphocytes. Les lymphocytes B sont responsables de la défense humorale contre les virus, les bactéries et les allergènes [63].

c. Les monocytes

Elles sont caractérisées par un noyau irrégulier et une chromatine formée de filaments fins. Le cytoplasme de monocyte est étendu, à des bords irréguliers avec une coloration bleu-gris, parfois légèrement basophile à la périphérie ; Il contient des très nombreuses granulations très fines, azurophiles, rouge vif. La taille de monocyte est de 15 à 40µm.

La fonction principale des monocytes est la défense contre les bactéries, les champignons, les virus et les corps étrangers. Ils décomposent également les cellules endogènes (par exemple, les érythrocytes) à la fin de leur cycle de vie, et ils sont supposés remplir une fonction similaire de défense contre les tumeurs. En dehors de la circulation sanguine, les monocytes se transforment en histiocytes ; macrophages dans l'endothélium des cavités corporelles et en cellules épithélioïdes [62].

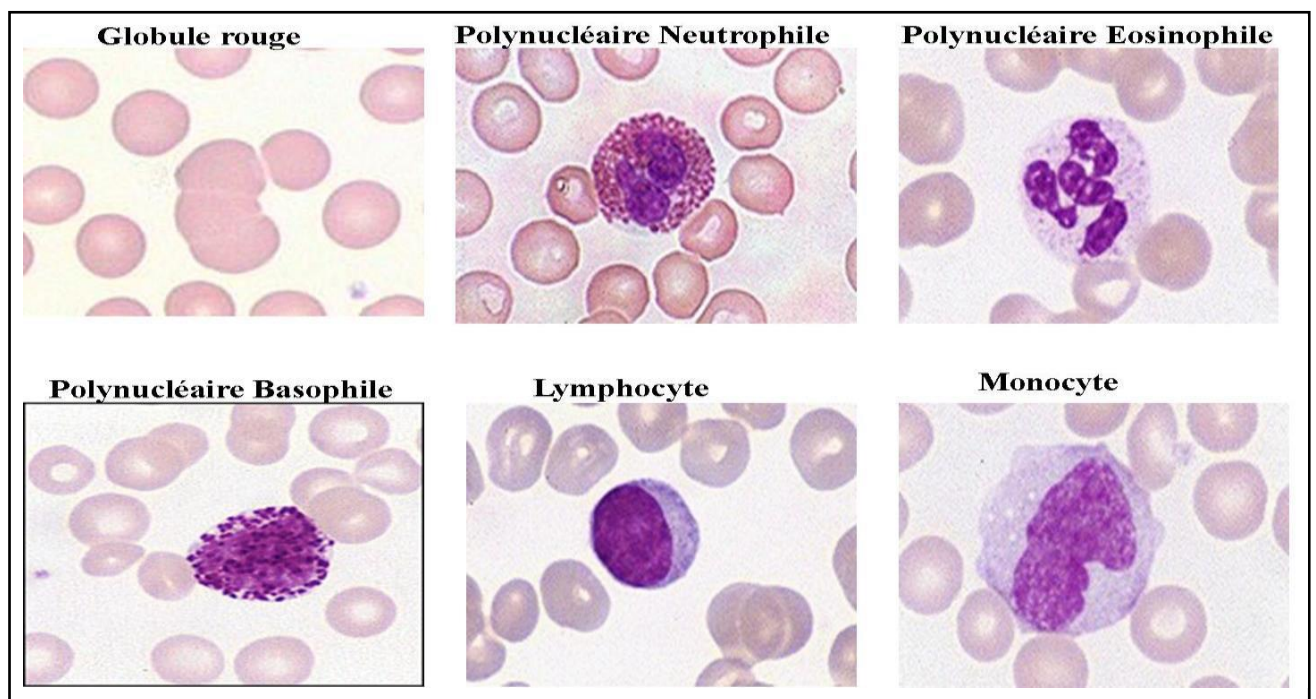


Figure 11: Morphologie de différents globules blanc [95]

4.2.2 Données quantitatives des leucocytes

La numération des globules blancs à l'état normal révèle de 4 à 11 g/l (correspond à $4-11 \times 10^9/L$ ou $4000-11000/mm^3$).

La valeur normale de chaque catégorie des globules blancs est présentée dans le tableau III.

Tableau III : Les valeurs usuelles de la lignée leucocytaire

<i>Paramètres</i>	<i>Chez l'homme</i>	<i>Chez la femme</i>
Nombre de leucocytes ($10^9/L$)	4 à 11	3.8 à 11.0
P. neutrophiles ($10^9/L$)	1,4 à 7.7	1,4 à 7.7
P. éosinophiles ($10^9/L$)	0.02 à 0,63	0.02 à 0,58
P. basophiles ($10^9/L$)	0.0 à 0,11	0.0 à 0,11
Lymphocytes ($10^9/L$)	1 à 4.8	1 à 4.8
Monocytes ($10^9/L$)	0,18 à 1	0,15 à 1

❖ La Formule leucocytaire [63]

La formule leucocytaire est un examen dans le cadre de l'hémogramme qui permet d'apprécier la proportion et la quantité de chacun des cinq types de globules blancs dans le sang. Elle permet de détecter la présence d'une infection ou le diagnostic de certaines maladies immunitaires ou allergique.

➤ Les granulocytes comprennent :

Les neutrophiles : **50%-70%** du total des globules blancs

Les éosinophiles : jusqu'à **5%** du total des globules blancs

Les basophiles : jusqu'à **2%** du total des globules blancs

➤ Lymphocytes : **20% -47%** du total des globules blancs

➤ Monocytes : **3% -10%** du total des globules blancs

4.2.3 Variations physiopathologiques

a. Leucopénie

La leucopénie est définie comme toute valeur strictement inférieure à $4\ 000/mm^3$ de globules blancs.

La leucopénie est le plus souvent due à une neutropénie et/ou une lymphopénie [62].

❖ Neutropénie

La neutropénie résulte soit d'une diminution de la production de neutrophiles, soit d'une destruction

anormale des neutrophiles. Le terme indique généralement un nombre de neutrophiles inférieur à $1,50 \times 10^3 / \mu\text{l}$.

L'agranulocytose est une neutropénie grave, c'est-à-dire de neutrophiles inférieurs à $500 / \mu\text{l}$. La neutropénie augmente la susceptibilité aux infections bactériennes ou fongiques graves [62].

Une diminution de la production de neutrophiles peut être due à une maladie génétique, une anémie aplasique ou un cancer. C'est un effet indésirable potentiel de plusieurs agents thérapeutiques (traitement anticancéreux, phénothiazine, anticonvulsivants, certains antibiotiques). La destruction anormale des neutrophiles peut être due à une infection ou l'utilisation de médicaments thérapeutiques [63].

Les patients souffrant de neutropénie grave (numération $<0,5 \times 10^9 / \text{L}$) ont un risque accru de développer des infections mettant leur vie en danger. Une neutropénie légère (nombre de $1,0-1,5 \times 10^9 / \text{L}$) ou modérée ($0,5-1,0 \times 10^9 / \text{L}$) ne prédispose pas forcément le patient à une infection potentiellement [61].

❖ Lymphopénie

La lymphopénie correspond à un nombre de lymphocytes $<1000/\mu\text{l}$. La lymphopénie peut dépendre d'un défaut de production de lymphocytes B ou T et est soumise à une immunodépression variable. Ces lymphopénies peuvent être congénitales ou acquise secondairement (toxiques, médicaments, virus ...) [61]. La lymphopénie est également due à la destruction directe des lymphocytes, le déplacement des lymphocytes vers les tissus et par les anomalies de production des lymphocytes des lymphocytes [60].

b. Hyperleucocytose

L'hyperleucocytose signifie une augmentation du nombre de globules blancs au-dessus de la moyenne ($10\,000/\text{mm}^3$). Elle peut refléter un trouble primaire de la production de moelle osseuse - congénitale ou une maladie maligne acquise ou bien une réponse secondaire à un processus pathologique, un médicament ou une toxine [63]. La leucocytose est généralement due à une augmentation des neutrophiles, mais peut également être due à une augmentation des lymphocytes (ou rarement des monocytes et des éosinophiles).

❖ Polynucléose des neutrophiles

Aussi appelé la neutrophilie, est définie comme un nombre absolu de neutrophiles supérieur à ($8 \times 10^9 / \text{L}$). Ce terme est couramment utilisé lorsque la numération différentielle montre plus de 70 % de neutrophiles et s'accompagne généralement d'une leucocytose ($15 \text{ à } 30 \times 10^9 / \text{L}$).

La plupart des causes de l'augmentation du nombre de polynucléaire neutrophile (PNN) sont les suivantes : infection bactérienne, inflammation ou mort tissulaire (comme un infarctus du myocarde),

urémie, acidose ou autres modifications pathologiques du contenu sanguin, cancer, hémorragie aiguë, ablation de la rate. La neutrophilie est également causée par le tabagisme, le stress, le traitement aux corticoïdes et les maladies virales [64].

Parfois, la neutrophilie extrême est associée à la présence de globules blancs immatures dans le sang périphérique et est appelée réaction leucémoïde [64].

❖ **Hyperéosinophilie**

L'hyperéosinophilie (ou l'éosinophilie) est définie comme un nombre d'éosinophiles supérieur à $0,5 \times 10^9 / L$. La plupart des cas sont due à un trouble inflammatoire, allergique ou atopique sous-jacent, bien qu'une l'éosinophilie soit observée chez les patients souffrant d'infections parasitaires ainsi que de plusieurs troubles malins, y compris le lymphome hodgkinien et le lymphome non hodgkinien. L'éosinophilie sanguine est le plus souvent secondaire à une maladie acquise [62].

L'éosinophilie se caractérise par une production excessive d'éosinophiles associée à l'infiltration d'organes. Ce syndrome entraîne des lésions des organes terminaux, touchant principalement le cœur, conduisant à une fibrose endomyocardique éosinophile et aux complications thromboemboliques associées [61]. Il est également observé dans les maladies auto-immunes, les leucémies telles que la LMC, qui manifeste une éosinophilie modérée en plus de ses autres critères typiques [62].

❖ **Basophilie**

La basophilie est une augmentation de la basophilie sanguine (supérieur à $0,2 \times 10^9 / L$). Elle peut être observée avec des réactions d'hypersensibilité aiguë, d'infections chroniques et de troubles inflammatoires (tuberculose, polyarthrite rhumatoïde, rectocolite hémorragique) ou avec des infections virales (grippe, varicelle) [61]. Les maladies métaboliques qui peuvent conduire à la basophilie sont le myxœdème et l'hyperlipidémie.

Les proliférations autonomes de basophiles font partie des pathologies myéloprolifératives et peuvent évoluer vers une « leucémie basophile chronique » [62].

❖ **Monocytose**

La monocytose est définie comme plus de 10% du nombre différentiel ou un nombre absolu de monocytes supérieur à $0,5 \times 10^9 / L$. Les monocytes sont augmentés au stade de la guérison des infections chroniques, des maladies inflammatoires chroniques et de quelques maladies parasitaires. Dans l'agranulocytose, son apparition est un signe favorable [64].

Plusieurs troubles leucémiques sont également caractérisés par une monocytose, la leucémie myélomonocytaire chronique. De nombreux patients atteints de leucémie myélomonocytaire chronique présentent des anomalies cytogénétiques clonales et la maladie peut évoluer vers une

leucémie myéloïde aiguë [61].

❖ **Hyperlymphocytose**

Ils sont définis par un taux de lymphocytes circulants supérieurs aux valeurs normales 4 G/L (ou 4 000/ μ L). L'hyper lymphocytose est également définie par un nombre de lymphocytes supérieur à 45% dans le sang périphérique [64]. Il peut s'agir d'un lymphocyte :

- **La mononucléose infectieuse** : Causée par le virus d'Epstein-Barr, une lymphocytose avec de grands lymphocytes atypiques caractéristiques dans le sang, bien que le virus infecte les lymphocytes B, les lymphocytes T CD8 et des cellules tueuses naturelles.
- **La lymphocytose réactive (maladie infectieuse)** : une maladie infectieuse pédiatrique, peut augmenter le nombre de lymphocytes jusqu'à 50 000 / μ l. la Coqueluche peut entraîner une leucocytose claire et nombre total de lymphocytes jusqu'à 20 000 et même 50 000 / μ l.
- **La leucémie lymphoïde chronique (LLC)** : est toujours accompagnée de lymphocytose absolue et relative, généralement avec un nombre élevé de cellules [62].
- **Les réactions immunologiques induites par le médicament** : Peuvent entraîner la lymphocytose avec l'apparition de nombreux lymphocytes atypiques, de grande taille, irréguliers et dans de nombreux cas profondément basophiles [61].

4.3 Les Plaquettes

4.3.1 Définition

Les plaquettes sanguines (thrombocytes) sont de petits corps granulaires de formes diverses (rondes, ovales, fusiformes, discoïdes). Les thrombocytes se développent à partir de mégacaryocytes, des cellules géantes de la moelle osseuse, et forment des plaquettes en pinçant et en extrudant des morceaux de cytoplasme [63]. Au microscope, les plaquettes sont des fragments cellulaires anucléés d'environ 1 à 4 μ m, leur cytoplasme étant teinté de bleu clair avec un aspect étoilé, et de fins granules bleu-rougeâtre près du centre. Les thrombocytes les plus jeunes sont plus gros et plus « étalés » ; les plus anciens ressemblent à des points pycnotiques [62].

La numération plaquettaire normale varie de 1, 50 000 à 4 00 000 / mm^3 ($150\text{--}400 \times 10^9 / \text{L}$). Les plaquettes ont une durée de vie normale de 8 à 10 jours [64].

Les plaquettes sont principalement connues pour leur rôle dans le processus d'hémostase, et sont activées en cas de lésion vasculaire pour arrêter un saignement ou une hémorragie. Pour ce faire, les plaquettes contiennent des lysosomes (produits chimiques capables de décomposer d'autres substances), des facteurs de coagulation et un facteur de croissance qui stimule la guérison. [63].

4.3.2 Variations physiopathologiques

a. Thrombopénie

Il s'agit de la diminution de la quantité de plaquettes circulantes en dessous des valeurs normales de l'hémogramme, (moins de 150 .000/mm). La thrombocytopénie est affirmée si elle est trouvée dans plusieurs échantillons. Elle peut être d'origine périphériques « **la thrombopénie périphérique** » correspond à une destruction excessive des plaquettes après leur production, ou centrales « **la thrombopénies centrale** » par la production intramédullaire de plaquettes altérées. Le myélogramme est utilisé pour distinguer les thrombopénies périphériques centrales [61].

➤ **Thrombopénie périphérique**

Dans ces thrombopénies, la moelle osseuse présente un nombre élevé (ou du moins normal) de mégacaryocytes. Il peut également y avoir aussi, une présence accrue de formes moins matures avec un ou deux noyaux. Il existe plusieurs types de thrombopénies :

- **L'immuno-thrombocytopenie induite par un médicament** : Le processus commence par une réponse anticorps à un médicament, ou à ses métabolites, et la liaison du complexe anticorps aux thrombocytes. La dégradation rapide des thrombocytes par les macrophages peut provoquer ce type de thrombopénie. Les déclencheurs les plus courants sont les analgésiques / anti-inflammatoires et les antibiotiques.
- **Purpura post-transfusionnel** : Se produit principalement chez les femmes environ une semaine après une transfusion sanguine, souvent après des transfusions précédentes ou une grossesse.
- **Thrombocytopenie dans la microangiopathie** : ce groupe comprend le purpura thrombotique-thrombocytopenique (TTP), où les plaquettes sont activées et consommées sans activation du système de coagulation. Il comprend également aussi la coagulation intravasculaire disséminée.
- **Thrombocytopenie dans l'hypersplénisme** : Quelle que soit l'étiologie.
- **Immuno-thrombocytopenie « idiopathique »** : Les anticorps antithrombocytes se développent sans déclencheur identifiable. Il s'agit donc d'une maladie auto-immune primaire qui cible spécifiquement les thrombocytes. Exemple : Purpura thrombocytopenique (maladie de Werlhof).
- **Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)** : Dans la CIVD, les plaquettes sont activées et consommées en raison de l'activation du système de coagulation dans les vaisseaux sanguins. Elle s'accompagne d'une diminution du temps de prothrombine (PT) et des taux de fibrinogène [62], [64].

➤ **Thrombopénie centrale**

Elle se caractérise par une incapacité de la moelle osseuse à délivrer un nombre adéquat de plaquettes dans le sang périphérique. Elle peut accompagner :

- **Des maladies primaires généralisées de la moelle osseuse :** une diminution de la mégacaryopoïèse est observée dans des maladies telles que l'anémie aplasique et l'anémie de Fanconie[64].
 - **L'invasion / infiltration de la moelle osseuse :** L'infiltration de la moelle osseuse par des blastes leucémiques dans la LMA, la LAL ou le cancer métastatique et la myélofibrose entraîne un remplacement de la moelle hématopoïétique [64].
 - **La suppression sélective des mégacaryocytes :** Elle conduit à une hypoplasie des mégacaryocytes dans la moelle osseuse et peut être acquise ou congénitale [64].
 - **La thrombopoïèse inefficace :** Due à une altération de la synthèse de l'ADN lors d'une carence nutritionnelle en vitamine B12 ou en acide folique [64].

b. Thrombocytose

La thrombocytose est définie comme un nombre de plaquette supérieure à 450 000/mm³. Elle entraîne un risque de thromboses. La thrombocytose peut être secondaire ou primaire.

➤ **La thrombocytose primaire (production autonome)**

Il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif dans lequel la principale caractéristique de l'augmentation du thrombocyte est accompagnée avec d'autres signes de ce groupe de maladies dont la gravité peut varier, comme la leucocytose et une rate hypertrophiée.

➤ **La thrombocytose secondaire (thrombocytose réactive)**

C'est une thrombocytose avec une élévation constante du nombre de thrombocytes au-dessus de la normale, elle peut apparaître en réponse à diverses tumeurs une inflammation chronique des saignements ou une carence en fer.

5. Les manifestations hématologiques au cours de l'infection par le SARS-CoV-2

Plusieurs études suggèrent que les patients atteints de COVID-19, développent une lymphopénie, thrombopénie, et la neutrophile.

➤ **Lymphopénie [65]**

La lymphopénie est une caractéristique essentielle des patients atteints de COVID-19, en particulier dans les cas graves. Les patients atteints de COVID-19 graves sont plus susceptibles de souffrir de lymphopénie à l'admission, ce qui indique un prédicteur significatif pour les patients gravement malade. Les patients présentent également une réduction marquée du nombre de cellules CD4⁺ T, CD8⁺ T, et B. une lymphopénie était présente dans certains cas non graves. Cependant, le

pourcentage des cas non-graves atteints de lymphopénie est nettement inférieur à celui des cas graves.

La physiopathologie de la lymphopénie associée au SARS-CoV-2 reconnaît de multiples mécanismes :

- Le SARS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales respiratoires humaines par l'interaction entre la protéine S (glycoprotéine de Spike) du virus et le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). En outre, le SARS-CoV-2 peut infecter directement les cellules T et les macrophages, ce qui est une caractéristique clé de la pathogenèse médiée par le SARS-CoV et l'expression du récepteur ACE2 sur les lymphocytes, en particulier sur les cellules T, qui favorise l'entrée du SARS-CoV-2 dans les lymphocytes.
- La diminution du nombre de lymphocytes T est inversement corrélée aux niveaux de TNF α , IL-6 et IL-10, ce qui indique que des niveaux élevés de cytokines inflammatoires peuvent favoriser la déplétion des lymphocytes T en même temps que la progression de la maladie.
- Les lymphocytes T peuvent être éliminés par apoptose : les patients atteints de COVID-19 ont des niveaux de HLA monocyte de classe II réduits, ce qui suggère que les patients atteints du COVID-19 sévères peuvent être incapables d'obtenir une réponse normale des cellules T en raison d'une capacité réduite des monocytes à présenter l'antigène aux récepteurs des cellules T (TCR). En conséquence, les lymphocytes T restent inactifs et meurent par apoptose.
- Le virus SARS-CoV-2 peut détruire directement les organes lymphatiques, y compris la rate et les ganglions lymphatiques.
- Une augmentation du taux d'acide lactique a été détectée dans le sang de patients atteints de COVID-19, sévère qui pourrait inhiber la prolifération des lymphocytes.
- Les lymphocytes B sont également diminués, bien que la diminution des lymphocytes B ne soit pas aussi systématiquement que les lymphocytes T.

➤ **Thrombocytopénie**

La Thrombopénie est probablement considérée comme un indicateur de la gravité de la maladie covid-19. Plusieurs études ont décrit une diminution du nombre plaquettaire chez les patients les plus graves. Les mécanismes de la thrombopénie au cours de l'infection à SARS-CoV-2 sont multiples, parmi lesquelles :

- L'invasion virale dans les cellules épithéliales des poumons attire les monocytes et les neutrophiles aux premiers stades de l'infection par le SARS-CoV-2, accompagnée de l'activation des interférons de type I dans le cadre de la réponse immunitaire innée, qui à son tour contribue à un état d'hypercoagulation.
- L'activation du complément est un élément crucial de la réponse immunitaire innée aux

virus induits par l'interféron de type I et fournit un dénominateur commun entre la pathogenèse de **la micro angiopathie thrombotique** associée au COVID-19.

- Les produits d'activation du complément, y compris C5b-9, C4d et MAPS-2 (sérine-protéase 2 associée aux protéines de liaison au mannose) et également complément (C3b, iC3b, C3dg et C4d) [66].
- La thrombocytopénie associée au COVID-19 peut être due à : une invasion directe de la moelle osseuse, une libération des cytokines conduisant à une lymphohistiocytose hémophagocytaire, une destruction auto-immune des plaquettes dans le sang périphérique (**thrombocytopénie immunitaire [ITP]**) et une augmentation de la consommation de plaquettes due à des thrombus dans la micro vascularisation [67].

➤ **Neutrophilie**

L'augmentation des neutrophiles chez les patients atteints de COVID-19, peut-être expliqué par l'association étroite avec la lymphopénie. On sait que l'infection microbienne peut directement induire le recrutement des neutrophiles vers les sites tissulaires. Par conséquent, les lymphocytes altérés chez les patients atteints de COVID-19 peuvent facilement conduire à une infection microbienne, ainsi l'activation et le recrutement des neutrophiles dans le sang des patients [65]

➤ **Diminution du taux d'hémoglobine**

Des études récentes suggèrent que les protéines virales du SARS-CoV-2 interagissent directement avec l'hémoglobine humaine (Hb) et facilitent l'élimination du fer du groupe prothétique hémique de la protéine, ce qui entraîne la perte d'hémoglobine fonctionnelle et l'accumulation toxique de fer.

Les protéines ORF8 et la glycoprotéine de surface pourraient se lier à la porphyrine (entre dans la composition de l'hémoglobine). En même temps, les protéines ORF1ab, ORF10 et ORF3a pourraient coordonner l'attaque de l'hème sur la chaîne 1-bêta de l'hémoglobine pour dissocier le fer pour former la porphyrine qui est un élément essentiel pour la survie de virus. L'attaque de ces protéines virales sur l'hémoglobine provoque une diminution d'hémoglobine [115].

Chapitre II : Matériel et méthode

1. Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a été effectuée dans les bases de données suivantes : PubMed, Google Scholar, Science Direct. Les articles inclus dans cette étude sont des articles originaux (pas de compte rendu narratif) et rédigés en anglais. La première sélection d'articles a été faite en lisant les titres et les résumés des articles afin de faire une deuxième sélection. Les articles sélectionnés ont été lus dans leur intégralité et retenus ou non dans l'étude selon des critères d'inclusion et d'exclusion.

Les termes de recherche utilisés étaient : « Lymphopenia » Lymphopénie ; « thrombopenia » thrombopénie ; « neutropenia » Neutrophilie ; « hemoglobin » Hémoglobine « hematology » Hématologie ; « laboratory » laboratoire ; « anomaly » Anomalie ; « Covid-19 » ; « SARS-CoV-2 » ; Sévère / non-sévère.

2. Critères de sélection des articles

Chaque étude a été évaluée afin de sélectionner un certain nombre d'articles répondant au sujet de notre recherche.

2.1 Critères d'inclusion

- **Types de participants** : Patients adultes infectés par une pneumonie COVID-19 avec un test de laboratoire positif ou un échantillon sur écouvillon oropharyngé, ou avec des cas de diagnostic clinique selon les directives cliniques.
- **Types d'études** : études rétrospectives, observationnelles, descriptives et le nombre de patients devrait être supérieur à 10%.
- **Intervention** : Patients COVID-19 diagnostiqués par des tests hématologiques quantitatifs et non qualitatifs avec lymphopénie, thrombopénie et neutrophilie
- **Comparateur** : on utilise une analyse comparative entre les patients atteints de COVID-19 cas sévère et non sévère.

2.2 Critères d'exclusion

- ✓ Études sur des patients pédiatriques et les femmes enceintes
- ✓ Les articles n'étudiant pas les variables mesurées
- ✓ Articles contenant uniquement des résumés, lettres à l'éditeur
- ✓ Études de petits nombres.

2.3 Critères de jugement

- ✓ Identifier certains facteurs clinico-démographique liés à la sévérité de la maladie COVID-19
- ✓ Étudier l'intérêt de l'hémogramme dans la surveillance des patients atteints de la maladie COVID-19

2.4 Les étapes de la sélection des articles

Au total, 266 articles ont été identifiés dans trois grandes bases données électronique : PubMed, Google Scholar. Après avoir examiné les titres et les résumés des articles identifiés, 145 études au total ont été exclues et 121 articles ont été initialement identifiés. Enfin, 41 articles éligibles ont été inclus dans la synthèse de cette méta-analyse et 80 articles ont été exclus selon les critères d'exclusion. Un organigramme expliquant notre stratégie de recherche est présenté à la figure 12.

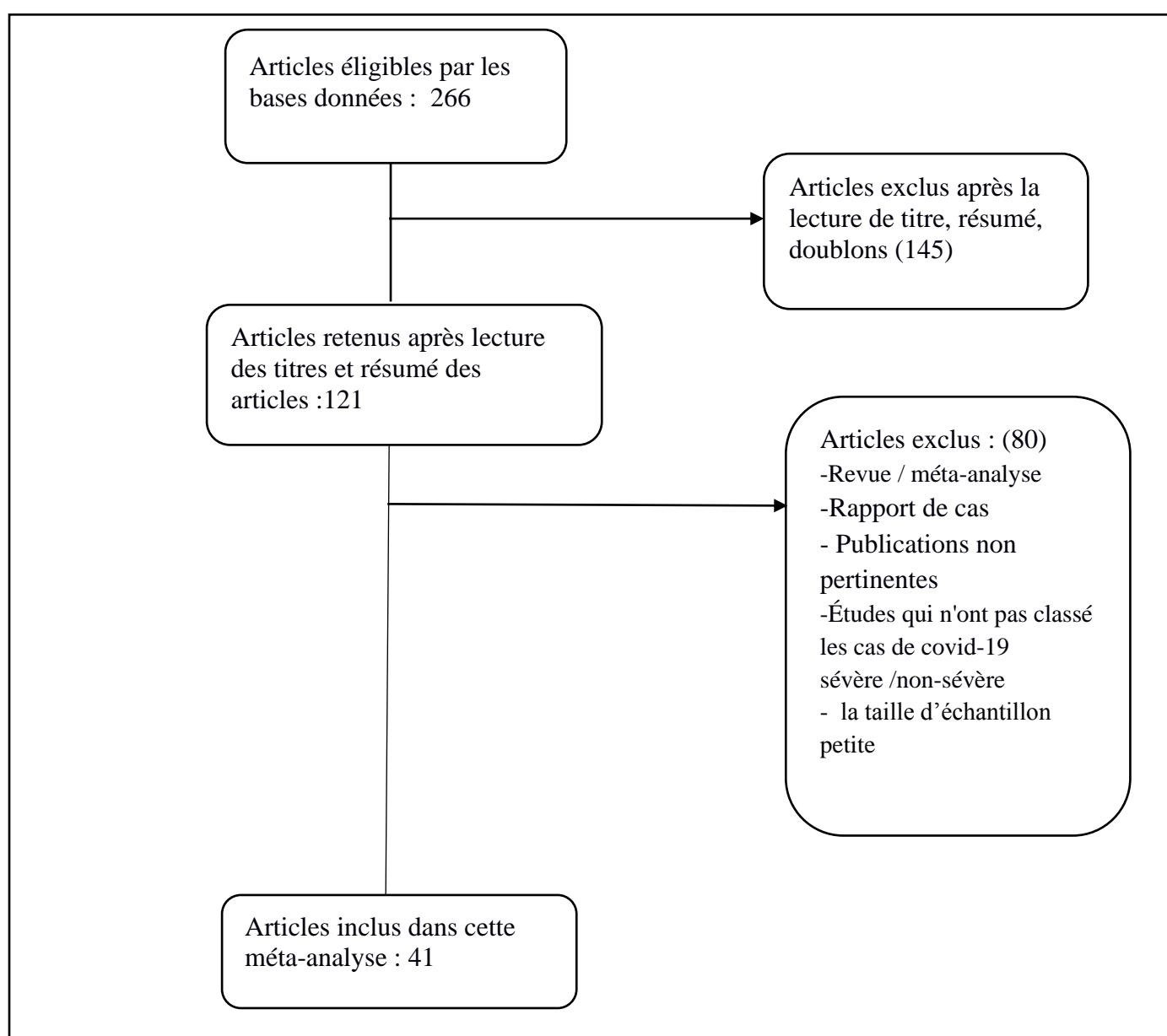


Figure 12: Organigramme du processus de sélection des études

Chapitre III : Résultats

1. Caractéristiques générales des études incluses

La présente méta-analyse comprend 41 études extraites de bases de données. Ces études ont été réalisées en Chine, Italie, Turquie, États-Unis, Maroc, Iran et en Espagne. Un total de 15514 patients adultes infectés par le SARS-CoV-2 ont été inclus et les études sont des cohortes rétrospectives. Les principales caractéristiques des études éligibles sont présentées dans le tableau IV.

Les résultats obtenus de l'analyse des données de cette méta analyse révèlent que l'âge avancé et le sexe masculin sont des facteurs associés à la sévérité de la maladie COVID-19.

Tableau IV : Les Caractéristiques générales des études incluses et l'association de l'âge et le sexe avec la sévérité de la maladie

Auteur	Date de publication	Pays	Type D'étude	Taille de l'échantillon	Sexe	Âge (Médian)	P-value	Réf
Zhang et al.	9 avril	Chine	Rétrospective	221	M :108 F :113	55 ans	<0.001	68
Javanian et al.	10 août	Iran	Cohorte Rétrospective	100	M :51 F :49	60,12 ans	0.001	69
Ding et al.	22 May	Chine	Rétrospective	72	M :33 F :39	49 ans	<0.001	70
Ji et al.	9 Avril	Chine	Rétrospective	208	M :117 F :91	44,0 ± 16,3	<0.001	71
Fumagalli et al.	25 septembre	Italie	Cohorte rétrospective	516	M :345 F :171	67±13		72
Shang et al.	15 May	Chine	Rétrospective	443	M :220 F :223	56 ans	<0.001	73
Xu, et al.	6 juillet	Chine	Rétrospective	239	M :143	62.5 ± 13.3	<0.001	74
El Aidaoui et al.	29 septembre	Maroc	Observationnelle Rétrospective	134	M :73 F :61	53 ans	<0.001	75
Zhang et al.	21 Juillet	Chine	Rétrospective	88	M :45 F :43	55 ans	0.00	76
Kaiyan et al.	27 mars	Chine	Rétrospective	102	M :59 F :43	57 ans	0.003	77
Bonetti et al.	28 avril	Italie	Cohorte	144	M :96 F :49	70,05 ans	<0.001	78
Wang et al.	08 Mai	Chine	Rétrospective	45	M :23 F :22	39 ans	0.121	79
McElvaney et al.	25 juin	Irlande	Cohorte	40	M :25 F :15	55.5± 17.7	-	80
Allahverdiyev et al.	22 Septembre	Turquie	Cohorte Rétrospective	455	M :217 F :238	56 ans	<0.001	81
Mikami,et al.	30 Juin	USA	Cohorte rétrospective	6493	F : 2955	59 ans	-	82
Zaid et al.	23 juin	Maroc	Cohorte, rétrospective	105	M :61 F :44	53.05 ±20,53	0.0325	83
Liao et al.	10 juillet	Chine	Cohorte, rétrospective	466	M : 206 F :174	64 ans	<0.0001	84

Zhou et al.	9 mars	Chine	Cohorte	191	M :119 F :72	56 ans	<0.0001	85
<u>Masetti</u> et al.	14 juin	Italie	Cohorte rétrospective	229	M : 148 F :33	60.7 ans	<0.001	86
<u>Wan</u> et al.	21mars	Chine	Cohorte rétrospective	135	M : 72 F :63	47 ans	<0.0001	87
Aggarwal et al.	29 avril	USA	Rétrospective	16	M :12 F :4	65.5 ans	0.43	88
Zhao et al.	17 Mars	Chine	Cohorte rétrospective	77	M :34 F :43	52±20	<0.001	89
Huang et al.	24 janvier	Chine	Cohorte	41	M :30 F :11	49(41-58)	0-60	90
Salto-Alejandre et al.	30 septembre	Espagne	Rétrospective	244	M :132 F :112	64 ans	<0.001	91
kong et al.	9 juillet	Chine	Rétrospective	210	M :104 F :106	59.3 ±16.0	0.005	92
Zhao et al.	6 août	Chine	Rétrospective	583	M :315 F :268	57-47	0.001	93
Yuan et al.	12 juillet	Chine	Rétrospective	117	M :56 F :61	66 ans	-	94
Sayad et al.	14 Octobre	Iran	Rétrospective	74	H :44 F : 30	65.1 ±17.1	-	96
Wang et al.	17 mars	Chine	Rétrospective	138	M : 75 F : 63	56 ans	<.001	97
Lian et al	30 juillet	Chine	Rétrospective	232	M : 109 F : 123	68 ans	<0.001	98
Liu et al.	31 juillet	Chine	Rétrospective	1190	M : 635 F : 555	57 ans	<0.0001	99
Martín-Rojas et al.	4 août	Espagne	Rétrospective	206	M :131 F :75	63.6 ± 13.4	<.001	100
Bao et al.	17 juillet	Chine	Rétrospective	178	M :106 F :72	64 ans	-	101
Fu et al.	30 octobre	Chine	Rétrospective	85	M : 49 F :36	64 ans	0.495	102
Wang et al.	30 avril	Chine	Rétrospective	107	M : 57 F : 50	51 ans	< 0.001	103
Havva et al.	13 novembre	Turquie	Cohorte	103	M : 59 F : 44	69.6±14.1	0.023	104
Liu et al.	6 août	Chine	Cohorte rétrospective	625	M : 329 F : 296	44.44 ans	<.0001	105
Wang et al.	09 Septembre	Chine	Cohorte rétrospective	131	M : 56 F : 75	64 ans	<0.001	106
Du et al.	7 avril	Chine	Cohorte rétrospective	109	M : 74 F : 35	70.7 ans	0.038	107
Bastug et al.	9 septembre	Turquie	Cohorte rétrospective	191	M : 107 F : 84	49 ans	<0.001	109

Gao et al	11 juillet	Chine	Rétrospective	210	M : 101 F : 109	72 ans	<0.001	124
-----------	------------	-------	---------------	-----	--------------------	--------	--------	-----

M : mâle, F : Femelle

2. Résultats des paramètres hématologiques chez les patients atteints de COVID-19

Un totale de 41 études ont été rapportées avec les données des paramètres hématologiques (globules blancs, lymphocytes, neutrophiles, plaquettes et l'hémoglobine) chez les deux groupes de patients (les patients avec manifestation sévère et les patients avec manifestation non-sévère de la maladie COVID-19).

Les résultats obtenus de l'analyse statistique des données de cette méta analyse révèlent que les patients atteints de COVID-19 sévère avaient une hyperleucocytose, neutrophilie, lymphopénie, thrombocytopénie et une baisse de l'hémoglobine par rapport aux patients non- sévère [Tableau V].

Tableau III: L'association des variations de niveaux des paramètres hématologiques avec la sévérité de la maladie chez les patients atteints de COVID-19 dans les études sélectionnées pour la méta-analyse.

Groupe non-sévère	Groupe sévère	P-value	Référence
Globule blanc ×10⁹ /L			
5,7 (3,1–7,6)	11,3(5,8-12,1)	0,011	90
6.5 (4.8–8.5)	7.8 (5.0–11.7)	0.046	91
8.59±4.01	11.46±5.32	0.001	79
5.40(4.40–7.05)	7.90 (5.65–10.05)	0.000	101
5.51(1.9–15.0)	8.7(3.52–24.5)	<0.00	109
7.6 ± 3.5	10.5 ± 5.6	0.008	96
2.30-16.40	3-15.90	< 0.001	69
5 ,2 (4,3–7,7)	9,8(6,9–13,9)	<0,0001	85
6.0 (4.5, 8.1)	15.5(8.9,21.9)	< 0.0001	99
6.9 (5.3-9.5)	9.9(7.8-13.6)	0.001	100
5.71(4.33, 7.39)	11.20(7.59, 14.60)	<0.001	102
7.5 (4.8-10)	8.7 (6.2-12)	0.030	104
6.03(4.94–7.29)	11.66(8.02-15.56)	<0.001	106
Lymphocyte ×10⁹ /L			
1,1	0,8	0.038	70
0.9(0.6-1.2)	0.7(0.4-0.9)	<0.001	68
1.4	0.9	<.001	71

1,27	0,87	<.001	73
1.65	0.99	< .001	75
1.18 ± 0.55	0.98 ± 0.56	< .05	76
1.2 (0.8-1.6)	0.8 (0.6-1.0)	<.0001	87
1·2 (0·90-1·59)	0·89 (0·59-1·36)	<0·0001	84
1.29 (0.98-1.69)	0.73(0.45-1.22)	0.000	101
1.27 (0.96-1.74)	0.87 (0.56-1.25)	<.001	107
1.31 (0.37-3.54)	0.9 (0.23-2.43)	< 0.001	109
0.90 (0.70-1.24)	0.77 (0.70-1.07)	<0.001	72
1.1(0.8-1.5)	0.6 (0.5-0.8)	<0.0001	85
1.1	0.8	0.01	86
0.9	0.5	0.00	77
0.7 (0.50-0.9)	0.6 (0.4-0.8)	0.008	74
1.04	0.75	0.003	78
1.2 (0.9, 1.6)	0.5 (0.3, 0.9)	< 0.0001	99
1 (0.7-1.4)	0.6 (0.4-0.8)	0.007	100
(1.53 ± 0.61)	(0.74 ± 0.38)	<0.001	106
1.26	0.54	<0.001	98
1.1	0.7	<0.001	124
Polynucléaire neutrophile ×10⁹ /L			
2,2	4,2	0,004	70
2.6 (1.8-4.0)	5.4 (2.8-8.4)	< 0.001	68
6.69±3.83	10.51±5.10	<0,05	79
7.85	11.17	-	80
2.90, 6.12	4.00, 8.50	-	82
3.8(2.4-13.8)	6.7(3.6-17.2)	0.15	88
56.9±12.6 (%)	74.5±13.2(%)	<0.001	89
4·4 (2·0-6·1)	10·6(5·0-11·8)	0·00069	90
4.6 (3.3-6.3)	6.7 (3.7-9.7)	0.972	91
2.7 (1.9-3.9)	4.6 (2.6-7.9)	<.001	97
6.69±3.83	10.51±5.10	0.000	79
6.9 ± 4.1	8.3 ± 5.2	0.101	107
3.35 (1.03-12.0)	7.28 (2.34-21.1)	<0.001	109
4.9±3.0	9.9±5.5	<0.001	81
2.72-5.79	4.45-9.72	<0.001	78
4.1 (2.8- 6.2)	14.7 (9.9-20.3)	< 0.0001	99
5.3 (3.2-7.9)	8.6(6.4-12.8)	<0.001	100
3.96 (2.85- 5.72)	10.10 (6.58-13.49)	<0.001	102
5.4 (3.5-8.6)	7 (5-10.8)	0.016	104

(3.73 ± 1.33)	(10.07 ± 4.44)	<0.001	106
Plaquette ×10⁹ /L			
208,0 ± 99,4	148,5 ± 10,1	0.0011	83
251. 0 (202.00–317.00)	186.00 (103.50– 249.00)	0.000	101
446,188 (154.0–222.0)	48,154 (118.0–185.0)	<.0001	104
186 (148–232)	160 (110–206)	< 0.001	74
187(152–238)	156(117–218)	0.001	72
201 (154.0, 256.0)	90.5 (50.0, 165.0)	< 0.0001	99
178 (139–207)	122 (83–178)	0.006	103
Hémoglobine g/dl			
12 ,84 (11,17-14,51)	12,29 (10,21-14,37)	0.200	92
14,0 (12,8-15,3)	12,6 (11,72-14)	0.026	93
12,3 (11,5-13,0)	11,6 (10,6 -12,5)	0,0033	94
13,45±12.1	12,23±27.3	0.023	79
14,2	11,3	<0.001	109
13,1 (12,1-14,3)	11,5(10,2-13,7)	0.021	100

Chapitre IV : Discussion

La COVID-19 est une maladie respiratoire aiguë apparue en décembre 2019 à Wuhan, en Chine, elle est due à une infection par un virus zoonotique récent, connu sous le nom de Coronavirus 2 du Syndrome Respiratoire Aigu Sévère (SARS-CoV-2), et rapidement propagée dans le monde entier, touchant des millions de personnes et provoquant une pandémie de la maladie (COVID-19) [4].

Dans la présente méta-analyse, un total de 41 études qui sont publiées entre février 2020 et novembre 2020 ont été extraites à partir des bases de données (Google scholar, PubMed, Sciences Direct.....) selon une stratégie de recherche préétablie. L'analyse des résultats de ces articles nous a permis d'identifier certains facteurs démographiques associés à la gravité de la maladie ainsi de déterminer les paramètres hématologiques liés à la sévérité de la maladie COVID-19.

1. Association de l'âge et le sexe avec la sévérité de la maladie COVID-19

Plusieurs études ont trouvé que l'âge avancé et le sexe masculin a été associé à la gravité de COVID-19. En effet, l'analyse statistique de notre résultat a révélé que l'âge avancé et le sexe masculin étaient les deux facteurs qui sont liés à la sévérité de la maladie COVID-19. Une étude de Wang et al a indiqué que les patients des unités de soins intensifs (USI) sont plus âgés que les autres patients [103]. La plupart des patients âgés souffrent de plusieurs maladies chroniques et d'une défaillance de certaines des cellules immunitaires qui protègent contre les infections, ce qui peut être une cause majeure de mortalité. Les patients âgés présentaient des comorbidités (en comparaison des patients plus jeunes) sont plus susceptibles de développer un syndrome de détresse respiratoire aiguë et la mortalité [59].

Le sexe est également un facteur associé à la sévérité de la maladie COVID-19. Les études de notre méta-analyse ont montré que le sexe masculin est bien dominant par rapport au sexe féminin (Tableau IV). Une étude de Biruk Beletew et al ont identifié que la prévalence du COVID-19 s'est avérée plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Cette différence pourrait être due aux hormones stéroïdes de reproduction féminines tels que le 17 β -estradiol et la progestérone, qui peuvent jouer un rôle d'immunomodulateurs dans la réponse de l'hôte à l'infection virale, et à des facteurs liés aux chromosomes sexuels. Étant donné que certains gènes importants régulateurs de l'immunité sont situés sur le chromosome X, les individus de sexe féminin pourraient être avantagées en raison de leur défense contre les infections virales [111].

Des facteurs comportementaux pourraient être la raison de la prévalence plus élevée de COVID-19 chez les hommes. Les hommes sont plus impliqués dans divers comportements à risque tels que la consommation d'alcool, l'usage du tabac, être travailler dans des secteurs et des professions qui les obligent à continuer à être actifs, à travailler à l'extérieur de leur domicile et à interagir avec d'autres personnes même pendant la phase de confinement [126].

2. Les paramètres hématologiques associées à la sévérité de COVID-19

Plusieurs biomarqueurs hématologiques ont été identifiés susceptibles de contribuer à prédire la gravité de la maladie COVID-19. En effet, des variations de certains paramètres hématologiques tels que l'hyperleucocytose, neutrophilie, thrombocytopénie, lymphopénie et la diminution du taux d'hémoglobine ont été confirmés dans la présente méta-analyse dans différentes études publiées dans ce sens.

❖ Hyperleucocytose et la sévérité de la maladie COVID-19

Généralement les critères complémentaires de diagnostic initial de COVID-19 montraient soit une numération leucocytaire normale ou basse dans le sang périphérique des patients. Par ailleurs, les résultats de notre méta-analyse ont montré que les patients COVID-19 confirmés avaient une hyperleucocytose dans le sang périphérique, et qui est associée à la gravité de la pathologie (tableau V). Une étude de Fu et al a suggéré que les cas sévères avaient une hyperleucocytose que les cas non-sévères ($11.20 (7.59, 14.60) \times 10^9/L$ vs $5.71(4.33, 7.39) \times 10^9/L$; $P < 0,001$) [102]. Bastug et al ont rapporté dans leur étude que les patients infectés par le SARS-CoV-2 et qui ont été admis en unité de soins intensifs ont montré une hyperleucocytose : ($8.7 (3.52-24.5) \times 10^9/L$ vs $5.51 (1.95-15.0) \times 10^9/L$ $P < 0.001$) [55]. Une autre étude rétrospective de 52 patients atteints de COVID-19 a révélé que l'hyperleucocytose peut entraîner la gravité de la maladie, avec l'admission des patients dans les unités de soins intensifs et un taux de mortalité plus élevé [113].

Dans la maladie de COVID-19, il y a une réaction du système immunitaire, qui se traduit par la production des cytokines telle que $IFN\gamma$, $IL-2$, $TNF\alpha$. Les cytokines sont des molécules sécrétées par diverses cellules, y compris les globules blancs. Elles agissent comme des messagers du système immunitaire pour contribuer à réguler une réponse immunitaire. Ces protéines attirent les monocytes, les macrophages et les neutrophiles vers le site de l'infection pour protéger l'organisme contre le pathogène. L'accumulation supplémentaire de ces cellules favorise une hyperleucocytose ainsi un état hyperinflammatoire accompagnée d'une immunopathologie pulmonaire grave chez les patients atteints de COVID-19 sévère [125].

❖ Association de la neutrophilie avec la sévérité de la maladie COVID-19

Les neutrophiles jouent un rôle dans la défense immunitaire contre les agents pathogènes extracellulaires, tels que les bactéries et les champignons. Cependant, dans la maladie d'origine virale COVID-19, le nombre de neutrophile a augmenté. Les données résumées dans le tableau V indiquent que la neutrophilie est observée chez les cas graves par rapport aux cas non graves. En parallèle, une série de rapports a suggéré que la neutrophilie est un indicateur associé à la progression de la maladie. Une étude de Gita Vita et Zulvikar a montré que la neutrophilie a été observée chez les cas graves de COVID-19 que chez les cas non graves de COVID-19 (IC à 95 % (0,28-0,72) ; $p < 0,0001$) [60]. En outre, les données dans notre méta-analyse ont suggéré que la neutrophilie à l'admission était également associée de

manière significative à l'évolution vers une maladie grave (les valeurs seuils allaient de 6 à $7 \times 10^9 / L$; OR 7.99; IC à 95% ; $p=0.007$) [89]. En plus, une étude réalisée par Du et al a prouvé que la neutrophilie a observé chez les cas sévères ($7.7 (3.0-11.5) \times 10^9/L$ vs $3.9 (2.6-6.1) \times 10^9/L$; $p=0.007$) [117]. Boneti et al ont également montré une association entre la neutrophilie et la mortalité chez les patients atteints de COVID-19 : ($(4.45-9.72) \times 10^9/L$ vs $(2.72-5.79) \times 10^9/L$; $p<0.001$) [78]

Les patients atteints de COVID-19 avec une hyperleucocytose avaient un nombre plus élevé de neutrophiles dans le sang périphérique. En outre, les patients atteints de COVID-19 sévère et la neutrophilie avaient un niveau plus élevé de réponse inflammatoire systémique et un taux élevé d'IL-6 dans le sérum. Il a été rapporté que l'IL-6 peut favoriser la différenciation des cellules Th17 des cellules T CD4 naïves et que les cellules Th17 peuvent induire une réponse inflammatoire par la production d'IL-17A et d'IL-17F, qui agissent comme cytokines clés pour la migration et l'activation des neutrophiles. Une augmentation excessive des neutrophiles peut provoquer une tempête de cytokines et des lésions tissulaires, entraînant une pneumonie sévère et la mort des patients COVID-19 [113].

Des études récentes montrent qu'il existe une association entre la lymphopénie et la neutrophilie. Les lymphocytes altérés chez les patients atteints de COVID-19 peuvent facilement conduire à une infection par des microbes, favorisant ainsi l'activation et le recrutement des neutrophiles dans le sang [125].

❖ Lymphopénie et la sévérité de la maladie COVID-19

Les lymphocytes jouent un rôle décisif dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et de la réponse inflammatoire dans tout l'organisme [116]. La majorité des patients atteints de COVID-19 présentent une lymphopénie associée à la gravité de la pathologie, ce qui indique un prédicteur significatif pour les cas sévères. L'analyse de nos résultats (tableau V) a confirmé que l'association entre la lymphopénie et la COVID-19 était plus forte chez les patients gravement malades par rapport aux patients présentant un état non-sévère.

Plusieurs études ont établi une corrélation entre la gravité de la maladie et la lymphopénie, ainsi ils ont montré également que plus de 80% des patients COVID-19 gravement malades souffraient de lymphopénie. Une étude publiée par Brandon et al a indiqué que la lymphopénie à l'admission était significativement associée à une probabilité 4 fois plus élevée pour la progression vers l'état sévère (OR 4,20 ; IC à 95%, (3,46-5,09) ; $p < 0,001$) [27]. De même, une autre étude de Gong et al a montré que la lymphopénie a été observée chez les cas graves. Liao et al ont constaté que le nombre de lymphocytes était significativement plus faible chez les patients présentant un état sévère que chez ceux souffrant d'une maladie grave ou modérée [Sévère : $0.54(0.30-0.91) \times 10^9/L$ Grave : $0.89(0.59-1.36) \times 10^9/L$ Modérée : $1.2 (0.90-1.59) \times 10^9/L$; ($p < 0.0001$)] [84].

Plusieurs études rapportent que la maladie COVID-19 pourrait être impliquée dans la déplétion des lymphocytes en particulier T CD4⁺ et CD8⁺. Cependant, la diminution du nombre de lymphocytes B

chez les patients de COVID-19 à un état sévère n'est pas aussi systématiquement observée [116].

La compréhension du mécanisme de lymphopénie devrait fournir une stratégie efficace pour le traitement du COVID-19.

Des mécanismes qui pourraient être conduits à une lymphopénie comprennent :

- Les lymphocytes expriment le récepteur ACE2 du coronavirus et peuvent être une cible directe des virus ce qui résulte que le virus pourrait infecter directement les lymphocytes, entraînant leur mort.
- La lymphopénie pourrait être liée à un dysfonctionnement des lymphocytes, et des dommages directs des organes lymphoïdes tels que le thymus et la rate ont été observés au cours d'une infection par le SARS-CoV-2 [116].
- Des données récentes suggèrent que les patients atteints de COVID-19 à un état sévère peuvent présenter le syndrome de tempête de cytokines. Une réponse inflammatoire systémique létale non contrôlée résultant de la production de niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires par les cellules effectrices immunitaires, notamment TNF- α , IL-6, IL-1 β , IFN- α , IFN- γ , IL-12, IL-18, IL-33, etc., dans les infections par le coronavirus. La tempête de cytokines peut s'accompagner d'une terrible attaque du système immunitaire contre l'organisme, entraînant une défaillance des organes et, dans l'état grave de COVID-19, la mort. Des recherches fondamentales ont confirmé que le TNF- α et IL-6 peuvent induire l'apoptose des cellules lymphocytes T humaines [31].
- Inhibition des lymphocytes par des molécules métaboliques produites par des troubles métaboliques, tels que l'acidémie hyperlactique. Les patients atteints de COVID-19 présentaient des taux élevés d'acide lactique dans le sang, ce qui peut supprimer la prolifération des lymphocytes [116].

❖ **Thrombocytopénie et la sévérité de la maladie COVID-19**

La thrombocytopénie est caractérisée par une diminution du nombre des plaquettes, et associée à la sévérité et à la mortalité chez les patients atteints de COVID-19. Cette réduction du nombre de plaquettes pourrait être considérée comme un indicateur de la progression de la maladie [114]. Corrélativement, dans notre étude (tableau V) les patients atteints de COVID-19 gravement malade avaient une thrombocytopénie par rapport aux cas non-sévères. Xu Jiqian et al ont observé que les plaquettes sanguines sont significativement diminuées chez les cas sévères [$160 [110-206] \times 10^9/L$ vs $186 [148-232] \times 10^9/L$; $P < 0.001$] [74]. Une étude de Guan et al portant sur 1099 patients a montré que les cas sévères étaient plus susceptibles de présenter une thrombocytopénie que les cas non-sévères ($137,5$ (IQR $99,0-179,5$) $\times 10^9 / L$ vs $172,0$ (IQR $139,0-212,0$) $\times 10^9 / L$, ($p < 0,001$)) [120]. Yang xiabo et al ont rapporté que les patients gravement malades ont présenté une thrombocytopénie

par rapport aux cas non graves [57]. De même, Liu et al ont rapporté qu'une infection grave par la COVID-19 a été associée à la thrombocytopénie : [48,154 (118.0–185.0) x 10⁹/L vs 446,188 (154.0–222.0) x 10⁹/L ; p<.0001] [22].

Plusieurs études ont rapporté que l'étiologie de la thrombocytopénie dans la COVID-19 est probablement multifactorielle on cite :

- Les lésions pulmonaires associées au COVID-19 entraînent généralement des lésions endothéliales déclenchant une activation plaquettaire, une agrégation et une embolie pulmonaire, ce qui entraînent une consommation importante de plaquettes. En outre, les lits capillaires pulmonaires endommagés entraînent une libération accrue des plaquettes dans la circulation pulmonaire et conduisent indirectement à une réduction de passage des plaquettes dans la circulation systémique.
- L'effet direct du SARS-CoV-2 sur les cellules hématopoïétiques et les cellules stromales de la moelle osseuse entraînant un dysfonctionnement hématopoïétique conduisant à une diminution de la production de plaquettes [59].
- Les interactions entre le virus et les cellules hôtes entraînent la production d'anticorps spécifiques et de complexes immuns, qui augmentent la destruction des plaquettes. Les anticorps et complexes immuns déposés à la surface des plaquettes seront reconnus par les cellules réticulo-endothéliales. Par conséquent, les plaquettes seront détruites en tant que tissus cibles, ce qui entraînera une diminution excessive des plaquettes [58].

❖ Diminution du taux d'hémoglobine

L'anémie n'est pas un indicateur hématologique courant chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, mais l'hémoglobine pourrait montré une tendance à la baisse. Les résultats de notre méta-analyse, (tableau V) montrent que le taux d'hémoglobine était plus faible chez les cas graves de COVID-19 que dans les cas non graves. Une étude rapportée par Nanshan et al a indiqué que le taux d'hémoglobine était inférieur à la normale chez 51% des patients atteints d'une infection par le SARS-CoV-2 [56]. Dans une étude portant sur 191 patients atteints de COVID-19, le taux d'hémoglobine des cas graves a diminué de manière plus significative (11.3 (5.8–17.2) g/dl vs 14.2 (9.6–17.9) g/dl ; p< 0.001) [55]. Huang et al ont montré que l'hémoglobine chez les patients avec états graves est diminuée par rapport aux patients avec état non graves (12,2 (11.1–12.8) g/dl vs 13.05 (12–14) g/dl ; p = 0.20) [16].

Les changements inflammatoires causés par l'infection du SARS-CoV-2 peuvent interférer avec l'érythropoïèse, entraînant une diminution de l'hémoglobine [18]. En outre, pour que les virus survivent, il existe une demande massive de porphyrines. Des études récentes ont rapporté que le SARS-CoV-2 attaque la chaîne bêta de l'hémoglobine, inhibant le métabolisme de l'hème humain et acquérant son anneau de porphyrine et libérant le fer libre en circulation libre. Dans une autre étude,

Liu et Li ont montré que certaines protéines du SARS-CoV-2 telles que ORF8 et la glycoprotéine de surface pourraient se lier à la porphyrine. En même temps, les protéines ORF1ab, ORF10 et ORF3a pourraient coordonner l'attaque de l'hème sur la chaîne 1-bêta de l'hémoglobine pour dissocier le fer pour former la porphyrine. L'attaque de ces protéines virales sur l'hémoglobine provoque une diminution d'hémoglobine. En conséquence, le virus est capable d'inhiber la voie métabolique de l'hème [115].

CONCLUSION

Bien que la maladie de COVID-19 conduit en priorité à l'altération des cellules du système respiratoire entraînant des complications telles que la pneumonie et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS), cette maladie provoque également des modifications au niveau des cellules sanguines chez les patients ce qui aboutit à la progression de la maladie.

Au terme de cette étude et à travers les résultats obtenus, nous avons constaté que l'infection par le virus du SARS-CoV-2, entraîne de multiples perturbations des paramètres hématologiques. En effet, nous avons trouvé une hyperleucocytose, neutrophilie, lymphopénie, thrombocytopénie et la diminution du taux d'hémoglobine chez les cas sévère par rapport aux cas non-sévère. Mis à part les paramètres hématologiques étudiés certains facteurs démographiques telle que l'âge avancée et le sexe masculin étaient significativement associés à la sévérité de la maladie COVID-19.

La réalisation de l'hémogramme des patients atteints de COVID-19 pour les cas graves /non graves à d'une importance capitale comme biomarqueurs prédictifs de la progression de maladie ce qui pourraient d'améliorer la prise en charge thérapeutiques des patients hospitalisé dans les services clinique et notamment en réanimation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Jie Cui, Fang Li and Zheng-Li Sh. « Origin and evolution of pathogenic coronaviruses ». *Nature Reviews Microbiology*, 17 (mars 2019): 181-192
- [2] Shereen, Muhammad Adnan, Suliman Khan, Abeer Kazmi, Nadia Bashir, et Rabeea Siddique. « COVID-19 Infection: Origin, Transmission, and Characteristics of Human Coronaviruses » *Journal of Advanced*
- [3] Al-Qahtani, Ahmed A. « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Emergence, History, Basic and Clinical Aspects ». *Saudi Journal of Biological Sciences* 27, n° 10 (octobre 2020): 2531-38.
- [4] Alanagreh, Lo'ai, Foad Alzoughool, et Manar Atoum. « The Human Coronavirus Disease COVID-19: Its Origin, Characteristics, and Insights into Potential Drugs and Its Mechanisms ». *Pathogens* 9, n° 5 (29 avril 2020).
- [5] Boni, Maciej F., Philippe Lemey, Xiaowei Jiang, Tommy Tsan-Yuk Lam, Blair W. Perry, Todd A. Castoe, Andrew Rambaut, et David L. Robertson. « Evolutionary Origins of the SARS-CoV-2 Sarbecovirus Lineage Responsible for the COVID-19 Pandemic ». *Nature Microbiology* 5, n° 11 (novembre 2020): 1408-17.
- [6] Di Gennaro, Francesco, Damiano Pizzol, Claudia Marotta, Mario Antunes, Vincenzo Racalbuto, Nicola Veronese, et Lee Smith. « Coronavirus Diseases (COVID-19) Current Status and Future Perspectives: A Narrative Review ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17, n° 8 (avril 2020).
- [7] Bulut, Cemal, et Yasuyuki Kato. « Epidemiology of COVID-19 ». *Turkish Journal of Medical Sciences* 50, n° SI-1 (21 avril 2020): 563-70.
- [8] Ba Fall K M, Barro I K S, Zyani M, Gning S B, Léye A « Dynamique de la prise en charge thérapeutique et préventive de la Covid-19 chez les patients adultes vulnérables ». *Revue Africain de Médecine Interne* 7, (novembre 2020) : 72-80
- [9] Yang, Yicheng, Zhiqiang Xiao, Kaiyan Ye, Xiaoen He, Bo Sun, Zhiran Qin, Jianghai Yu, et al. « SARS-CoV-: Characteristics and Current Advances in Research ». *Virology Journal* 17, n° 1 (décembre 2020).
- [10] Rassy, Elie, Rita-Maria Houry-Abboud, Nathalie Ibrahim, Tarek Assi, Bachar Samra, Colette Hanna, Fadi El Karak, et Marwan Ghosn. « Should We Screen Patients with Hematologic Malignancies for COVID-19? » *Hematological Oncology* n/a, n° n/a. Consulté le 8 décembre 2020.
- [11] Astuti, Indwiani, et Ysrafil. « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An Overview of Viral Structure and Host Response ». *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14, n° 4 (juillet 2020): 407-12.
- [12] Mittal, Anshumali, Kavyashree Manjunath, Rajesh Kumar Ranjan, Sandeep Kaushik, Sujeet Kumar, et Vikash Verma. « COVID-19 Pandemic: Insights into Structure, Function, and HACE2 Receptor Recognition by SARS-CoV-2 ». Édité par Tom C. Hobman. *PLOS Pathogens* 16, n° 8 (21 août 2020) : e1008762.
- [13] Pal, Mahendra, Gemechu Berhanu, Chaltu Desalegn, et Venkataramana Kandī. « Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update ». *Cureus*, 26 mars 2020.
- [14] Schoeman, Dewald, et Burtram C. Fielding. « Coronavirus Envelope Protein: Current Knowledge ». *Virology Journal* 16, n° 1 (décembre 2019).
- [15] Huang, Yuan, Chan Yang, Xin-feng Xu, Wei Xu, et Shu-wen Liu. « Structural and Functional Properties of SARS-CoV-2 Spike Protein: Potential Antivirus Drug Development for COVID-19 ». *Acta Pharmacologica Sinica* 41, n° 9 (septembre 2020) : 1141-49.
- [16] Venkat Kumar, G., V. Jeyanthi, et S. Ramakrishnan. « A Short Review on Antibody Therapy for COVID-19 ». *New Microbes and New Infections* 35 (mai 2020): 100682.
- [17] Tilocca, Bruno et al « Comparative Computational Analysis of SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Epitopes in Taxonomically Related Coronaviruses ». *Microbes and Infection* 22, n° 4-5 (mai 2020): 188-94.
- [18] Tok, Tugba Taskin, et Gizem Tatar. « Structures and Functions of Coronavirus Proteins: Molecular Modeling of Viral Nucleoprotein ». *International Journal of Virology* 2, n° 1 (s. d.): 7.
- [19] Cubuk, Jasmine, Jhullian J Alston, J Jeremías Incicco, Sukrit Singh, Michael D Ward, Maxwell I Zimmerman, Neha Vithani, et al. « The SARS-CoV-2 nucleocapsid protein is dynamic, disordered, and phase separates with RNA ».

- [20] Cascarina, Sean M., et Eric D. Ross. « A proposed role for the SARS-CoV-2 nucleocapsid protein in the formation and regulation of biomolecular condensates ». *The FASEB Journal*, 20 juin 2020.
- [21] Rabaan, Ali A, et al. « SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview », s. d., 11.
- [22] Thomas, Sunil. « The Structure of the Membrane Protein of SARS-CoV-2 Resembles the Sugar Transporter SemiSWEET ». *Pathogens and Immunity* 5, n° 1 (19 octobre 2020): 342-63.
- [23] Boopathi, Subramanian, Adolfo B. Poma, et Ponmalai Kolandaivel. « Novel 2019 coronavirus structure, mechanism of action, antiviral drug promises and rule out against its treatment ». *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 30 avril 2020, 1-10.
- [24] Gupta, Manoj Kumar, et al « In-Silico Approaches to Detect Inhibitors of the Human Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Envelope Protein Ion Channel ». *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 15 avril 2020, 1-11.
- [25] Noor, Farha Musharrat, et Md. Momin Islam. « Prevalence and Associated Risk Factors of Mortality Among COVID-19 Patients: A Meta-Analysis ». *Journal of Community Health* 45, n° 6 (décembre 2020): 1270-82.
- [26] Naqvi, Ahmad Abu Turab, et al. « Insights into SARS-CoV-2 Genome, Structure, Evolution, Pathogenesis and Therapies: Structural Genomics Approach ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1866, n° 10 (octobre 2020): 165878.
- [27] Littler, Dene R., Benjamin S. Gully, Rhys N. Colson, et Jamie Rossjohn. « Crystal Structure of the SARS-CoV-2 Non-structural Protein 9, Nsp9 ». *iScience* 23, n° 7 (24 juillet 2020): 101258.
- [28] Michel, Christian Jean, Claudine Mayer, Olivier Poch, et Julie Dawn Thompson. « Characterization of Accessory Genes in Coronavirus Genomes ». *Virology Journal* 17, n° 1 (décembre 2020).
- [29] Konno, Yoriyuki, et al. « SARS-CoV-2 ORF3b Is a Potent Interferon Antagonist Whose Activity Is Increased by a Naturally Occurring Elongation Variant ». *Cell Reports* 32, n° 12 (septembre 2020): 108185.
- [30] Sohag, Abdullah Al Mamun, et al « Revisiting Potential Druggable Targets against SARS-CoV -2 and Repurposing Therapeutics under Preclinical Study and Clinical Trials: A Comprehensive Review ». *Drug Development Research* 81, n° 8 (décembre 2020): 919-41.
- [31] Fathi, Nazanin, et Nima Rezaei. « Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic Opportunities ». *Cell Biology International* 44, n° 9 (2020): 1792-97.
- [32] Gheblawi, Mahmoud, et al « Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System : Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2 ». *Circulation Research* 126, n° 10 (8 mai 2020) : 1456-74.
- [33] Gurwitz, David. « Angiotensin Receptor Blockers as Tentative SARS-CoV-2 Therapeutics ». *Drug Development Research* 81, n° 5 (août 2020) : 537-40.
- [34] Tu, Yung-Fang et al. « A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials ». *International Journal of Molecular Sciences* 21, n° 7 (10 avril 2020) : 2657.
- [35] Sivaraman, Hariharan, Shi Yin Er, Yeu Khai Choong, Edem Gavor, et J. Sivaraman. « Structural Basis of SARS-CoV-2– and SARS-CoV–Receptor Binding and Small-Molecule Blockers as Potential Therapeutics ». *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* 61, n° 1 (2021): null.
- [36] Romano, Maria et al « A Structural View of SARS-CoV-2 RNA Replication Machinery: RNA Synthesis, Proofreading and Final Capping ». *Cells* 9, n° 5 (20 mai 2020): 1267.
- [37] Mousavizadeh, Leila, et Sorayya Ghasemi. « Genotype and Phenotype of COVID-19: Their Roles in Pathogenesis ». *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, mars 2020.
- [38] Bahrami, Afsane, et Gordon A Ferns. « Genetic and Pathogenic Characterization of SARS-CoV-2: A Review ». *Future Virology* 15, n° 8 (août 2020): 533-49.
- [39] Hozhabri, Hossein et al « The Global Emergency of Novel Coronavirus (SARS-CoV-2): An Update of the Current Status and Forecasting ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 17, n° 16 (5 août 2020): 5648.
- [40] Tu, Yung-Fang et al. « A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials ». *International Journal of Molecular Sciences* 21, n° 7 (10 avril 2020): 2657.
- [41] Fani, Mona, Ali Teimoori, et Shokouh Ghafari. « Comparison of the COVID-2019 (SARS-CoV-2) Pathogenesis with SARS-CoV and MERS-CoV Infections ». *Future Virology* 15, n° 5 (mai 2020): 317-23.

- [42] Bergmann, Cornelia C., et Robert H. Silverman. « COVID-19: Coronavirus Replication, Pathogenesis, and Therapeutic Strategies ». *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 87, n° 6 (juin 2020): 321-27.
- [43] Kumar, Swatantra, Rajni Nyodu, Vimal K. Maurya, et Shailendra K. Saxena. « Morphology, Genome Organization, Replication, and Pathogenesis of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ». In *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)*, édité par Shailendra K. Saxena, 23-31. Singapore: Springer Singapore, 2020.
- [44] Nishiga, Masataka, Dao Wen Wang, Yaling Han, David B. Lewis, et Joseph C. Wu. « COVID-19 and Cardiovascular Disease: From Basic Mechanisms to Clinical Perspectives ». *Nature Reviews Cardiology* 17, n° 9 (septembre 2020): 543-58.
- [45] Cao, Xuetao. « COVID-19: Immunopathology and Its Implications for Therapy ». *Nature Reviews Immunology* 20, n° 5 (mai 2020): 269-70.
- [46] García, Luis F. « Immune Response, Inflammation, and the Clinical Spectrum of COVID-19 ». *Frontiers in Immunology* 11 (16 juin 2020).
- [47] Azkur, Ahmet Kursat, Mübeccel Akdis, Dilek Azkur, Milena Sokolowska, Willem Veen, Marie-Charlotte Brügggen, Liam O'Mahony, Yadong Gao, Kari Nadeau, et Cezmi A. Akdis. « Immune Response to SARS-CoV-2 and Mechanisms of Immunopathological Changes in COVID-19 ». *Allergy* 75, n° 7 (juillet 2020): 1564-81.
- [48] Zhai, Pan, Yanbing Ding, Xia Wu, Junke Long, Yanjun Zhong, et Yiming Li. « The Epidemiology, Diagnosis and Treatment of COVID-19 ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 55, n° 5 (mai 2020): 105955.
- [49] Tang, Yi-Wei, Jonathan E. Schmitz, David H. Persing, et Charles W. Stratton. « Laboratory Diagnosis of COVID-19: Current Issues and Challenges ». Édité par Alexander J. McAdam. *Journal of Clinical Microbiology* 58, n° 6 (3 avril 2020).
- [50] Afzal, Adeel. « Molecular Diagnostic Technologies for COVID-19: Limitations and Challenges ». *Journal of Advanced Research* 26 (novembre 2020): 149-59.
- [51] Abduljalil, J.M. « Laboratory Diagnosis of SARS-CoV-2: Available Approaches and Limitations ». *New Microbes and New Infections* 36 (juillet 2020): 100713.
- [52] Tan, Li, Qi Wang, Duanyang Zhang, Jinya Ding, Qianchuan Huang, Yi-Quan Tang, Qiongshu Wang, et Hongming Miao. « Lymphopenia Predicts Disease Severity of COVID-19: A Descriptive and Predictive Study ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5, n° 1 (décembre 2020).
- [53] Choe, Jung-Yoon, Ji-Won Kim, Hyun Hee Kwon, Hyo-Lim Hong, Chi Young Jung, Chang-Ho Jeon, Eun-Jin Park, et Seong-Kyu Kim. « Diagnostic Performance of Immunochromatography Assay for Rapid Detection of IgM and IgG in Coronavirus Disease 2019 ». *Journal of Medical Virology* 92, n° 11 (novembre 2020): 2567-72.
- [54] Philip Wexler. « *Encyclopedia of Toxicology* ». (24 mars 2014) Academic Press ,3rd Edition.
- [55] Tan, Mingkai, Yanxia Liu, Ruiping Zhou, Xilong Deng, Fang Li, Kaiyan Liang, et Yaling Shi. « Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China ». *Immunology*, 27 mai 2020.
- [56] Chen, Nanshan, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, et al. « Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study ». *Lancet (London, England)* 395, n° 10223 (2020): 507-13.
- [57] Yang, Xiaobo, Qingyu Yang, Yaxin Wang, Yongran Wu, Jiqian Xu, Yuan Yu, et You Shang. « Thrombocytopenia and Its Association with Mortality in Patients with COVID-19 ». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18, n° 6 (2020): 1469-72.
- [58] Xu, Panyang, Qi Zhou, et Jiancheng Xu. « Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients ». *Annals of Hematology*, 15 avril 2020, 1-4.
- [59] Lippi, Giuseppe, Mario Plebani, et Brandon Michael Henry. « Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis ». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 506 (juillet 2020) : 145-48.

- [60] Soraya, Gita Vita, et Zulvikar Syambani Ulhaq. « Crucial laboratory parameters in COVID-19 diagnosis and prognosis: An updated meta-analysis ». *Medicina Clinica (English Ed.)* 155, n° 4 (28 août 2020): 14
- [61] Michel Pavic, Patrick Gérôme. « Hematologie ». Collège National des Enseignants de Médecine Interne. 2013
- [62] Harald Thöml, M.D, Heinz Diem, M.D, Torsten Haferlach, M.D. « Color Atlas of Hematology ». 2004, 2eme edition Thieme.
- [63] Abbot laboratory « Hematology Learning Guide Series » Diagnostics, 2018
- [64] Ramadas Nayak, Sharada Rai, Astha Gupta « Essentials in Hematology and Clinical Pathology ». 2012, Jaypee Brothers Medical.
- [65] Yang, Li, Shasha Liu, Jinyan Liu, Zhixin Zhang, Xiaochun Wan, Bo Huang, Youhai Chen, et Yi Zhang. « COVID-19: Immunopathogenesis and Immunotherapeutics ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5, n° 1 (décembre 2020).
- [66] Gavriilaki, Eleni, Ioanna Sakellari, Maria Gavriilaki, et Achilles Anagnostopoulos. « Thrombocytopenia in COVID-19: Pathophysiology Matters ». *Annals of Hematology*, 18 juillet 2020.
- [67] Murt, Ahmet, Ahmet Emre Eskazan, Umut Yilmaz, Tuba Ozkan, et Muhlis Cem Ar. « COVID-19 Presenting with Immune Thrombocytopenia : A Case Report and Review of the Literature ». *Journal of Medical Virology*, 29 juin 2020.
- [68] Zhang, Guqin, Chang Hu, Linjie Luo, Fang Fang, Yongfeng Chen, Jianguo Li, Zhiyong Peng, et Huaqin Pan. « Clinical Features and Short-Term Outcomes of 221 Patients with COVID-19 in Wuhan, China ». *Journal of Clinical Virology* 127 (juin 2020): 104364.
- [69] Javanian, Mostafa, Masomeh Bayani, Mehran Shokri, Mahmoud Sadeghi-Haddad-Zavareh, Arefeh Babazadeh, Babak Yeganeh, Sima Mohseni, et al. « Clinical and laboratory findings from patients with COVID-19 pneumonia in Babol North of Iran: a retrospective cohort study ». *Romanian Journal of Internal Medicine* 58, n° 3 (1 septembre 2020): 161-67.
- [70] Ding, Xiurong et al. « Dynamic profile and clinical implications of hematological parameters in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 ». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 58, n° 8 (28 juillet 2020): 1365-71.
- [71] Ji, Dong, Dawei Zhang, Jing Xu, Zhu Chen, Tieniu Yang, Peng Zhao, Guofeng Chen, et al. « Prediction for Progression Risk in Patients With COVID-19 Pneumonia: The CALL Score ». *Clinical Infectious Diseases* 71, n° 6 (12 septembre 2020): 1393-99.
- [72] Fumagalli, Carlo, Renzo Rozzini, Matteo Vannini, Flaminia Coccia, Giulia Cesaroni, Francesca Mazzeo, Maria Cola, et al. « Clinical Risk Score to Predict In-Hospital Mortality in COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study ». *BMJ Open* 10, n° 9 (septembre 2020): e040729.
- [73] Shang, Weifeng, Junwu Dong, Yali Ren, Ming Tian, Wei Li, Jianwu Hu, et Yuanyuan Li. « The Value of Clinical Parameters in Predicting the Severity of COVID-19 ». *Journal of Medical Virology* 92, n° 10 (octobre 2020): 2188-92.
- [74] Xu, Jiqian, Xiaobo Yang, Luyu Yang, Xiaojing Zou, Yaxin Wang, Yongran Wu, Ting Zhou, et al. « Clinical Course and Predictors of 60-Day Mortality in 239 Critically Ill Patients with COVID-19: A Multicenter Retrospective Study from Wuhan, China ». *Critical Care* 24, n° 1 (décembre 2020).
- [75] El Aidaoui, Karim, Amal Haouadar, Mohammed Khalis, Aziza Kantri, Jihane Ziati, Adil El Ghanmi, Ghita Bennis, Khalid El Yamani, Nezha Dini, et Chafik El Kettani. « Predictors of Severity in Covid-19 Patients in Casablanca, Morocco ». *Cureus*, 29 septembre 2020.
- [76] Zhang, Hongmei, Xiaocui Cao, Man Kong, Xiaoli Mao, Lifeng Huang, Panwen He, Shiyao Pan, Jin Li, et Zhongxin Lu. « Clinical and Hematological Characteristics of 88 Patients with COVID-19 ». *International Journal of Laboratory Hematology* 42, n° 6 (décembre 2020): 780-87.
- [77] Kaiyan Li, Dian Chen, Shenchong Chen, Yuchen Feng, Chenli Chang, Zi Wang, Nan Wang, Guohua Zhen « Radiographic Findings and other Predictors in Adults with Covid-19 ». *National Natural Science Foundation of China* (27mars 2020).
- [78] Bonetti, Graziella, Filippo Manelli, Andrea Patroni, Alessandra Bettinardi, Gianluca Borrelli, Gianfranco Fiordalisi, Antonio Marino, et al. « Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-

- 19) in the area of Valcamonica, Italy ». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 58, n° 7 (25 juin 2020) : 1100-1105.
- [79] Wang, Changzheng, Rongrong Deng, Liyao Gou, Zhongxiao Fu, Xiaomei Zhang, Feng Shao, Guanzhen Wang, et al. « Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters ». *Annals of Translational Medicine* 8, n° 9 (mai 2020).
- [80] McElvaney, Oliver J et al. « Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness ». *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 202, n° 6 (15 septembre 2020): 812-21.
- [81] Samir Allahverdiyev, Alaa Quisi, Hazar Harbalioglu, Duzce Ataturk, Gokhan Alici. « The Neutrophil to Lymphocyte Ratio and In-Hospital All-Cause Mortality in Patients with COVID-19 ». *European Journal of Therapeutics* 26, n° 3 (23 septembre 2020): 251-56.
- [82] Mikami, Takahisa et al « Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City ». *Journal of General Internal Medicine*, 30 juin 2020.
- [83] Zaid, Younes, Florian Puhm, Isabelle Allaey, Abdallah Naya, Mounia Oudghiri, Loubna Khalki, Youness Limami et al. « Platelets Can Associate With SARS-CoV-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19 ». *Circulation Research* 127, n° 11 (6 novembre 2020): 1404-18.
- [84] Liao, Danying, Fen Zhou, Lili Luo, Min Xu, Hongbo Wang, Jiahong Xia, Yong Gao, et al. « Haematological Characteristics and Risk Factors in the Classification and Prognosis Evaluation of COVID-19: A Retrospective Cohort Study ». *The Lancet Haematology* 7, n° 9 (septembre 2020): e671-78.
- [85] Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. « Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study ». *The Lancet* 395, n° 10229 (mars 2020): 1054-62.
- [86] Masetti, Chiara, Elena Generali, Francesca Colapietro, Antonio Voza, Maurizio Cecconi, Antonio Messina, Paolo Omodei, et al. « High Mortality in COVID-19 Patients with Mild Respiratory Disease ». *European Journal of Clinical Investigation* 50, n° 9 (septembre 2020).
- [87] Wan, Suxin, Yi Xiang, Wei Fang, Yu Zheng, Boqun Li, Yanjun Hu, Chunhui Lang, et al. « Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing ». *Journal of Medical Virology* 92, n° 7 (juillet 2020): 797-806.
- [88] Aggarwal, Saurabh et al « Clinical features, laboratory characteristics, and outcomes of patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) : Early report from the United States ». *Diagnosis* 7, n° 2 (26 mai 2020): 91-96.
- [89] Zhao, Wen, Shikai Yu, Xiangyi Zha, Ning Wang, Qiumei Pang, Dongzeng Li, et Aixin Li. « Clinical characteristics and durations of hospitalized patients with COVID-19 in Beijing: a retrospective cohort study », s. d., 17.
- [90] Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, et al. « Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China ». *The Lancet* 395, n° 10223 (février 2020): 497-506.
- [91] Salto-Alejandre, Sonsoles et al. « A Quick Prediction Tool for Unfavourable Outcome in COVID-19 Inpatients: Development and Internal Validation ». *Journal of Infection*, septembre 2020.
- [92] Kong, Man, Hongmei Zhang, Xiaocui Cao, Xiaoli Mao, et Zhongxin Lu. « Higher Level of Neutrophil-to-Lymphocyte Is Associated with Severe COVID-19 ». *Epidemiology and Infection* 148 (2020).
- [93] Zhao, Jiangnan, Meiyang Zhu, Xin Su, Mao Huang, Yi Yang, Jianan Huang, Ni Songshi, et al. « Clinical characteristics and risk factors for severe-critically ill COVID-19 adult patients in Jiangsu, China: a multiple-centered, retrospective study », s. d., 19.
- [94] Yuan, Xiaohong, Wanling Huang, Bing Ye, Cunrong Chen, Rongfeng Huang, Feng Wu, Qin Wei, Wei Zhang, et Jianda Hu. « Changes of Hematological and Immunological Parameters in COVID-19 Patients ». *International Journal of Hematology* 112, n° 4 (octobre 2020): 553-59.
- [95] *M. TAGNE FOKAM Yanick Sterph* « HEMATOLOGIE ». CPE 2015
- [96] Sayad, Babak, Zeinab Mohseni Afshar, Feizollah Mansouri, et Zohreh Rahimi. « Leukocytosis and Alteration of Hemoglobin Level in Patients with Severe COVID -19: Association of Leukocytosis with Mortality ». *Health Science Reports* 3, n° 4 (décembre 2020).

- [97] Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, et al. « Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China ». *JAMA* 323, n° 11 (17 mars 2020): 1061.
- [98] Lian, Jiangshan, Ciliang jin, Shaorui Hao, Xiaoli Zhang, Meifang Yang, Xi Jin, Yingfeng Lu, et al. « High neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with progression to critical illness in older patients with COVID-19: a multicenter retrospective study ». *Aging (Albany NY)* 12, n° 14 (30 juillet 2020) : 13849-59.
- [99] Liu, Jiao, Sheng Zhang, Zhixiong Wu, You Shang, Xuan Dong, Guang Li, Lidi Zhang, et al. « Clinical Outcomes of COVID-19 in Wuhan, China: A Large Cohort Study ». *Annals of Intensive Care* 10, n° 1 (décembre 2020). <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00706-3>.
- [100] Martín-Rojas et al. « COVID-19 Coagulopathy: An In-depth Analysis of the Coagulation System ». *European Journal of Haematology* 105, n° 6 (décembre 2020): 741-50.
- [101] Bao, Changqian et al « SARS-CoV-2 Induced Thrombocytopenia as an Important Biomarker Significantly Correlated with Abnormal Coagulation Function, Increased Intravascular Blood Clot Risk and Mortality in COVID-19 Patients ». *Experimental Hematology & Oncology* 9, n° 1 (décembre 2020). 4
- [102] Fu, Yue-Qiang, Yue-Lin Sun, Si-Wei Lu, Yang Yang, Yi Wang, et Feng Xu. « Effect of Blood Analysis and Immune Function on the Prognosis of Patients with COVID-19 ». Édité par Wenbin Tan. *PLOS ONE* 15, n° 10 (30 octobre 2020): e0240751.
- [103] Wang, Dawei, Yimei Yin, Chang Hu, Xing Liu, Xingguo Zhang, Shuliang Zhou, Mingzhi Jian, et al. « Clinical Course and Outcome of 107 Patients Infected with the Novel Coronavirus, SARS-CoV-2, Discharged from Two Hospitals in Wuhan, China ». *Critical Care* 24, n° 1 (décembre 2020).
- [104] Havva Kocayılğıt et al. « Characteristics and outcomes of critically ill patients with covid-19 in Sakarya, Turkey: A single center cohort study ». *Turkish Journal Of Medical Sciences* (13Novembre 2020)
- [105] Liu, Songqiao, Huanyuan Luo, Yuancheng Wang, Luis E. Cuevas, Duolao Wang, Shenghong Ju, et Yi Yang. « Clinical Characteristics and Risk Factors of Patients with Severe COVID-19 in Jiangsu Province, China: A Retrospective Multicentre Cohort Study ». *BMC Infectious Diseases* 20, n° 1 (décembre 2020).
- [106] Wang, Xue et al. « Ratios of Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Predict All-Cause Mortality in Inpatients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Retrospective Cohort Study in a Single Medical Centre ». *Epidemiology and Infection* 148 (2020).
- [107] Du, Rong-Hui, Li-Min Liu, Wen Yin, Wen Wang, Lu-Lu Guan, Ming-Li Yuan, Yu-Lei Li, et al. « Hospitalization and Critical Care of 109 Decedents with COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China ». *Annals of the American Thoracic Society* 17, n° 7 (juillet 2020): 839-46.
- [108] « Le point sur l'épidémie au Maroc: les courbes continuent de baisser! | FOOD Magazine ». Consulté le 27 décembre 2020. <https://www.foodmagazine.ma/?p=3111>.
- [109] Bastug, Aliye, Hurrem Bodur, Serpil Erdogan, Derya Gokcinar, Sumeyye Kazancioglu, Behiye Deniz Kosovali, Bahadır Orkun Ozbay, et al. « Clinical and Laboratory Features of COVID-19: Predictors of Severe Prognosis ». *International Immunopharmacology* 88 (novembre 2020): 106950.
- [110] Khinda, Jaskaran, Naveed Z et al « Association between Markers of Immune Response at Hospital Admission and COVID-19 Disease Severity and Mortality: A Meta-Analysis and Meta-Regression ». *Journal of Medical Virology* n/a, n° n/a. Consulté le 11 décembre 2020.
- [111] Ortolan, Augusta, Mariagrazia Lorenzin, Mara Felicetti, Andrea Doria, et Roberta Ramonda. « Does Gender Influence Clinical Expression and Disease Outcomes in COVID-19? A Systematic Review and Meta-Analysis ». *International Journal of Infectious Diseases* 99 (octobre 2020): 496-50.
- [112] Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. « Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study ». *Lancet (London, England)* 395, n° 10229 (2020): 1054-62.
- [113] Zhao, Kaochang et al. « Clinical features in 52 patients with COVID-19 who have increased leukocyte count: a retrospective analysis ». *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 10 juillet 2020, 1-9.

- [114] Liu, Xiaoqing, Run Zhang, et Guangsheng He. « Hematological Findings in Coronavirus Disease 2019: Indications of Progression of Disease ». *Annals of Hematology* 99, n° 7 (juillet 2020): 1421-2
- [115] Liu, Wenzhong, et Hualan Li. « COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism »
- [116] Tan, Li, Qi Wang et al. « Lymphopenia Predicts Disease Severity of COVID-19: A Descriptive and Predictive Study ». *Signal Transduction and Targeted Therapy* 5, n° 1 (décembre 2020).
- [117] Du, Rong-Hui et al. « Predictors of mortality for patients with COVID-19 pneumonia caused by SARS-CoV-2: a prospective cohort study ». *The European Respiratory Journal* 55, n° 5 (7 mai 2020).
- [118] Mahase, Elisabeth. « Covid-19: Pfizer and BioNTech Submit Vaccine for US Authorisation ». *BMJ*, 20 novembre 2020, m4552.
- [119] Hosangadi, Divya. « Vaccines in Development to Target COVID-19 Disease ». Johns Hopkins Center for Health Security, 24 aout 2020.
- [120] Guan, Wei-jie et al. « Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China ». *The New England Journal of Medicine*, 28 février 2020.
- [121] Katarzyna Pancera et al «The SARS-CoV-2 ORF10 is not essential in vitro or in vivo in humans ». *PLOS Pathogens*, 9 décembre 2020.
- [122] Abdelrahman, Zeinab, Mengyuan Li, et Xiaosheng Wang. « Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses ». *Frontiers in Immunology* 11 (11 septembre 2020).
- [123] Rehman, Saif ur, Laiba Shafique, Awais Ihsan, et Qingyou Liu. « Evolutionary Trajectory for the Emergence of Novel Coronavirus SARS-CoV-2 ». *Pathogens* 9, n° 3 (23 mars 2020): 240.
- [124] Gao, Shan, Fang Jiang, Wei Jin, Yuan Shi, Leilei Yang, Yanqiong Xia, Linyan Jia, et al. « Risk factors influencing the prognosis of elderly patients infected with COVID-19: a clinical retrospective study in Wuhan, China ». *Aging (Albany NY)* 12, n° 13 (11 juillet 2020): 12504-16.
- [125] Li Yang et al « COVID-19 : immunopathology and its implications for therapy ». *Nature Reviews. Immunology*, 9 avril 2020, 1-2
- [126] Abate, Biruk Beletew, Ayelign Mengesha Kassie, Mesfin Wudu Kassaw, Teshome Gebremeskel Aragie, et Setamlak Adane Masresha. « Sex Difference in Coronavirus Disease (COVID-19) : A Systematic Review and Meta-Analysis ». *BMJ Open* 10, n° 10 (octobre 2020) : e040129

ملخص: كوفيد 19 هو مرض تنفسي ناتج عن فيروس كورونا جديد، يُسمى فيروس كورونا 2 المسبب لمتلازمة الالتهاب الرئوي الوخيم (SARS-CoV-2) تم اكتشافه في ديسمبر 2019 بمدينة ووهان بالصين ثم انتشر بسرعة في جميع أنحاء العالم. ينتقل المرض بشكل

أساسي من شخص إلى شخص أو عن طريق القطرات الصغيرة التنفسية التي يفرزها الشخص المصاب. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للفيروس أن يؤدي إلى تغيرات على مستوى المؤشرات الدموية مما يؤدي إلى حدوث خلل في بيانات تعداد الدم لدى المصابين. كان الهدف من هذه الدراسة هو تحديد المؤشرات المخبرية الدموية لحالات مرضى كوفيد 19 الشديدة وغير الشديدة وكشف بعض العوامل الديموغرافية المرتبطة بخطورة هذا المرض. تم إجراء بحث من خلال قواعد البيانات ل 41 دراسة للمصابين بكوفيد-19. وذلك من أجل تحليل نتائج بيانات تعداد الدم للمصابين. تشير نتائج هذه الدراسة على أن تقدم في السن والجنس الذكري أكثر عرضة للخطر وللوفاة بفيروس كورونا. كما تميزت نتائج المرضى في حالة المرض الشديد بانخفاض عدد الخلايا للمفاوية، الصفائح الدموية، ونسبة الخضاب الدموي وارتفاع عدد كريات البيضاء وعدد العدلات مقارنة بالحالات غير الشديدة. إن تحديد هذه المؤشرات قد تساعد على التنبؤ بالحالات الشديدة لمرضى كوفيد-19 مما يسمح لهم بتلقي العلاج العاجل وربما تقليل من معدل الوفيات.

الكلمات المفتاحية: كوفيد-19، فيروس SARS-CoV-2، المؤشرات الدموية

ABSTRACT: COVID-19 is a respiratory disease that is caused by a novel coronavirus, named Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), detected in December 2019 in Wuhan, China and has spread rapidly across the world. Respiratory droplets and human-to-human contact are the main routes of transmission of this virus. The most common symptoms of COVID-19 are fever, fatigue and dry cough. Some patients can develop lung complications. In addition, infection with SARS-CoV-2 can attack certain hematologic parameters resulting in abnormalities of the blood count in patients. The aim of this study was to identify changes in hematologic parameters at different states (severe / non-severe) in COVID-19 patients and identify some demographic factors associated with the severity of this disease. We collected from the databases 41 studies which has the blood count data of patients infected with SARS-CoV-2. The results of this study indicate that the elderly and males are more vulnerable to the coronavirus. In addition, the severe patients had lower lymphocyte, platelet and hemoglobin count, also higher neutrophil and white blood cell count. Identifying these hematologic abnormalities could be useful for the predict the prognosis of severe cases allowing patients to receive urgent treatment and possibly reduce the death rate.

Key word: COVID-19, SARS-CoV-2, Hematological parameters

Résumé : La COVID-19 est une maladie respiratoire qui est causée par un nouveau coronavirus, nommé le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS- CoV-2), détecté en décembre 2019 à Wuhan, en Chine et s'est propagé rapidement à travers le monde. Les gouttelettes respiratoires et les contacts interhumains sont les principales voies de transmission de ce virus. Les symptômes les plus courants du COVID-19 sont la fièvre, la fatigue, la toux sèche, et certains patients peuvent développer des complications pulmonaires. En outre, l'infection par le SARS-CoV-2 peut attaquer certains paramètres hématologiques entraînant des anomalies de l'hémogramme chez les patients. Le but de cette étude était d'identifier les changements des paramètres hématologiques à différents états (sévère/non-sévère) chez les patients COVID-19 et d'identifier certains facteurs démographiques associés à la gravité de cette maladie. Nous avons collecté à partir des bases de données 41 études avec des patients infectés par le SARS-CoV-2, dont le but d'analyser les données de l'hémogramme. Les résultats de cette étude indiquent que l'âge avancé et le sexe masculin sont plus vulnérables au coronavirus. De plus, cette analyse montre que les patients atteints sévères avaient une lymphopénie, thrombocytopénie, un faible taux d'hémoglobine, neutrophile et leucopénie. L'identification de ces anomalies hématologiques pourraient être utiles pour prédire le pronostic des cas graves de patients permettant de recevoir un traitement urgent et éventuellement de réduire le taux de mortalité.

Mots clés : COVID-19, SARS-CoV-2, Paramètres hématologiques