



ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⴰⵎⴰⵔⵉⵜ ⴰⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⴰⵎⴰⵎⴰⵏ ⴰⵏ ⴰⵎⴰⵔⵉⵏⴰⵏ  
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Année 2021

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⴰⵎⴰⵔⵉⵏⴰⵏ ⴰⵏ ⴰⵎⴰⵔⵉⵏⴰⵏ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N° 094/21

## PROFIL DE L'HÉMOGRAMME CHEZ LES PATIENTS COVID-19 POSITIFS

Expérience du Service d'Hématologie de L'Hôpital Militaire  
Moulay Ismail de Meknès

( à propos de 257 cas )

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 03/03/2021

PAR

Mme. MOUSSAOUI Hind

Née le 22 Novembre 1995 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

COVID-19 – Hémogramme – Anomalies

JURY

M. LOUZI LHOUSSAIN .....	PRESIDENT
Professeur de Microbiologie	
M. LAHMADI KHALID.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Immunologie	
M. ER-RAMI MOHAMMED.....	} JUGES
Professeur de Parasitologie - Mycologie	
M. ZINEBI ALI .....	
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. SBITI MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de Microbiologie - Virologie	
M. EL HOUCINE MALKI.....	MEMBRE ASSOCIE
Médecin biologiste	

# PLAN

<b>INTRODUCTION</b>	<b>8</b>
<b>MATERIEL ET METHODES :</b>	<b>11</b>
I. Type, lieu et période de l'étude	12
II. Population de l'étude	12
III. Critères d'inclusion	12
IV. Critères de non inclusion	12
V. Méthodologie	13
1.Phase pré analytique	13
2.Examens du laboratoire	13
a. Hémogramme	13
b. PCR en temps réel	15
<b>RESULTATS :</b>	<b>24</b>
<b>DISCUSSION</b>	<b>35</b>
A. Généralités	36
Virus SARS-CoV-2:	36
1. Classification.....	36
2. Structure, organisation et variation génomique du SARS-CoV-2	37
a. Structure.....	37
b. Organisation génomique.....	37
3. Mode de transmission du SARS-CoV-2.....	39
4. Cycle de réplication du SARS-CoV-2	39
5. Cellules cibles de l'infection	40
6. Tests de détection du virus et de l'immunité.....	41
7. Signes cliniques	43
8. Signes biologiques	45
9. Signes radiologiques.....	54
B. Discussion de nos résultats :	56

CONCLUSION .....	68
RESUMES .....	70
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	74

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Analyseur d'hématologie automatisé différentiel complet Sysmex XT 2000i

Figure 2 : Les étapes de l'extraction manuelle de l'ARN viral.

Figure 3 : Automate, Molarray d'extraction des acides nucléiques.

Figure 4 : Automate, Big Fish d'extraction des acides nucléiques.

Figure 5 : Automate, Bioer d'extraction des acides nucléiques.

Figure 6 : Principe de la Rt-PCR.

Figure 7 : Système d'amplification PCR en temps réel CFX96.

Figure 8 : Répartition des patients en fonction du sexe.

Figure 9 : Répartition des informations symptomatiques en fonction du sexe.

Figure 10 : Répartition de l'anémie en fonction du sexe.

Figure 11 : Répartition des différents types de leucocytoses en fonction du sexe.

Figure 12 : Répartition des différents types de leucopénies en fonction du sexe.

Figure 13 : Répartition des anomalies plaquettaires en fonction du sexe.

Figure 14 : Structure du SARS-CoV-2.

Figure 15 : Organisation génomique du SARS-CoV-2.

Figure 16 : Immunité adaptative à la COVID-19.

Figure 17 : TDM thoracique d'un homme de 44 ans atteint de pneumonie ordinaire à COVID-19.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Age moyen en fonction du sexe et des informations symptomatiques.

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction des anomalies des globules rouges.

Tableau 3 : Répartition des patients en fonction des anomalies des globules blancs.

Tableau 4 : Distribution des patients en fonction des différents types de leucocytoses.

Tableau 5: Distribution des patients en fonction des différents types de leucopénies.

Tableau 6 : Répartition des patients en fonction des anomalies plaquettaires.

Tableau 7 : Répartition des anomalies de l'hémogramme chez les patients asymptomatiques.

Tableau 8: Répartition des anomalies de l'hémogramme chez les patients symptomatiques.

Tableau 9: Classification des sept Coronavirus humains et année de leur identification.

Tableau 10 : Anomalies biologiques observées au cours du SARS-CoV-1.

Tableau 11 : Comparaison de notre étude avec d'autres études réalisées au sujet des patients symptomatiques atteints de lymphopénie.

Tableau 12: Comparaison de notre étude avec d'autres études réalisées au sujet des patients symptomatiques atteints de thrombopénie.

Tableau 13: Comparaison des anomalies de l'hémogramme entre notre série et d'autres études .

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ACE2</b>	: Angiotensin-converting enzyme 2
<b>ADN</b>	: Acide désoxyribonucléique
<b>ALAT</b>	: Alanine aminotransférase
<b>ARN</b>	: Acide ribonucléique
<b>ASAT</b>	: Aspartate aminotransférase
<b>BPCO</b>	: Bronchopneumopathie chronique obstructive
<b>CD4</b>	: Cluster of différenciation 4
<b>CD8</b>	: Cluster of différenciation 8
<b>CIVD</b>	: Coagulation intravasculaire disséminée
<b>CRP</b>	: Protéine C réactive
<b>E</b>	: Enveloppe
<b>EDTA</b>	: Acide éthylène diamine tétra acétique
<b>GM- CSF</b>	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<b>H COV</b>	: Coronavirus humain
<b>HTA</b>	: Hypertension artérielle
<b>HR</b>	: Heptad repeat
<b>Ig</b>	: Immunoglobuline.
<b>IL</b>	: Interleukine
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase
<b>LBA</b>	: Lavage broncho alvéolaire
<b>M</b>	: Membrane
<b>MERS</b>	: Middle east respiratory syndrome
<b>N</b>	: Nucléoprotéine
<b>ORF</b>	: Open Reading Frame

<b>TP</b>	: Temps de prothrombine
<b>RdRp</b>	: RNA-dependent RNA polymerase
<b>Rt-PCR</b>	: Reverse transcription - Polymerase Chain Reaction.
<b>S</b>	: Surface
<b>SARS</b>	: Severe acute respiratory syndrome
<b>SDRA</b>	: Syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>TNF</b>	: Tumor necrosis factors
<b>TPO</b>	: Thyroperoxydase

# INTRODUCTION

En décembre 2019, un nouveau coronavirus était identifié dans la ville de Wuhan, province de Hubei en Chine, chez des patients qui présentaient des pneumopathies sévères inexpliquées [1]. En février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) attribua le nom de Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pour désigner la maladie causée par ce virus, initialement appelé nCoV-2019, puis le Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) par le comité international de taxonomie des virus [2].

L'épidémie a rapidement évolué, affectant d'autres parties de la Chine puis l'extérieur du pays. Les premiers cas étaient principalement liés aux voyageurs en provenance de Chine et ceux qui ont eu des contacts avec des voyageurs en provenance de ce pays . Ainsi, de nouveaux cas ont été détectés dans plusieurs pays d'Asie, mais aussi en Australie, en Europe, en Amérique du Nord et en Afrique. Au Maroc, jusqu'au 06 janvier 2021, 447.081 cas sont isolés avec 418.744 guérisons et 7.618 décès.

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

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

L'infection par coronavirus 2019 peut se présenter par plusieurs manifestations cliniques et biologiques , sur la base desquelles , le diagnostic de cette maladie devrait être évoqué. En plus des signes cliniques, les modifications biologiques et notamment hématologiques sont importantes à considérer pour une présomption de la COVID-19.

L'objectif de notre étude était d'évaluer les différentes modifications de l'hémogramme observées au cours de l'infection par le SARS-CoV-2 .

Objectif général :

- Etudier les données épidémiologiques des patients infectés par le SARS-CoV-2 .
- Décrire les anomalies de l'hémogramme et leur fréquence chez les patients infectés par ce virus.

# MATERIEL

# ET METHODES

## **I. Type, lieu et période de l'étude :**

Il s'agissait d'une étude prospective et descriptive qui s'est déroulée au laboratoire d'hématologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès (HMMI) sur une période de 06 mois allant du 01 Avril 2020 au 30 Septembre 2020.

## **II. Population de l'étude :**

L'étude a concerné des patients ayant consulté à l'HMMI de Meknès pour suspicion de la COVID-19 . Ils étaient majoritairement des militaires soit en activité ou en retraite ainsi que leurs familles. Des civils ont été aussi admis pour suspicion de cette maladie.

## **III. Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans notre étude, les patients pour qui le diagnostic de la COVID-19 a été retenu par un diagnostic Reverse transcription – Polymerase Chain Reaction (Rt-PCR) positif et pour qui un hémogramme a été réalisé à l'admission.

## **IV. Critères de non inclusion :**

N'ont pas été inclus dans notre étude les patients avec des signes cliniques et/ou radiologiques en faveur de la COVID-19 , mais avec une Rt-PCR négative .

## V. Méthodologie :

### 1) Phase pré-analytique :

#### a) Prélèvement :

Il a été réalisé par écouvillonnage naso-pharyngé, parfois aussi par écouvillonnage oro-pharyngé. L'écouvillon a été ensuite introduit dans un milieu de transport virologique.

#### b) Acheminement :

Le clinicien informe le laboratoire de la suspicion d'infection COVID-19. Les échantillons respiratoires étaient adressés au laboratoire par un transporteur en utilisant un conditionnement de catégorie B (norme UN 3373)/triple emballage

(Tube - contenant rigide à visser - Biotainer rigide UN 3373). Ne pas utiliser de pneumatique.

### 2) Examens du laboratoire :

#### a. Hémogramme :

L'hémogramme était réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant de type EDTA. Il n'était pas nécessaire d'être à jeun pour cet examen qui s'est réalisé cependant de préférence à distance d'une ingestion de corps gras.

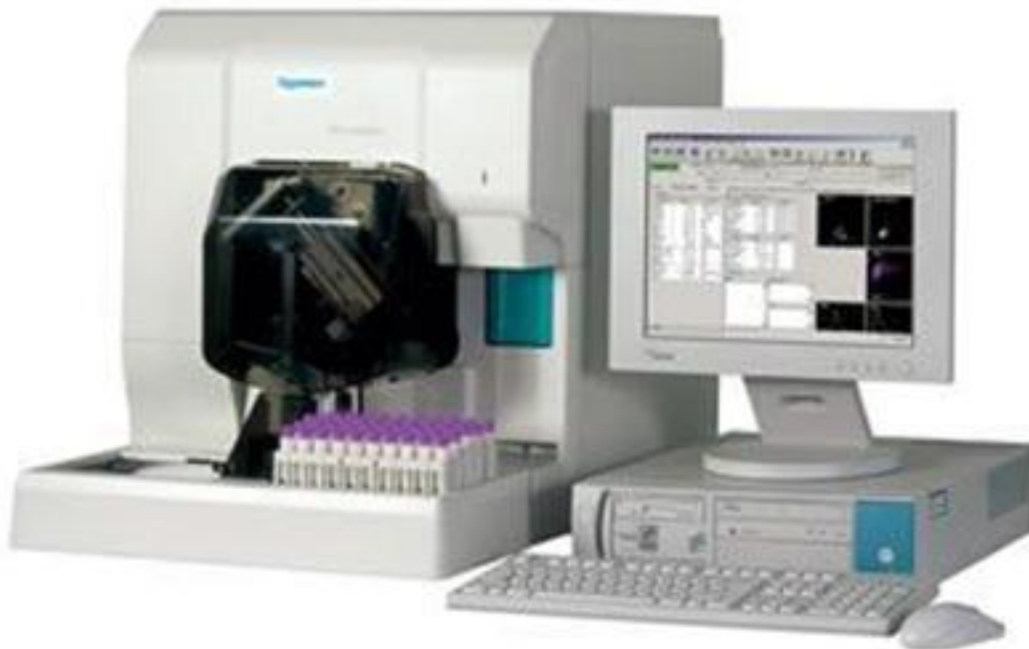
Dans notre cadre, L'automate d'hématologie utilisé était de type Sysmex XT-2000i (figure1) :

#### • Principe :

Le Sysmex XT-2000i utilise à la fois la variation d'impédance, plus précise pour les hématies et la cytométrie de flux, plus précise pour les leucocytes, et en fonction de l'espèce, la variation d'impédance ou la cytométrie pour les plaquettes en fonction de leurs caractéristiques spécifiques.

L'analyseur d'hématologie, Sysmex XT-2000i utilise une technologie de fluoro-cytométrie en flux. Cette technologie analyse non seulement la teneur en ARN/ADN, mais aussi la taille des cellules et leur structure interne en vue de délivrer des résultats précis. Le marquage spécifique au fluorochrome permet de réduire les vitesses d'analyse et le temps d'exécution.

Le Sysmex XT-2000i combine l'analyse quantitative et qualitative des réticulocytes et délivre ainsi une image globale du statut érythropoïétique. Il propose en option une numération quantitative précise des granulocytes immatures au lieu d'un simple système d'alarmes. Grâce à sa focalisation hydrodynamique, il garantit la qualité des paramètres globule rouge et plaquette.



**Figure1 : Analyseur d'hématologie automatisé différentiel complet Sysmex XT 2000i**

## **b. PCR en temps réel :**

- **Principe :**

La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) est une technique d'amplification d'acide nucléique qui est devenue indispensable dans de nombreux domaines de la biologie moléculaire et du diagnostic médical.

La procédure habituelle nécessite deux étapes successives : l'amplification d'un fragment d'acide nucléique d'intérêt et l'analyse du produit d'amplification par différentes méthodes dont l'électrophorèse, l'hybridation ou le séquençage du produit amplifié.

Ces dernières années, la technologie PCR a rapidement évolué, notamment la PCR quantitative en temps réel (Rt-PCR) qui s'est considérablement développée. Celle-ci permet l'amplification et la détection d'un fragment d'acide nucléique cible, en une seule étape, limitant les risques de contamination entre les différents prélèvements tout en permettant un gain de temps considérable . Cette technique est donc très utile pour des applications diagnostiques, certains résultats pouvant être obtenus en moins d'une heure.

Le diagnostic d'infection au SARS-CoV-2 repose sur une recherche directe qualitative du génome viral par la technique de Rt-PCR . L'extraction de l'ARN à partir du prélèvement respiratoire précède l'étape de Rt-PCR :

- **Extraction :**

## **1. Extraction manuelle :**

L'extraction manuelle de l'ARN viral a été rarement utilisée. Elle a été faite par le kit d'extraction et de purification QIAGEN dont le principe est le suivant (figure 2) :

a. La lyse des particules de virus contenues dans l'échantillon :

Les échantillons sont lysés dans des conditions dénaturantes à température élevée. La lyse est effectuée en présence de la protéase QIAGEN (QP) et du tampon de lyse (AL), qui assurent ensemble la désactivation des ARNases.

b. La liaison des acides nucléiques viraux du lysat à la membrane d'une colonne QIAamp MinElute :

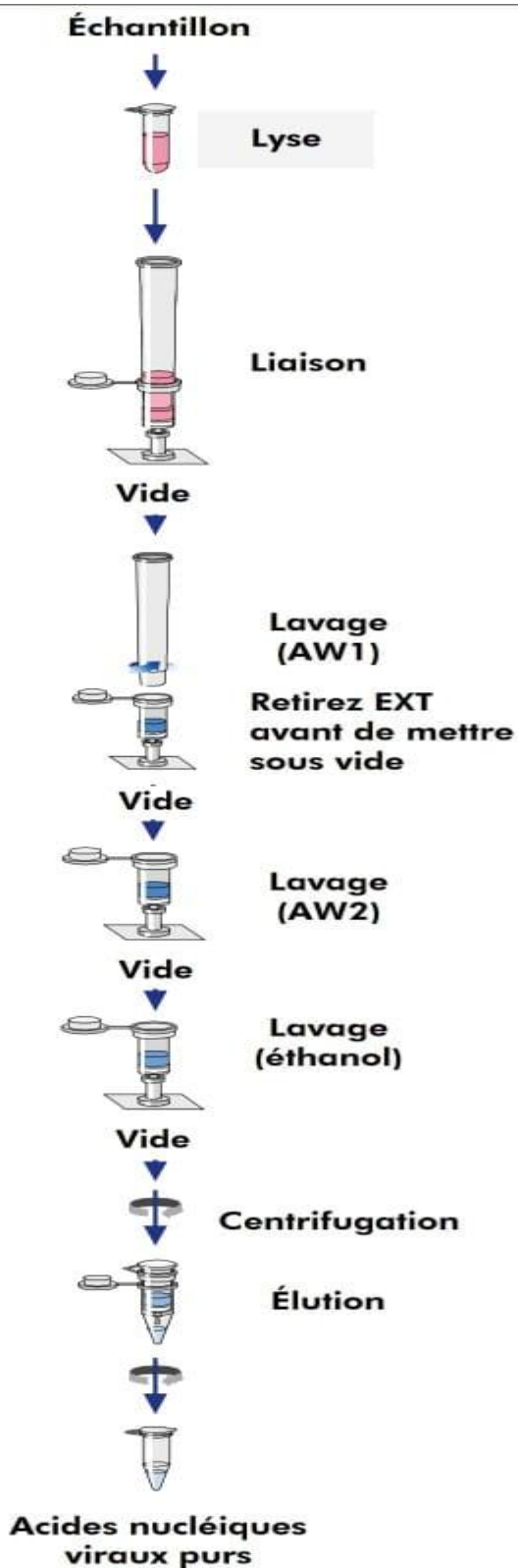
Afin d'optimiser la fixation de l'ADN et de l'ARN viral à la membrane de colonne QIAamp MinElute, de l'éthanol est d'abord ajouté aux lysats. Chaque lysat est ensuite appliqué à une colonne QIAamp MinElute, et les acides nucléiques viraux sont adsorbés sur la membrane de silice à mesure que le lysat traverse celle-ci sous l'effet du vide.

c. Le lavage de la membrane :

Lorsque les acides nucléiques viraux liés à la membrane de la colonne QIAamp MinElute, les contaminants sont éliminés efficacement à l'aide, dans un premier temps, du tampon de lavage 1 (AW1), puis du tampon de lavage 2 (AW2), et enfin d'éthanol.

d. L'élution des acides nucléiques viraux de la membrane :

Les acides nucléiques viraux étaient élués à partir de la membrane de la colonne QIAamp MinElute avec le tampon d'élution (AVE). Les colonnes QIAamp MinElute acceptent des volumes d'élution de 20 ou 60 µL.



**Figure 2: Les étapes de l'extraction manuelle de l'ARN viral**

## **2. Extraction automatisée :**

L'extraction de l'ARN viral a été faite quasi exclusivement par des techniques automatisées. Trois automates ont été dédiés :



**Figure3 : Automate, Molaray d'extraction des acides nucléiques.**



**Figure4 : Automate, Big Fish d'extraction des acides nucléiques.**



**Figure 5 : Automate, Bioer d'extraction des acides nucléiques.**

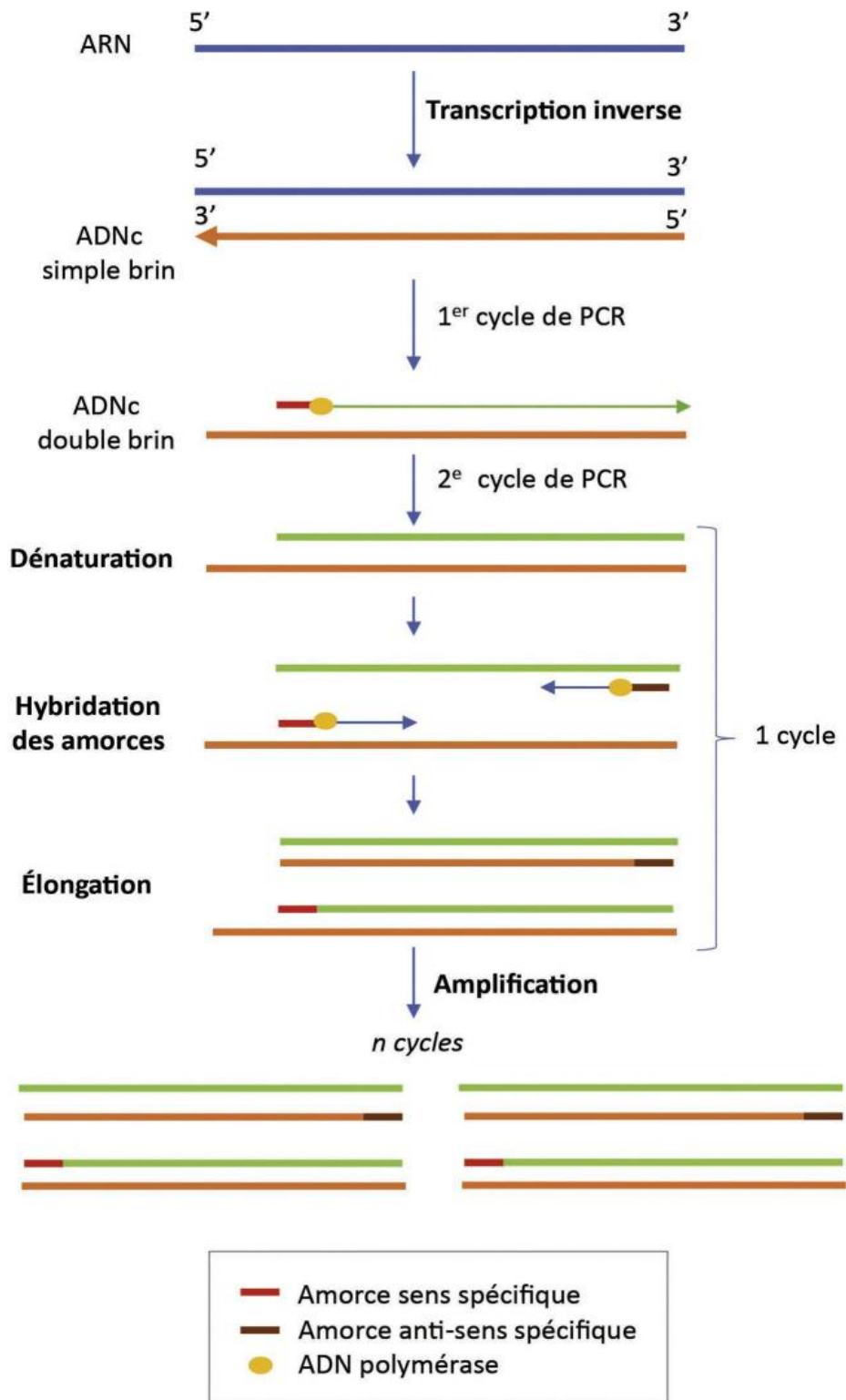
- **Amplification : PCR en temps réel**

Afin d'amplifier une séquence d'acide ribonucléique (ARN), une étape de transcription inverse de l'ARN en acide désoxyribonucléique (ADN) complémentaire est préalablement nécessaire à la PCR. La PCR permet ensuite d'amplifier la séquence spécifique d'ADN complémentaire selon les trois principales étapes (dénaturation, hybridation, élongation) en  $2^n$  copies ( $n$  = nombre de cycles)

(figure 6) .

La Rt-PCR fait appel à l'utilisation de sondes fluorescentes qui subissent une réorganisation conformationnelle lorsqu'elles se lient à leur cible et émettent une fluorescence dont l'intensité est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons. La Rt-PCR se caractérise aussi par sa grande sélectivité qui permet de détecter la présence d'acide nucléique cible à partir d'un échantillon contenant d'autres molécules d'ADN (cellules hôtes, contaminants).

Différentes méthodes de détection des amplicons sont possibles : soit non spécifiques, comme le SYBR Green (BioRad) ; soit spécifiques, telles les sondes TaqMan (BioRad), Molecular Beacons ou FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer) .



**Figure 6 : Principe de la Rt-PCR .**

Le système d'amplification PCR en temps réel utilisé dans notre service était le CFX96 qui comprend deux composants ( figure 7 ) :

- Module de réaction optique. Ce module inclut un système optique destiné à recueillir les données de fluorescence et un bloc du thermocycleur.
- Base du thermocycleur C1000™. Cette base comprend une interface utilisateur qui permet de commander le système lorsqu'il fonctionne en mode autonome et un interrupteur d'alimentation ainsi que des ports (situés sur le panneau arrière) permettant de le connecter à un ordinateur.



**Figure 7 : Système d'amplification PCR en temps réel CFX96 ( BioRad )**

Dans notre cadre les kits utilisés dans l'amplification : GeneFinder® et Sansure®.

### 1. Sansure® :

#### • Principe :

En appliquant la technologie PCR quantitative de fluorescence en temps réel .  
Ce test cible la région Open Reading Frame (ORF) 1 ab et le gène codant la protéine N, pour réaliser la détection de l'ARN échantillon par des changements de signal

fluorescents. Le système de détection par PCR utilise le contrôle interne positif, qui surveille la présence d'inhibiteurs de PCR dans les échantillons de test en détectant si le signal de contrôle interne est normal. Pour éviter un faux résultat négatif.

- Spécificité :

Pour le kit de diagnostic d'acide nucléique (PCR – FLUORESCENCE PROBING) du nouveau coronavirus, il n'y a pas non plus de réaction croisée avec d'autres virus.

- Limite de détection :

La limite de détection de ce kit était de 200 copies / ml.

- Précision :

Le coefficient de variation (CV %) de la valeur ct de la précision intra-série est  $\leq 5\%$

## 2. GeneFinder®

- Principe :

GeneFinder COVID-19 Plus RealAmp Kit, était utilisé pour la détection du virus COVID-19 par Rt-PCR à partir d'ARN extrait d'échantillons respiratoires. En amplifiant les gènes RdRp, E et N.

- Limitation de la procédure :

Ce produit n'est utilisé qu'avec de l'ARN extrait des échantillons biologiques humains suivant : liquide du lavage alvéolaire, écouvillon de gorge, expectorations.

Un résultat négatif n'exclut pas la possibilité d'infection, car les résultats dépendent du prélèvement d'échantillons approprié et absence d'inhibiteurs de la PCR. La présence d'inhibiteurs de la PCR peut entraîner un résultat non valide avec ce produit.

# RESULTATS

## I. Données socio-démographiques :

Au total 257 patients ont été retenus dans notre étude

### a. Age :

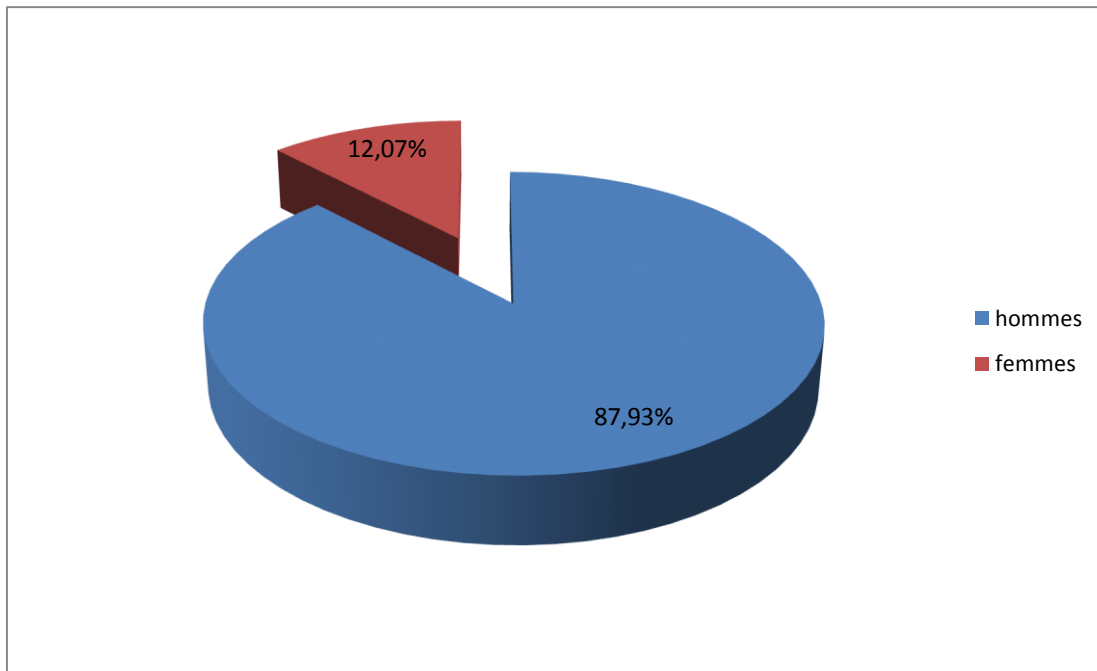
- L'âge moyen des cas atteints de COVID-19 dans notre série était de 33.9 ans avec des extrêmes allant de 6 mois à 87 ans.
- L'âge moyen des patients de sexe masculin atteints de COVID-19 était de 33.9 ans avec des extrêmes allant de 1 an à 87 ans.
- Pour les cas de sexe féminins atteints de COVID-19, l'âge moyen était de 46,9 avec des extrêmes allant de 6 mois à 83 ans.
- Pour les cas symptomatiques, tout sexe confondu, l'âge moyen était de 36.14.
- Pour les cas asymptomatiques, tout sexe confondu, l'âge moyen était de 31.97

**Tableau1 : Age moyen en fonction du sexe et des informations symptomatiques**

	Hommes	Femmes	Symptomatiques	Asymptomatiques
Effectif	226	31	66	133
Age moyen	33.9	46.9	36.14	31.97

**b. Sexe :**

Le sex-ratio était de 7.29 ( 226 cas étaient de sexe masculin et 31 de sexe féminin ).



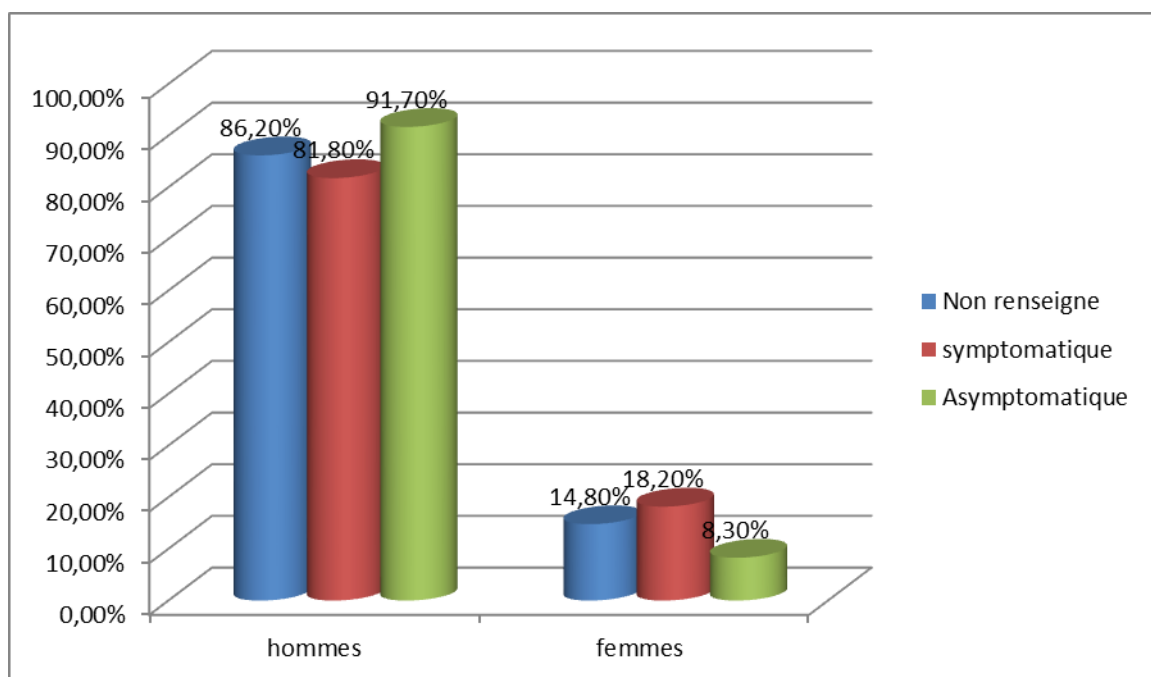
**Figure 8 : Répartition des patients en fonction du sexe**

**✓ Hommes :**

Sur les 226 patients, les données sur la symptomatologie étaient disponibles uniquement pour 176 cas, parmi eux 54 étaient symptomatiques et 122 asymptomatiques.

**✓ Femmes :**

Pour les 31 cas de sexe féminin, 12 cas étaient symptomatiques et 11 asymptomatiques.



**Figure 9 : Répartition des informations symptomatiques en fonction du sexe**

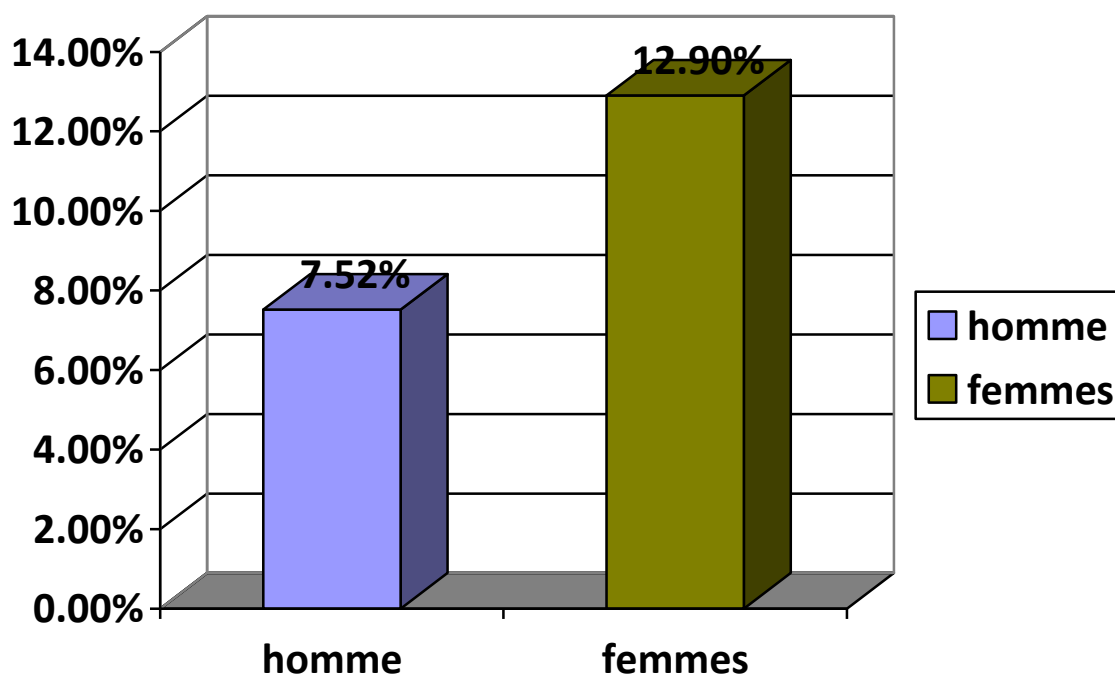
## II. Résultats de l'hémogramme :

### a. Anomalies des globules rouges :

**Tableau 2 : Répartition des patients en fonction des anomalies des globules rouges**

Anémie	Effectifs	Pourcentage
Présente	21	8.17%
Absente	236	91.83%
Total	257	100%

- Le pourcentage de l'anémie chez nos patients s'est élevé à 8.17%, tandis que 91.83% des cas n'ont présenté aucune anomalie des globules rouges



**Figure 10 : Répartition de l'anémie en fonction du sexe**

- L'anémie a été observée chez 12.9% des femmes, contre 7.52% chez les hommes

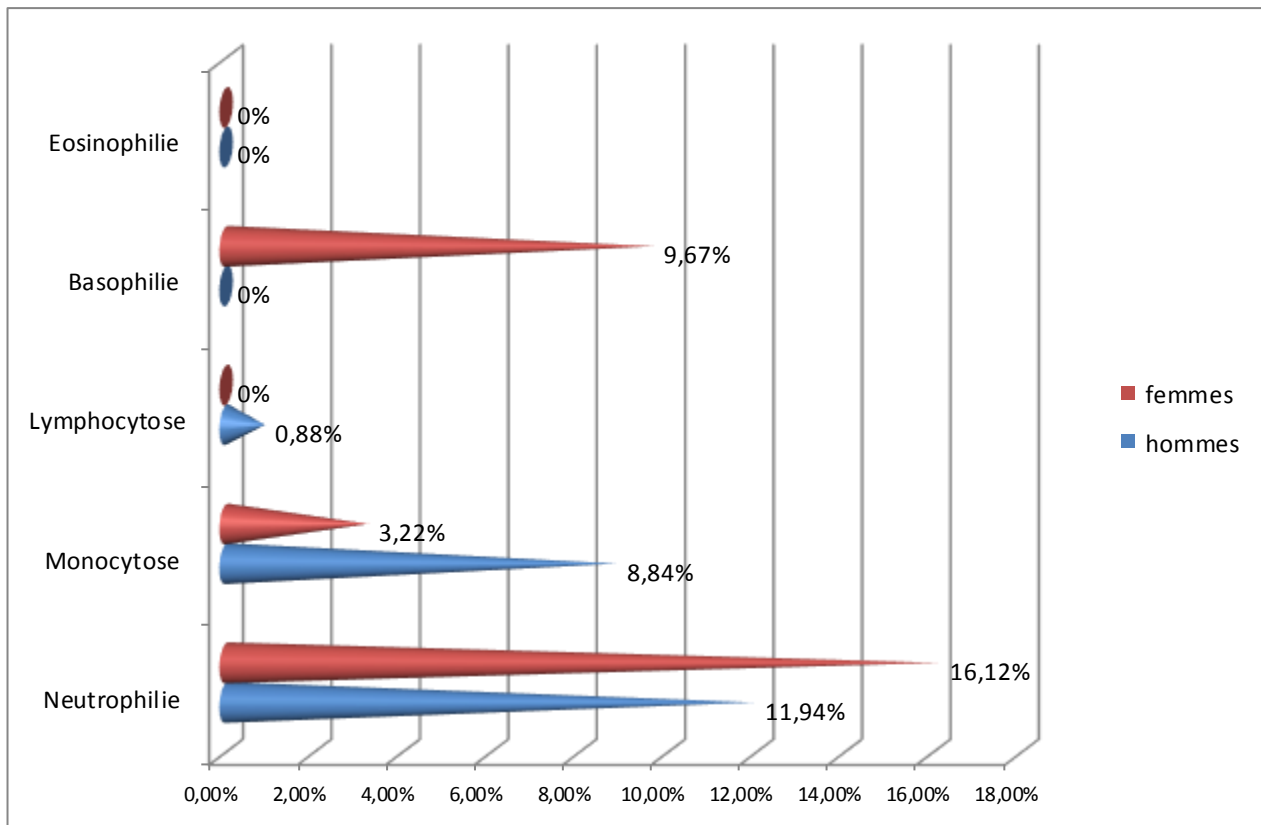
**b. Anomalies des globules blancs****Tableau3 : Répartition des patients en fonction des anomalies des globules blancs**

	Effectif	Pourcentage
Normal ( sans anomalies )	215	83.65%
Hyperleucocytose	22	8.56%
Leucopénie	20	7.79%
Total	257	100%

**b-1- Hyperleucocytose****Tableau4 : Distribution des patients en fonction des différents types de leucocytoses:**

Leucocytose	Effectif	Pourcentage
Neutrophilie	32	12.45%
Monocytose	21	8.17%
Lymphocytose	2	0.87%
Basophilie	3	1.17%
Eosinophilie	0	0%
Normal	199	77.43%
Total	257	100%

- Chez les patients avec une leucocytose, 32 ont présenté une neutrophilie, 21 une monocytose, 2 une lymphocytose et 3 une basophilie. La neutrophilie était l'anomalie la plus fréquente chez nos patients.



**Figure 11 : Répartition des différents types de leucocytoses en fonction du sexe**

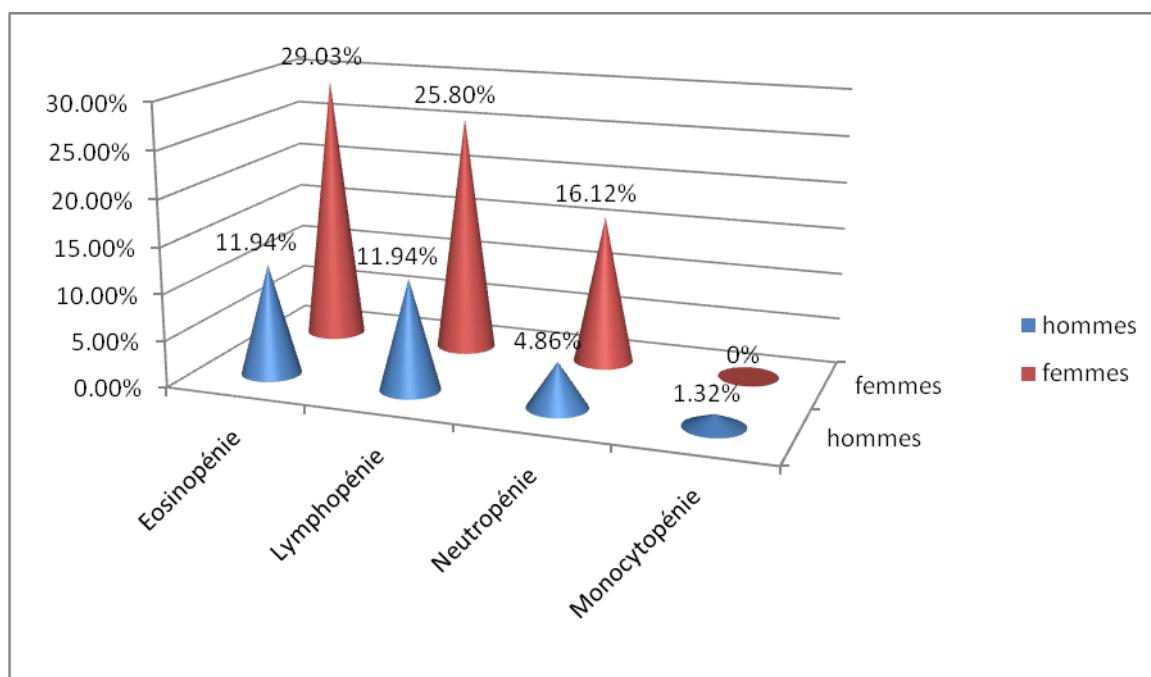
- Chez les 2 sexes, les résultats de la leucocytose variaient de la façon suivante :
  - Chez les femmes, l’anomalie la plus fréquente était la neutrophilie avec 16,12 % , suivi de la basophilie (9.67%), ensuite la Monocytose (3.22%) .
  - Du côté des hommes, la neutrophilie était la plus fréquente avec 11,94%, suivie de la monocytose avec 8.84%.

**b-2- La leucopénie :**

**Tableau5: Distribution des patients en fonction des différents types de leucopénies:**

Leucopénie	Effectif	Pourcentage
Eosinopénie	36	14.01%
Lymphopénie	35	13.62%
Neutropénie	16	6.23%
Monocytopénie	3	1.17%
Normal	167	64.97%
Total	257	100%

- Pour les patients présentant une leucopénie ; l'éosinopénie était l'anomalie la plus constatée avec un taux de 14.01%, ensuite la lymphopénie avec 13.62%.



**Figure 12 : Répartition des différents types de leucopénies en fonction du sexe**

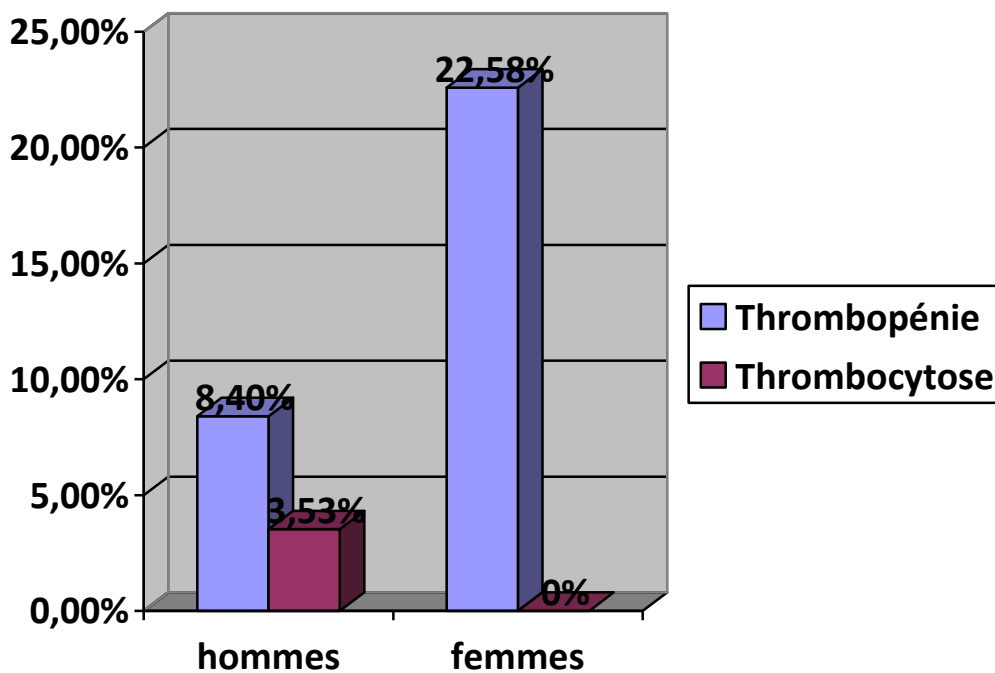
- Chez les femmes la fréquence de l'éosinopénie était supérieure à celle de la lymphopénie ; 29.03% respectivement 25,80%.
- Pour les hommes, les 2 anomalies étaient de même fréquence.

**c- Anomalies des plaquettes :**

**Tableau 6 : Répartition des patients en fonction des anomalies plaquettaires**

Anomalie	Effectif	Pourcentage
Thrombopénie	26	10.12%
Thrombocytose	8	3.1%
Normal	223	86.78%
Total	257	100%

- la thrombopénie était plus fréquente que la thrombocytose chez l'effectif total, avec des fréquences de 10.12%, et 3.1% respectivement.



**Figure 13 : Répartition des anomalies plaquettaires en fonction du sexe**

**d- Résultats de toutes les anomalies de l'hémogramme chez les symptomatiques et les asymptomatiques :**

- L'anomalie la plus importante chez les cas symptomatiques était l'éosinopénie (24,24%) , tandis que la monocytose était la plus fréquente chez les asymptomatiques (10,52%) .

**TABLEAU 7 : Répartition des anomalies de l'hémogramme chez les patients asymptomatiques**

Anomalie	Effectif	Pourcentage
Anémie	4	3%
Thrombopénie	8	6.01%
Thrombocytose	2	1.50%
Hyperleucocytose	12	9.02%
Leucopénie	10	7.51%
Neutrophilie	9	6.76%
Neutropénie	8	6.01%
Lymphopénie	12	9.02%
Eosinopénie	13	9.77%
Eosinophilie	0	0%
Monocytose	14	10.52%
Monocytopénie	1	0.75%
Basophilie	0	0%

**TABLEAU 8 : Répartition des anomalies de l'hémogramme chez les patients symptomatiques**

Anomalie	Effectif	Pourcentage
Anémie	9	13.63%
Thrombopénie	13	19.69%
Thrombocytose	5	7.57%
Hyperleucocytose	10	15.15%
Leucopénie	7	10.60%
Neutrophilie	14	21.21%
Neutropénie	6	9.09%
Lymphopénie	14	21.21%
Eosinopénie	16	24.24%
Eosinophilie	0	0%
Monocytose	5	7.57%
Monocytopénie	1	1.51%
Basophilie	0	0%

# DISCUSSION

## **A. Généralités (revue de littérature) :**

### **virus SARS-CoV-2 :**

#### **1. Classification**

Les coronavirus appartiennent à la famille des Coronaviridae, qui comprend deux sous-familles, les Coronavirinae et les Torovirinae. Les Coronavirinae sont divisés en quatre genres, appelés Alpha-, Beta-, Gamma- et Deltacoronavirus. Le genre Betacoronavirus est lui-même subdivisé en quatre clades (A, B, C et D). Les coronavirus humains (HCoV) appartiennent aux Alpha- et aux Betacoronavirus ( tableau 9 ) [4-5]

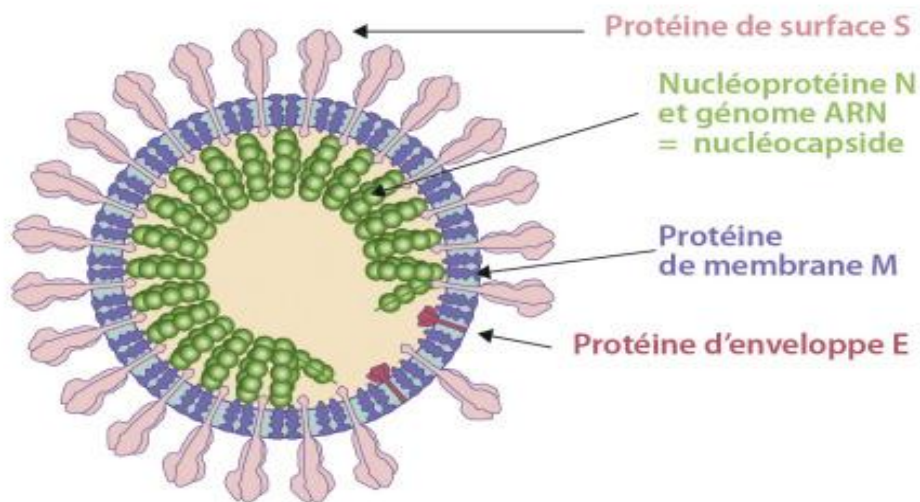
**Tableau 9 . Classification des sept Coronavirus humains et année de leur identification**

<i>Alphacoronavirus</i>	<i>Betacoronavirus</i>	
HCoV-229E (1966)	Clade A	HCoV-OC43 (1967) HCoV-HKU1 (2005)
HCoV-NL63 (2004)	Clade B	Sars-CoV (2003) Sars-CoV-2 (2019)
	Clade C	Mers-CoV (2012)

## 2. Structure, organisation et variation génomique du SARS-CoV-2

### a. Structure

Virus sphérique, enveloppé de 60–220 nm, comprend de l'extérieur vers l'intérieur, la glycoprotéine Spike (S) (donne l'aspect en couronne au virus en microscopie électronique), l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside elle-même, icosaédrique à symétrie cubique. Cette dernière contient une molécule de génome viral : de l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire, non segmenté et positif (29 881 paires de bases) [6]. ( figure 14 ) [4].



**Figure 14 : Structure du SARS-CoV-2.**

### b. Organisation génomique :

Le génome des coronavirus est de grande taille, environ 30 kb. Il s'agit d'une molécule d'ARN monocaténaire linéaire non segmentée, de polarité positive. Le génome comprend deux régions non codantes en 5' et en 3'. La partie codante est divisée en plusieurs sections. Les deux premiers tiers du génome sont constitués de deux grandes régions chevauchantes, ORF1a et ORF1b, codant le complexe de réplication-transcription, dont le gène RNA-dépendant RNA Polymerase (RdRp) qui code l'ARN polymérase ARN-dépendante. Le dernier tiers du génome code les

protéines de structure (S, E, M, N) et des protéines non structurales variables selon les espèces de coronavirus (figure 15 ) [7].



ORF : open Reading frame ; RdRp: gène codant l'ARN polymérase ARN-dépendante ; S, E, M, N : gènes codant les protéines de structure (S [surface], E [enveloppe], M [membrane], N [nucléoprotéine]).

**Figure 15 : Organisation génomique du SARS-CoV-2.**

Les coronavirus présentent une grande diversité génétique liée à la plasticité de leur génome. Ainsi, au cours de leur évolution, ils ont pu acquérir un certain nombre de gènes codant des protéines leur permettant d'enrichir leur potentiel d'adaptation. Cette diversité génétique est liée à plusieurs facteurs : apparition et sélection de mutations lors de la réplication du génome ARN, insertions ou délétions ayant pour conséquence une modification des régions codantes, recombinaisons facilitées par la nature discontinue de la transcription du génome. La région du génome qui subit la plus forte sélection est le gène codant la protéine de surface S qui s'attache au récepteur cellulaire et qui est l'épitope des anticorps neutralisants [5], [8]

### **3. Mode de transmission du SARS-CoV-2 :**

#### **a. Gouttelettes :**

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par l'émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes chargées de particules virales pourraient infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par contact avec une surface infectée par les muqueuses nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). Elles peuvent être projetées à plusieurs mètres de distance mais ne persistent pas dans l'air. Bien que le virus puisse survivre au moins trois heures après aérosolisation expérimentale [9], il n'existe à ce jour aucune donnée montrant la transmission par aérosols du SARS-CoV-2. En revanche, le virus peut survivre plusieurs jours sur des surfaces inertes [9].

#### **b. Autres voies de transmission :**

En dehors des prélèvements respiratoires, l'ARN viral a également été détecté dans les selles [10] et le sang des patients infectés [10-11]. Si certains virus ont pu être cultivés vivants à partir des selles [12] et que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter les entérocytes humains [13], il n'existe pas aujourd'hui de preuve définitive d'une transmission féco-orale significative. De même, malgré l'existence possible d'une virémie, la transmission intra-utérine du virus reste à démontrer à ce jour, bien que quelques cas suspects aient été rapportés [14]. Enfin l'isolement de l'ARN viral dans les urines reste à ce jour très peu décrit [11].

### **4. Cycle de réplication du SARS -CoV-2 :**

Le cycle de multiplication de SARS-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis la synthèse des macromolécules (acides nucléiques et protéines) selon trois phases : précoce-immédiate, immédiate et tardive. Ces synthèses vont permettre l'assemblage des

nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée.

Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus. Le virus s'attache spécifiquement au récepteur de la cellule sensible grâce à une interaction de haute affinité entre la **protéine S** virale et l'**ACE2** (Angiotensin-converting enzyme), récepteur cellulaire de l'hôte. En effet, la protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1 permet la liaison du virus au récepteur de la cellule hôte et la sous-unité S2 assure la fusion de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. Le clivage de la protéine S par les protéases de la cellule hôte active la fusion au niveau de deux sites en tandem, heptad repeat 1 (HR1) [15] et HR2 [16]. Ainsi, l'ARN viral est libéré dans le cytoplasme. Le complexe réplication-transcription (RTC) assure la réplication du génome, et la synthèse des protéines. Les protéines de structure s'auto-assemblent en capsomères puis en nucléocapside par intégration du génome répliqué. Formation de bourgeons, les vésicules contenant les virions fusionnent avec la membrane plasmique pour être libérées.

## 5. Cellules cibles de l'infection :

En général, les cellules épithéliales respiratoires (pneumocytes) et les cellules entériques (entérocytes) sont infectées par les CoV, provoquant des changements cytopathiques [17]. Les pneumocytes de type 2 et les cellules épithéliales bronchiques non conciliées sont les principales cibles [17- 18]. Des effets cytopathiques sur les cellules épithéliales respiratoires et l'arrêt du battement cilien des cellules ont été notés [19- 20]. Bien que l'on pense que la tempête de cytokines soit responsable de cette pathogenèse, les mécanismes pathogènes réels doivent encore être élucidés.

## 6. Tests de détection du virus et de l'immunité :

La Rt-PCR est l'étalon-or pour la détection du SARS-CoV-2 et c'est le test de laboratoire de choix pour le diagnostic des patients symptomatiques en phase aiguë [21] .

- Le diagnostic réalisé par PCR en temps réel utilise l'ARN extrait d'échantillons des voies respiratoires, comme l'écouvillon nasopharyngé / oropharyngé, l'aspiration trachéale, l'expectoration et le lavage broncho alvéolaire (LBA) [22-24] . Il est important de noter que la fiabilité des résultats des tests de laboratoire dépend, entre autres facteurs, que la collecte de matériel biologique soit effectuée à un stade infectieux permettant l'identification de l'agent pathogène (la charge virale étant généralement plus élevée la première semaine de la maladie, la Rt-PCR doit être réalisée, de préférence, entre le 3ème et le 5ème jour d'apparition des symptômes); l'échantillon biologique est de bonne qualité, qui doit être conservé avec une manipulation et un transport appropriés [25]. **Wang et coll.** ont démontré, dans une étude portant sur 1070 échantillons de 205 patients atteints de COVID-19, que la sensibilité du test était de 32%, 63%, 72% et 93% en écouvillon oropharyngé, écouvillon nasopharyngé, expectoration et LBA[12].
- La méthode sérologique est principalement adoptée pour le diagnostic rétrospectif et sa sensibilité est généralement inférieure à celle de la méthode moléculaire. Les tests sérologiques sont basés sur la détection de l'anticorps spécifique (IgA, IgM et IgG) produit contre le SARS-CoV-2 ou l'antigène du virus [25] . La sérologie peut être réalisée lorsque la disponibilité des tests moléculaires est limitée ou s'il y a au moins 14 jours après l'apparition des symptômes [24] . Moins de 50% des patients atteints de COVID-19 ont des anticorps détectables dans le sérum 7 à 10 jours après le début des

symptômes [20] . La réponse cellulaire est quasi immédiate avec l'activation des lymphocytes T CD4+, renforcée par les lymphocytes T CD8+. La production plasmocytaire d'anticorps est plus tardive, du fait de l'absence d'exposition antérieure aux antigènes du SARS-CoV-2. Les lymphocytes B vont se différencier soit en plasmocytes et produire les anticorps IgG et IgA soit en lymphocytes B mémoires. Ainsi le pic d'IgM et IgA est atteint à la quatrième semaine. Le pic d'IgG est atteint à la septième semaine. A partir du quatrième mois, la concentration d'IgG devient faible. (figure 16).

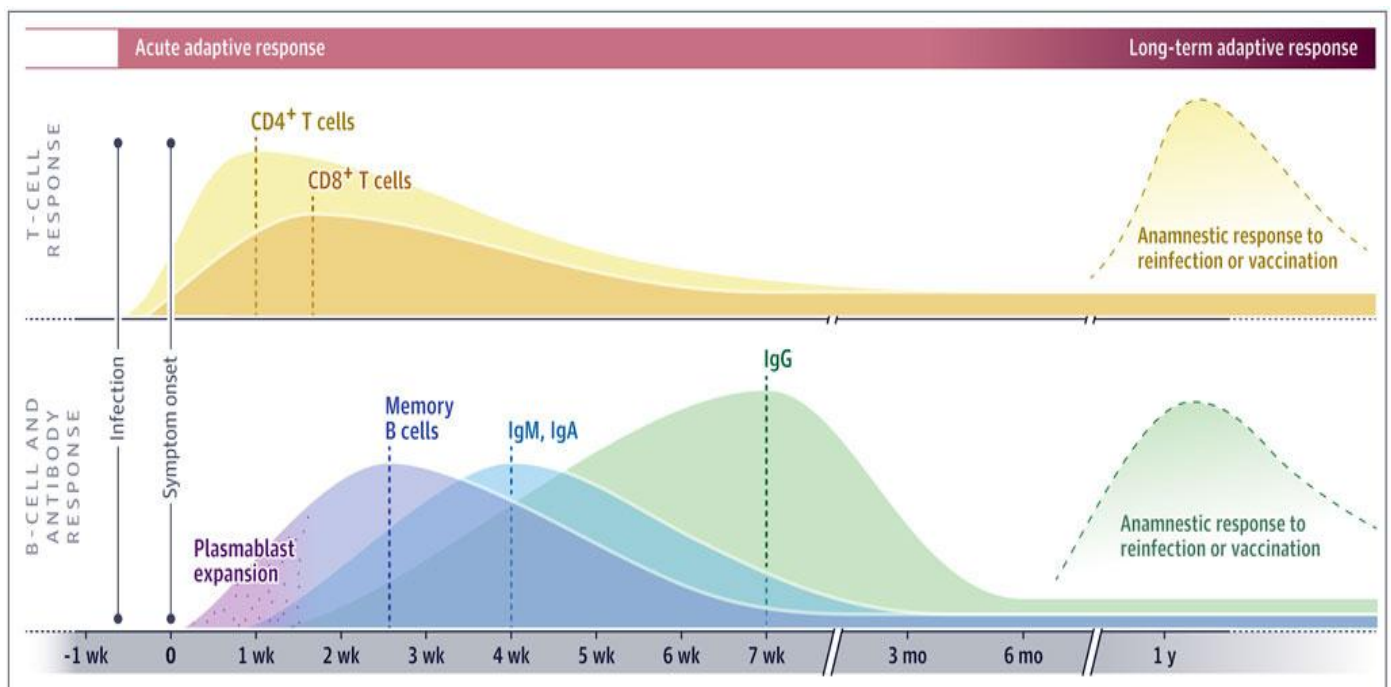


Figure 16 : Immunité adaptative à la COVID-19.

## 7. Signes cliniques :

La période d'incubation du SARS-CoV-2 peut aller jusqu'à deux semaines, généralement de trois à sept jours après l'infection. Dans la plupart des cas, l'infection par le SARS-CoV-2 est asymptomatique et, dans ce cas, l'individu n'aura pas besoin d'assistance médicale (jusqu'à 80%). Cependant, les patients asymptomatiques sont une source importante de propagation du virus qui, tout en poursuivant leurs activités quotidiennes normales, peuvent transmettre le virus aux personnes en contact [26-27] .

Pour les cas symptomatiques, les signes cliniques du COVID-19 ne sont pas spécifiques [28] et la présentation clinique est similaire à celle du SARS-CoV-1. Les symptômes les plus fréquemment rapportés sont la fièvre [29] , la toux sèche, la dyspnée et la fatigue [28] , [30] . Les symptômes non respiratoires (par exemple, diarrhée, nausées, vomissements, maux de tête et douleurs musculaires) sont généralement rares [30].

Il est connu que chez certaines personnes, l'infection peut s'aggraver, nécessitant une hospitalisation et même une référence à l'unité de soins intensifs (USI) [26] , [31] . Dans ces cas, la COVID-19 peut évoluer vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë, suivi d'un choc septique, d'une acidose métabolique réfractaire, d'un dysfonctionnement de la coagulation, d'une défaillance d'organes multiples et, par conséquent, de la mort [28] .

Le SARS-CoV-2 peut entraîner de graves complications cliniques, en particulier chez les patients âgés et chez ceux ayant déjà eu des comorbidités, en particulier le diabète [31] ; maladies cardio-vasculaires et cérébrovasculaires [32-33] ; obésité; cancers et pathologies des systèmes digestif, endocrinien, nerveux et respiratoire [34] , constituant 50 à 75% des décès [22] . **Porcheddu et coll.** , en comparant les taux de mortalité des patients atteints du SARS-CoV-2 en Chine et en

Italie, ils se sont rendu compte qu'en Chine, la plupart des décès se produisaient dans le groupe d'âge de plus de 50 ans, tandis qu'en Italie de plus de 60 ans et dans les deux pays, des comorbidités ont été démontrées être des contributeurs importants à la mort [35].

Certains patients présentent une atteinte neurologique, qui avait déjà été rapportée lors de l'épidémie provoquée par le SARS-CoV-1 [36]. Dans l'étude de **Mao et al.** 36,4 % des 214 patients inclus présentaient des signes neurologiques. Ces signes étaient plus fréquents chez les 88 patients atteints d'une forme sévère de la maladie, parmi lesquels on retrouvait une confusion (14,8 %), une atteinte neuromusculaire (19,3 %) et des accidents vasculaires cérébraux (5,7 %) [37]. Par ailleurs, des cas d'épilepsie et d'encéphalopathie nécrotique ont été rapportés [38-40]. Enfin, le tropisme neurologique viral pourrait participer à la détresse respiratoire provoquée par le SARS-CoV-2 [36].

Une augmentation des consultations médicales pour anosmie/agueusie sans obstruction nasale a également été rapportée dans le contexte de la pandémie provoquée par le SARS-CoV-2, rappelant l'atteinte olfactive qui avait été rapportée pour le SARS-CoV-1 [41-42]. Récemment, l'équipe d'**Eliezer et al.** ont montré par imagerie par résonance magnétique (IRM) que cette symptomatologie pourrait résulter d'une obstruction bilatérale inflammatoire des fentes olfactives causée par l'infection par le SARS-CoV-2 [43].

Une souffrance myocardique a été retrouvée chez 10 à 20 % des patients, documentée par une élévation de la troponine au-delà du 99e percentile, des modifications électrocardiographiques et/ou échocardiographiques. Elle a été plus fréquente en réanimation [33, 38,44].

Enfin, des lésions cutanées sont évoquées mais n'ont pas à ce jour fait l'objet de publication confirmant leur association au COVID-19. Des lésions maculo-papuleuses érythémateuses touchant exclusivement le visage, et des lésions à types d'engelures possiblement liées au COVID-19 sont en cours de recueil [45]. Des réactions urticariennes ont aussi été observées au décours de l'infection, bien qu'elles puissent être aspécifiques.

## 8. Signes biologiques :

a. Les formes symptomatiques de l'infection à SARS-CoV-2 s'accompagnent des modifications biologiques suivantes :

- Elévation des polynucléaires neutrophiles et lymphopénie, étendue aux lymphocytes CD4 et CD8 (dont le ratio CD4/CD8 semble préservé) , L'anémie et la thrombopénie semblent rares [46] :

### 1. La lymphopénie :

semble transitoire et dure 2 à 3 semaines [47-48]. Encore mal connus, les mécanismes de cette lymphopénie pourraient impliquer (a) un déficit de production par sidération médullaire, (b) un regroupement des lymphocytes au sein des organes atteints ou des organes lymphoïdes et/ou (c) une destruction de ces cellules par apoptose, effet cytotoxique direct du virus ou par hémophagocytose intramédullaire ou périphérique (dans le poumon). Les lymphocytes des patients ne semblent pas être infectés par le virus [49].

En raison de leur effet anti-inflammatoire, les glucocorticoïdes ont été largement utilisés pour arrêter la progression de la lésion pulmonaire aiguë et du syndrome de détresse respiratoire aiguë chez les patients atteints du SARS et du COVID-19 en supprimant l'inflammation pulmonaire [50-51]. Cependant, le traitement par glucocorticoïdes a été critiqué pour ses effets secondaires importants, notamment l'immunosuppression, une réponse immunitaire altérée, une

clairance virale retardée et plus sévèrement, la nécrose avasculaire et l'ostéoporose [51–53]. Collectivement, la lymphopénie chez les patients atteints du SARS et du COVID-19 était plus probablement causée par des glucocorticoïdes endogènes ou exogènes qui ont finalement conduit à l'apoptose des lymphocytes, plutôt qu'une infection virale directe de ces cellules [52, 54].

À noter cependant que le virus serait capable d'infecter des lymphocytes *in vitro*, sans réplication [55], et entraînerait leur apoptose. En outre, les cellules myéloïdes des patients COVID-19 exprimeraient la protéine p53 [56] et les lymphocytes dans les structures lymphoïdes secondaires Fas (un récepteur de la mort cellulaire programmée), ce qui renforce l'hypothèse d'une augmentation de l'apoptose de ces cellules immunitaires [57]. Enfin, les lymphocytes T de patients avec des symptômes sévères expriment plus de marqueurs d'activation [58] (correspondant à des cellules stimulées par des cellules présentatrices d'antigènes) et de marqueurs d'épuisement tels que NKG2A [59], ce qui pourrait interférer avec leur fonction. Les lymphocytes T de patients atteints de COVID-19 possèderaient aussi moins de marquage intracellulaire pour l'interféron- $\gamma$ , le granzyme B ou le Tumor necrosis factors (TNF)- $\alpha$  [59] et la population de lymphocytes T multifonctionnels (exprimant plusieurs cytokines) est diminuée [60]. A contrario, on retrouve chez ces mêmes patients sévères des lymphocytes CD4+ exprimant plus de Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), une cytokine stimulatrice du système immunitaire [61–62].

Une réponse humorale s'établit rapidement après l'infection par le SARS-CoV-2, avec production d'anticorps IgM, IgA et IgG dans les 2 premières semaines [63–64]. Ceux-ci sont principalement dirigés contre la protéine S (S1 et S2) – bloquant potentiellement l'interaction avec le récepteur ACE2 ou la fusion des membranes et empêchant la pénétration du virus [63,65].

Les particularités de la réponse au SARS-CoV-2 sont que (a) la réponse IgG semble aussi précoce que celle en IgM chez certains patients [66], (b) la réponse IgM semble de faible intensité, et notamment moindre que celle en IgA [67, 68]. L'importance de ces aspects est cruciale sur le plan du diagnostic sérologique du COVID-19.

L'impact de ces anticorps dans la phase aigüe de la maladie est encore mal connu et les premiers résultats publiés sont contradictoires [63, 69]. Bien que dans l'immense majorité des cas ces anticorps aident la réponse immunitaire, certaines immunoglobulines pourraient favoriser la pénétration de virus dans les cellules immunitaires menant à leur activation, via un phénomène appelé antibody dependent enhancement [70]. Certains éléments laissent penser que ce phénomène a joué un rôle lors de l'épidémie de SARS en 2003, pendant laquelle des niveaux d'anticorps anti-S nettement plus élevés chez les patients décédés étaient observés [71] et mis en lien avec un effet pathogène démontré des IgG spécifiques de cette protéine dans un modèle animal de SARS-CoV-1 [72].

## 2. La neutrophilie :

Les patients atteints de formes sévères du COVID-19 présentent un taux de neutrophiles dans le sang et dans le LBA majorés par rapport aux malades modérés [73, 59, 44] et le ratio neutrophiles-lymphocytes semble être prédictif de la mortalité [74-75]. Bien que leur rôle dans la pathologie soit encore mal déterminé, les neutrophiles pourraient être impliqués dans la cascade inflammatoire délétère via leurs Neutrophil Extracellular Traps (NETs), des filets constitués de molécules d'acide désoxyribonucléique (ADN), d'histones et de molécules inflammatoires [76]. En effet, ces NETs ont été impliqués dans des modèles de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) liés à l'influenza [77] et ont été liés à des cytokines augmentées dans la COVID-19 comme l'IL-1 $\beta$  ou IL-6 ainsi qu'avec des événements thrombotiques [76] dont la fréquence serait majorée dans la maladie. Les résultats

d'une étude monocentrique suggèrent une corrélation entre la présence de NET et la mortalité liée au COVID-19 [78]. De plus, l'exposition de neutrophiles sains à du sérum de patients atteints de cette maladie induirait la production de NET, établissant ainsi un lien potentiel avec la pathologie [78].

La réponse inflammatoire dans la pneumonie virale peut être une arme à double tranchant. Bien qu'une inflammation bénéfique soit nécessaire pour que les tissus locaux combattent l'infection, les réponses inflammatoires exacerbées chez les patients atteints de pneumonie entraînent une libération excessive de cytokines pro-inflammatoires appelées «tempête de cytokines», entraînant des conséquences néfastes telles que des lésions alvéolaires diffuses et une fibrose, une insuffisance respiratoire progressive et dysfonctionnement de plusieurs organes [ 50 , 79 –80 ].

Tout comme le SARS-CoV-1 ou le MERS-CoV, les formes graves de COVID-19 étaient associées à un statut hyper inflammatoire avec des concentrations sériques et alvéolaires élevées de nombreuses cytokines inflammatoires dont l'interleukine IL2, l'IL-6, l'IL-10 et le TNF- $\alpha$  ainsi que de chimiokines comme C-C motif chemokine ligand CCL2, CCL3 et CCL10 [50, 81-82]. Comme dans le SARS, cet « orage cytokinique » explique une dégradation de l'état de certains patients après 7-10 jours malgré une baisse de la charge virale [83]. L'étude de modèles murins et des prélèvements (LBA et sang) de patients sévères suggère un rôle primordial des macrophages pulmonaires et extrapulmonaires, capables de sécréter de grandes quantités d'IL-6, TNF et CCL2 [73, 84].

**Moore JB et June CH** étaient les auteurs de la revue expliquant le mécanisme du syndrome de relargage des cytokines (CRS) et les cibles thérapeutiques potentielles du CRS dans le cadre du COVID-19 sévère. En effet, le CRS est fréquent chez les patients atteints d'un COVID-19 sévère. L'élévation de l'IL-6 plasmatique est corrélée à l'atteinte respiratoire, au SDRA et au pronostic défavorable. L'élévation de la CRP (induite par l'IL-6) est aussi un marqueur de sévérité. La cascade de

signalisation de l'IL-6, produite par les monocytes, macrophages et cellules dendritiques infectées, est exposée dans cette revue : liaison au récepteur de l'IL-6 sur les cellules immunitaires et signalisation JAKs/STAT3 avec effets pléiotropes immunitaires (lympho B et T et immunité innée) = formation d'un complexe avec le récepteur soluble sIL-6R et activation de cellules non immunitaires, telles que les cellules endothéliales avec « orage cytokinique » et augmentation de la perméabilité vasculaire. Pistes thérapeutiques à l'essai : anticorps monoclonaux anti-IL6 ou anti-IL6R.

Dans une autre revue, sur le rôle potentiellement délétère de la dérégulation du complément dans les formes sévères de COVID-19, **Noris M** a cité que :

- Le système du complément serait impliqué en 1<sup>ère</sup> ligne dans la réponse immunitaire antivirale, mais son activation dérégulée pourrait participer à la réponse inflammatoire excessive, à la souffrance endothéliale et à l'activation de la coagulation observées dans les formes sévères de COVID-19.
- Des séries autopsiques de COVID-19 ont révélé des dépôts de MBL, C4, C3 et C5b-9 dans les cellules épithéliales alvéolaires et certaines cellules inflammatoires et pneumocytes ; ces patients décédés avaient également des niveaux circulants de C5a élevés ; dans le rein, des dépôts de C5b9 ont été observés dans les tubules et à moindre degré dans les glomérules de patients décédés.
- L'auteur a détaillé les données expérimentales précliniques en faveur d'une implication du complément dans les infections à SARS-COV (avec un versant protecteur et un versant délétère) proposent l'hypothèse que le blocage de la voie terminale du complément (par l'eculizumab) pourrait prévenir l'évolution vers la défaillance multiviscérale et la mort dans la COVID-19.

Sans aucun doute, les médicaments qui ciblent directement le SARS-CoV-2

seraient les traitements les plus efficaces contre la COVID-19. Des centaines d'essais étaient en cours pour trouver des traitements efficaces contre la COVID-19 ciblant à la fois le virus et l'hyper inflammation qui en résulte, y compris des agents nouvellement développés sur des études de phase ou des médicaments approuvés pour d'autres indications. Jusqu'à ce qu'un traitement efficace soit trouvé, plusieurs études préliminaires ont montré que les traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs tels que l'hydroxychloroquine, les antagonistes de IL-6, l'inhibiteur du facteur de stimulation des colonies de granulocytes (GM-CSF), les antagonistes de l'IL-1, les antagonistes de l'IL-17 et les agents du facteur de nécrose anti tumorale (TNF), couramment utilisés en rhumatologie pourraient être utilisés pour cette tempête de cytokines pour résoudre et limiter la poursuite de l'inflammation et des lésions tissulaires .

### 3. La thrombopénie :

Les plaquettes sont des cellules immunitaires importantes dans le corps humain, qui jouent un rôle important dans l'hémostase, la coagulation, le maintien de l'intégrité vasculaire, l'angiogenèse, l'immunité innée, la réponse inflammatoire, la biologie des tumeurs, etc. Les changements dans son nombre et son activité sont étroitement liés à une variété de maladies [85 -86].

Les plaquettes sont produites par des mégacaryocytes matures dans la moelle osseuse. La production de ces derniers est favorisée par une variété de cytokines, notamment la TPO, l'IL-3, l'IL-6, l'IL-9, l'IL-11 et le facteur de cellules souches (SCF), d'après de récentes études.

Des expériences in vitro, ont montré que l'ajout de cytokines mixtes peut stimuler la génération de mégacaryocytes. De plus un constat important a été mis en avant : le SCF joue un rôle crucial dans la prolifération des mégacaryocytes au stade précoce de la différenciation, tandis que l'IL-3 et le TPO jouent un rôle

synergique dans la différenciation des mégacaryocytes. Pour l'IL-6, ce dernier peut favoriser la génération de mégacaryocytes en stimulant l'augmentation du taux de TPO et ce en état d'inflammation,[ 87-88].

Le mécanisme derrière la thrombocytopénie aux stades précoces et tardifs de l'infection par COVID-19 est probablement multifactoriel, en raison de mécanismes à la fois indirects et directs qui interfèrent avec la production , l'activation ou la consommation de thrombocytes [89] .

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

Les mécanismes directs possibles de thrombocytopénie précédemment caractérisés dans le SARS-CoV-1 sont l'invasion de la moelle osseuse virale et l'infection des cellules progénitrices, interférant ainsi avec la production de thrombocytes à partir des mégacaryocytes par inhibition de la croissance et en induisant l'apoptose[ 90]. D'autres mécanismes potentiels de thrombocytopénie comprennent une activation excessive des thrombocytes par des complexes immuns déclenchés par le virus et une consommation accrue due à une thrombose excessive qui surviennent lors de lésions pulmonaires [90] .

En outre, une thrombocytopénie extrême est souvent observée dans des conditions sévères et critiques de la maladie en raison du développement d'une coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD), reflétant une activité de coagulation excessive marquée par des niveaux significativement plus élevés de D-dimères trouvés dans cette analyse chez les patients atteints de COVID-19 sévère . Ceci est conforme aux études montrant le D-dimère comme marqueur de COVID-19 , sévère et même comme marqueur de mortalité à des niveaux supérieurs à 1 µg / L [33,91-92] .

La COVID-19 a été associée à des anomalies de la coagulation avec une augmentation des D-dimères, du temps de céphaline activée (aPTT), du temps de prothrombine (TP) et une thrombopénie [34, 93]. De plus, une élévation des D-dimères et du TP ainsi qu'une fréquence accrue de signes de CIVD ont observées chez les patients sévères [94-95]. Ces sujet ont présenté un profil prothrombotique important, puisque jusqu'à 50% des patients admis aux soins intensifs souffraient de thromboses veineuses [96] et 30% des patients d'une série d'autopsies avaient pour cause de décès une embolie pulmonaire [97].

Enfin, l'étude postmortem de patients a objectivé une atteinte micro-angiopathique pulmonaire [93, 97]. L'incidence importante de ces coagulopathies sous-entend un effet direct ou indirect du SARS-CoV-2 sur la coagulation. L'état hyper inflammatoire associé aux formes graves de la maladie peut favoriser un état pro-coagulateur. En effet, l'IL-6 peut induire l'expression de Tissue Factor (TF) par les cellules mononuclées [98], entraînant ainsi la formation de thrombine permettant la transformation de fibrinogène en fibrine. De façon intéressante, une corrélation a été démontrée entre IL-6 et le taux de fibrinogène, liant ainsi coagulation et inflammation dans cette population [99]. Enfin, l'interaction entre le virus et les cellules endothéliales pourrait également contribuer à cet état[100].

Les autres anomalies biologiques observées au cours de l'infection à SARS-COV-2 :

- Elévation de la CRP (60,7-85,6 %), jusqu'à 150 mg/L, hypo albuminémie (médianes 32-32,3 g/L), hyperferritinémie (78,5-80 %) [59,58] ;
- Elévation des ALAT/ASAT dans environ 25 % des cas (21,7-31 %) et hyper bilirubinémie (5,1-10,5 %) [29,46] ;
- Elévation des LDH pour environ 40 % des patients (13-98 % selon le seuil choisi dans les études) associée à une diminution du TP (jusqu'à 94 % des

patients) et à une augmentation des D-dimères (23,3-46,4 %), stigmates d'une coagulopathie associés aux formes graves et prédictives de la mortalité [33,46] ;

- élévation de la troponine chez 17 % des patients avec 23 % d'insuffisance cardiaque aiguë [33] ;
- alcalose respiratoire chez 28 % des patients, probablement secondaire à la polypnée [40].

b. Des anomalies biologiques ont été décrites lors de l'épidémie de SARS-CoV-1, certaines d'entre elles ont été retrouvées lors de la pandémie à SARS-CoV-2 :

**Tableau 10 : Anomalies biologiques observées au cours du SARS-CoV-1 : [101, 102-103]**

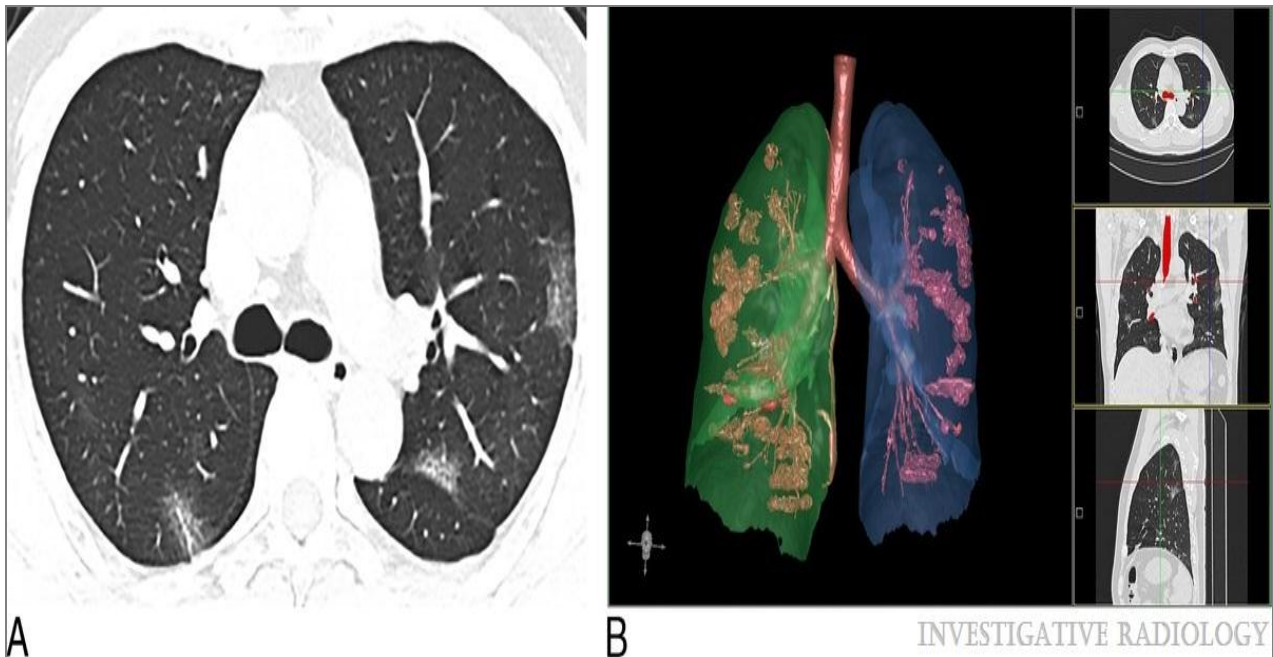
Anomalies biologiques	Fréquence (%)
Anémie	18
Leucopénie	22-34
Lymphopénie	54-89
Thrombopénie	33-45
Cytolyse hépatique	24-78
Élévation des enzymes musculaires	26-56
Hypocalcémie	60
Hypokaliémie	25-43
Hypomagnésémie	18-57
Hypophosphorémie	27-53
Hyponatrémie	21
Élévation des LDH	94

- En comparant la fréquence des anomalies biologiques liées au SARS-CoV-1 avec celle liées au SARS-CoV-2, des similitudes peuvent être repérées, ainsi chez les patients atteints du SARS-CoV-1 la leucopénie, la lymphopénie, et la thrombopénie étaient les plus fréquentes, ce qui était remarqué chez les patients du SARS-CoV-2. L'anémie représente toutefois le seul point de divergence du rapport entre les anomalies de l'hémogramme lors de l'infection par le SARS-CoV-1 avec celle due au SARS-CoV-2. En effet l'anémie était plus fréquente chez les cas positifs du SARS-CoV-1 par rapport aux cas positifs du SARS-CoV-2.

## **9. Signes radiologiques :**

Les signes à la radiographie de thorax sont peu spécifiques : dans l'étude de **Guan et al**, les patients présentaient des images en verre dépoli dans 56,4 % des cas, des condensations alvéolaires unilatérales dans 41,9 % des cas et bilatérales dans 51,8 % des cas, avec anomalies interstitielles dans 14,7 % [29].

L'étude de **Li et al**, rapporte la présentation radiographique de 90 patients dont le diagnostic d'infection à SARS-CoV-2 reposait sur l'association d'un contexte épidémique, d'une Rt-PCR positive sur échantillon naso-pharyngé, et ayant réalisé un scanner thoracique. Les résultats du scanner thoracique étaient relus par deux radiologues expérimentés en aveugle de la gravité du patient [104]. Le tableau était celui d'une pneumopathie souvent bilatérale (95,2 %) avec anomalies à distribution postérieure et sous-pleurale, associant images en verre dépoli, foyers de condensation alvéolaire, opacités linéaires, mais également épaissement des parois bronchiques et plus rarement pleurésie et épanchement péricardique [104-105].



- A.** Une image scanner axiale a montré plusieurs petites régions de GGO (Ground glass opacity= image en verre dépoli) sous-pleurale avec un épaississement septal inter lobulaire et intra lobulaire superposé.
- B.** la visualisation 3D du CT-VRT (computed tomography scan - volume rendering technique) a montré l'étendue de GGO avec un motif diffusé.

**Figure 17 : TDM thoracique d'un homme de 44 ans atteint de pneumonie ordinaire à COVID-19[104]**

Enfin, l'échographie pleurale et pulmonaire semble être une bonne alternative au scanner mais sa place dans la stratégie diagnostique reste à confirmer [106].

## **B. Discussion de nos résultats :**

### **I. Données socio – démographiques :**

#### **1. Age :**

L'âge moyen de nos patients (n=257) était de 33,9 ans, les extrêmes étaient de 6mois à 87 ans.

L'âge moyen de nos patients est légèrement inférieur à celui retrouvé dans d'autres études de Guan et al, Wu et al, et Zhou et al qui étaient de 47 ans, 51 ans, et 56 ans respectivement.

Chez nos patients symptomatiques (n =66) la moyenne d'âge est de 36,14, contre 31.97 chez les asymptomatiques (n= 133), cela signifie que les plus âgés étaient plus susceptibles de présenter des symptômes ( $p<0.001$ ).

Une mise au point sur les caractéristiques cliniques, biologiques , et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant a trouvé que l'âge supérieur à 50 ans semblerait être comme fortement associé à la survenue d'un SDRA et l'âge supérieur à 65ans serait associé à la mortalité [46].

En France, 89 % des patients décédés étaient âgés de plus de 65 ans et 90 % étaient porteurs d'une comorbidité dont les principales étaient le diabète, une pathologie cardiaque, une HTA, une pathologie pulmonaire ou une obésité morbide [107].

L'atteinte des enfants est moins fréquente et moins grave, néanmoins des auteurs ont décrit l'atteinte des nourrissons moins d'un mois [29,108].

Plusieurs études se sont intéressées au profil évolutif de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients de moins de 15 ans. L'infection à SARS-CoV-2 symptomatique semble peu fréquente dans cette population : en effet, les enfants de moins de 10 ans ne représentaient que 1 % des 44 672 cas confirmés dans l'étude de Wu et McGoogan [109] et 0,9 % des 1099 patients dans l'étude de Guan et

al. aucun décès, dans cette dernière étude, n'avait été rapporté [29]. De même, parmi les 1591 patients admis en réanimation en Lombardie en Italy , aucun n'avait moins de 14 ans [110].

## 2. Sexe :

Les études menées à Wuhan ont montré que la majorité des patients atteints de COVID-19 étaient des hommes adultes.

63,7 % des patients étaient des hommes dans l'étude de **Wu et al.** 58,1 % et 62 % dans les études de **Guan et al.** et **Zhou et al**, respectivement [29,33,46]. Cette différence est possiblement expliquée par la fréquence plus élevée de facteurs de risques de sévérité de la maladie dans la population masculine.

Dans notre étude la prédominance masculine était plus marquée avec un taux de 87.93% , contre 12.07% des femmes .

Ce constat s'explique par le fait que la population étudiée était majoritairement des militaire .

## II. Modifications de l'hémogramme au cours de l'infection à

### SARS-CoV-2 :

La COVID-19 induit (dans 5 à 15% des cas) dans sa forme sévère une pneumonie bilatérale pouvant se compliquer d'un SDRA et d'une insuffisance respiratoire aigüe. Les patients atteints présentent assez fréquemment une lymphopénie et éventuellement une neutrophilie qui ont une valeur pronostique. De plus, certains sujets développeraient une dérégulation du système immunitaire avec un état hyper inflammatoire associé à un « orage cytokinique » et un pronostic péjoré.

Nos connaissances actuelles des interactions entre le SARS-CoV-2 et le système immunitaire sont limitées. Néanmoins, il utilise probablement certains mécanismes d'évasion communs à la famille des Coronavirus afin de se répliquer plus efficacement. Les virus à ARN peuvent être reconnus via des patterns recognition receptors (PRR) qui détectent leur ARN simple ou double brin et déclenchent les défenses antivirales en induisant la sécrétion d'interférons (IFN) de type I/III, de TNF- $\alpha$ , ou d'IL-18 [58]. Les Coronavirus sont capables de retarder l'activation de ces mécanismes de défense en empêchant leur identification par les PRR et en inhibant leur signalisation ou celle de l'interféron. Les formes fatales du SARS présentent des niveaux d'IFN-I élevés et les cellules infectées par le virus sécrètent cette cytokine de façon retardée [111, 84] laissant présager un rôle dans le développement de la maladie.

#### **La réponse immunitaire aux coronavirus et autres virus respiratoires :**

- Une fois l'épithélium infecté par le SARS-CoV-2, le virus qui se réplique peut provoquer une lyse cellulaire et des dommages directs à l'épithélium. L'épithélium présente des antigènes viraux aux cellules T CD8 +. Avec leur perforine et leurs granzymes, les cellules T CD8 + et les cellules tueuses naturelles (NK) peuvent montrer une cytotoxicité envers les cellules épithéliales infectées par le virus et induire l'apoptose. Les cellules dendritiques sous-épithéliales (CD) reconnaissent les antigènes du virus et les présentent aux cellules T CD4 et induisent la différenciation de ces cellules T vers la mémoire Th1, Th17 et la mémoire T auxiliaire folliculaire (FH). T FH aide les cellules B à se développer en cellules plasmiques (PC) et favorise la production d'anticorps spécifiques aux virus, des isotypes IgM, IgA et IgG. Les macrophages tissulaires et les CD présentent également des antigènes viraux aux cellules T CD4 +.

## 1. Lymphopénie :

Les lymphocytes peuvent grossièrement être divisés en lymphocytes T auxiliaires (CD4+) influençant la réponse d'autres cellules immunitaires, en lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) impliqués dans la destruction de cellules infectées, en lymphocytes B producteurs d'anticorps et en lymphocytes NK cytotoxiques permettant une réponse rapide contre des agents pathogènes.

La majorité des patients atteints de COVID-19 présentent une lymphopénie [50, 29] en lien avec la gravité de la pathologie, les taux totaux de lymphocytes semblant être plus bas chez les patients atteints de formes sévères et chez les patients décédés [50, 33, 74]. L'analyse en cytométrie de flux des patients souffrant de COVID-19 démontrent une diminution des lymphocytes NK, B et T CD4+ et CD8+ [74, 112-113] dans le sang et le LBA, et, en particulier des NK et des T chez les patients les plus sévères [73, 59-47] .

Dans notre travail, la lymphopénie a été retrouvée chez 13,62% des patients. Ce taux est largement inférieur à celui trouvé par **Li et al [114]** ; ces derniers, ont constaté les résultats suivants : une lymphopénie chez 77,42% parmi les patients du groupe positif à l'acide nucléique du SARS-CoV-2 (n=31), contre 69,57% parmi ceux du groupe négatif (n=23) . Même remarque dans l'étude du **professeur Chaolin Huang** (professeur à l'hôpital jin yin-tan, à Wuhan, en chine) [115]. cette étude a présenté un taux élevé de patients atteints simultanément du COVID-19 et de lymphopénie. En effet, parmi 41 patients hospitalisés suite à une infection au SARS-CoV-2, 26 étaient atteints de lymphopénie, soit 63%. En outre, réalisée par **G-Q QIAN et al.** à Zhejiang en Chine, l'étude a affirmé que : parmi les 91 patients, un diagnostic de lymphopénie a été confirmé chez 28 patients (30,77%)[116]. Ainsi, tous ces rapports suggèrent que la lymphopénie était un indicateur fort de l'infection au SARS-CoV-2.

Comme pour le lien entre la lymphopénie et l'infection au SARS-CoV-2, certaines études ont été faites dans le but de montrer le rapport entre cette anomalie et la sévérité de ce virus. En d'autres termes, la lymphopénie est définie comme facteur de risque voire de mortalité chez les patients du COVID-19. L'exemple le plus significatif à ce propos était celui de l'étude espagnole réalisée par **Marta Crespo** qui note les résultats suivants : parmi 16 patients, de plus de 65ans, atteints du COVID-19 et ayant subi une transplantation, 8 sont décédés. Un point commun chez ces derniers, c'était le fait qu'ils soient atteints de lymphopénie ( $0,6 \cdot 10^3/\text{microL}$ ) [117]. Pour appuyer cet argument, l'étude suivante compare le taux de lymphopénie entre les patients sévères et modérés du COVID-19 (étude de **Chen G** [118]): 11 cas sévères et 10 modérés. Chez les premiers, 72,7% ont été atteints de lymphopénie contre 1% chez les seconds. La troisième étude réalisée à ce sujet (**Chuan Qin** [119] :) a abordé les trois points suivants :

- Parmi 452 patients atteints de COVID-19, 286 ont été diagnostiqués d'une infection sévère
- Le nombre de lymphocytes chez ces derniers est plus faible par rapport aux autres patients ( $0,8 \cdot 10^9$  contre  $1 \cdot 10^9$ )
- Le rapport de neutrophiles / lymphocytes était plus élevé chez les patients sévères (5,5 contre 3,2) .

Une étude chinoise a détaillé les caractéristiques de l'hémogramme et des sous-populations lymphocytaires, chez 166 patients avec forme non grave et 286 avec forme sévère. Les patients sévères avaient un ratio neutrophiles/lymphocytes significativement augmenté et des marqueurs de l'inflammation élevés (CRP, ferritine, IL-6, IL-8, mais aussi IL-10). De plus, il existait un déséquilibre de la réponse immunitaire lymphocytaire chez les patients sévères, qui présentaient une lymphopénie CD4 plus marquée, plus de cellules CD4 naïves et de lymphocytes T

CD4 suppresseurs et moins de cellules CD4 mémoires et de lymphocytes T régulateurs, comparativement aux patients non sévères [74].

Dans notre série 21,21% des formes symptomatiques (n=66) de l'infection a SARS-CoV-2 ont développé une lymphopénie contre 9.02% chez les asymptomatiques (n=133), ce qui confirme le lien entre la lymphopénie et la gravité de la maladie .

**Tableau 11 : Comparaison de notre étude avec d'autres études réalisées au sujet des patients symptomatiques atteints de lymphopénie**

étude	Pourcentage des cas avec Lymphopénie
Guan (n=1099) [29]	83.2%
Wu (n=201) [46]	64%
Zhou ( n=191) [33]	40%
Notre série (n=66)	21.21%

## **2. Neutrophilie :**

Par rapport aux infections non COVID-19, un nombre absolu de leucocytes ou de neutrophiles significativement plus bas au cours des premiers stades de la maladie a été largement démontré ; cette réduction survient couramment après l'invasion virale, en conséquence soit de la suppression de la moelle osseuse, soit de la destruction périphérique au cours des stades initiaux de l'infection[120]. Cela peut augmenter la sensibilité des infections bactériennes secondaires au COVID-19 sévère, une conséquence souvent marquée par une leucocytose . Dans un profil dynamique des résultats de laboratoire présenté par **Wang et al.** [44], des cas de COVID-19 non survivants ou graves ont montré des niveaux en augmentation

constante des deux paramètres, entraînant une leucocytose et une neutrophilie qui était significativement plus élevée par rapport au groupe COVID-19 non sévère, supposé être une conséquence de l'infection secondaire et de la tempête de cytokines induite par l'infection .

Le travail réalisé dans la ville chinoise Wenzhou, vient affirmer ceci[121]. Ce dernier s'articule sur le fait que : le nombre constaté de leucocytes soit plus élevé chez le groupe sévère à l'admission ( n=27) , par rapport au groupe commun non grave (n=89) , ( $7,44 \cdot 10^9$  vs  $4,40 \cdot 10^9$  ), même constat concernant le nombre des polynucléaires neutrophiles (  $6,07 \cdot 10^9$  vs  $2,90 \cdot 10^9$ ). Dans le même sens , nous citons une autre fois l'étude de **Chen G**[118] ;une différence remarquable du nombre de neutrophiles chez les patients sévères et ceux modérés, a été notée ; soit 6,9 pour la première catégorie face à 2,7 pour la deuxième. Ainsi, la neutrophilie pourrait être un indice de sévérité du COVID-19.

Au cours de notre étude, la neutrophilie a été retrouvée chez 32 patients, soit 12,45% des cas de notre échantillon. Les résultats se partagent de la façon suivante : 6,76% des patients asymptomatiques face à 21,21% chez ceux symptomatiques. Selon une étude faite par **Wu** (n = 201) [46], la neutrophilie a été retrouvée chez 34,5 % des patients symptomatiques atteints de SARS-CoV-2, ce qui concorde avec les résultats de notre étude .

### **3. Monocytose :**

Les macrophages et les monocytes ont été impliqués dans les formes sévères de SARS [122- 123] et l'infiltration du poumon par des macrophages dérivés de monocytes est liée au développement d'une atteinte pulmonaire sévère dans un modèle expérimental [84]. L'analyse du LBA de patients infectés par le SARS -CoV-2 a permis de mettre en évidence une perte des macrophages alvéolaires « classiques » (cellules résidentes alvéolaires impliquées dans la défense immunitaire et

l'homéostasie pulmonaire) et une majoration de macrophages dérivés de monocytes (MoMa) présentant un profil pro-inflammatoire. Ces derniers produisent plusieurs chimiokines, dont CCL2 qui est impliquée dans le recrutement de monocytes circulant vers les organes, créant probablement une boucle de renforcement [58,73]. Au niveau sanguin, les monocytes inflammatoires étaient retrouvés en quantité importante chez les sujets graves.

Dans notre étude, la monocytose était retrouvée chez 21 patients, soit 8,17% de l'effectif total. Or, le taux de monocytes dans l'étude citée précédemment (G-Q QIAN et al [116]) a dépassé largement celle de notre étude soit 19,78% des patients à l'admission. Dans les deux cas, cette anomalie pourrait être considérée comme facteur lié à l'infection au SARS-CoV-2.

#### **4. Eosinopénie :**

Dans beaucoup de leurs fonctions, les éosinophiles ont déjà été suggérés comme des cellules ayant des effets antiviraux [124 -125]. Les éosinophiles contiennent et produisent des molécules ayant une activité antivirale et participent à l'immunité adaptative, servant de cellules présentatrices d'antigène comme démontré contre certains virus respiratoires in vitro et in vivo, y compris le virus respiratoire syncytial et la grippe [124].

Une étude sur la réponse immunitaire au SARS-CoV-2 et mécanismes des changements immunopathologiques du COVID-19 a montré qu'en plus de la lymphopénie, une éosinopénie a été observée chez 73 cas sur 138 (52,9%) des cas hospitalisés de COVID -19 sévère. Pour appuyer cette association entre l'éosinopénie et la sévérité de l'infection au SARS-CoV-2, Chuan Qin a comparé à travers son étude le taux d'éosinophiles chez les patients sévères et modérés. Il a noté, alors, 0% pour les premiers contre 0,2% pour les seconds[119].

Plusieurs études ont suggéré que le nombre d'éosinophiles en dessous des niveaux normaux pourrait être un biomarqueur viable pour le diagnostic du COVID-19. Les modifications du nombre différentiel de leucocytes dans le sang périphérique chez les patients atteints de COVID-19 et les patients atteints d'une autre pneumonie virale ont été comparées. Alors que 70% des patients du groupe COVID-19 présentaient une éosinopénie, et seulement 16,7% des patients du groupe pneumonie virale non-COVID-19 ont connu une baisse du nombre d'éosinophiles en dessous des niveaux normaux [126].

Notre étude a mis en évidence ce point, c'est-à-dire que cette anomalie pourrait être un marqueur de l'infection au SARS-CoV-2, et ce en présentant les résultats suivants : 14,01% de nos patients atteints de COVID 19 ont eu une éosinopénie.

Dans une étude sur les caractéristiques cliniques de 85 cas décédés suite à leur atteinte du COVID-19 dans deux hôpitaux de Wuhan, 81,2% des patients avaient un très faible nombre d'éosinophiles à l'admission [127]. En conséquence, l'éosinopénie a été suggérée comme ayant une valeur diagnostique ou peut également être un indicateur de la gravité de la maladie. L'éosinopénie observée, en particulier dans les cas graves de COVID-19, pourrait être due à un certain nombre de raisons. Cela pourrait être le résultat d'un épuisement immunitaire; qui pourrait être représenté par un taux de migration élevé des éosinophiles du sang périphérique vers l'organe infecté ou peut être dû à des réponses de type 1 continues et puissantes qui antagonisent la réponse de type 2, y compris l'IL-5 qui peut favoriser la survie et l'activation des éosinophiles. De plus, l'inhibition de la sortie des éosinophiles de la moelle osseuse, le blocage de l'éosinophilopoïèse, la réduction de l'expression des récepteurs / facteurs d'adhésion des chimiokines et / ou l'apoptose directe des éosinophiles induite par les interférons de type 1 libérés au cours de l'infection aiguë peuvent être comptés dans ces mécanismes. [128 – 129].

## **5. Thrombopénie :**

Plusieurs études ont présenté à la fois comment le nombre de thrombocytes peut aider à l'identification du COVID-19, ainsi qu'à la différenciation des infections COVID-19 et non COVID-19.

Deux méta-analyses, la première de **Soraya et Ulhaq** et la deuxième menée par **Lippi et al** ont conclu que : d'une part une fois la thrombocytopénie a été diagnostiquée chez un patient, il serait fortement probable qu'il soit atteint simultanément du COVID-19, d'autre part cette infection par le SARS-CoV-2 serait sévère. Par conséquent tout au long de la prise en charge, la thrombocytopénie doit être évaluée.

Notre étude a compté 26 patients atteints de thrombopénie, soit, 10.12% de notre effectif. De surcroît, dans un effectif de 91 patients atteints de COVID-19 ;10.99% avait pour diagnostic la thrombopénie à l'admission ; résultat constaté à l'issue de l'étude réalisée par (**G-Q QIAN et al [116]**) . Dans une autre étude , le taux des patients atteints de cette anomalie, parmi un échantillon de 51 patients du COVID-19 , s'élève à 19.6% à l'issue de l'étude menée par le (Département de néphrologie de l'Hôpital central des Trois Gorges de Chongqing, Chine « **Lei Liu** »[130]).

Pour montrer le lien entre la thrombopénie et la sévérité du COVID-19 chez certains patients, trois études ont abouti aux résultats suivants :

D'emblée, la première étude, celle du professeur **Zhou [131]** ; 191 patients du COVID-19 dont 54 ont perdu la vie pendant l'hospitalisation tandis que 137 sont sortis. Parmi les non survivants, 20% étaient atteints également de la thrombopénie ( $<100 \times 10^9/L$ ) face à 1% chez les survivants.

Ensuite, dans le même sens , l'étude américaine du **Pr Eboni price haywood** [132] , dans laquelle le fait que cette anomalie serait un facteur de risque de mortalité chez les patients du COVID-19 ( patients avec taux de plaquettes inférieur à 150000 elm/L) , a été affirmé.

Enfin, les tests réalisés sur 30 patients hospitalisés suite à leur infection au SARS-CoV-2 à l'hôpital central municipal de Huizhou, et sur lesquels une étude a été réalisée par « **RONG QU** » , ont permis de conclure que : le nombre de plaquettes et leurs changements dynamiques au cours du traitement peuvent supposer la gravité et le pronostic de la maladie. Ainsi, un pic plaquettaire était significativement plus élevé chez les patients sévères que chez les patients non sévères, et ce durant le traitement ; conclusion contradictoire par rapport aux deux études précédentes. Une tempête de cytokines suite à un cas sévère du COVID-19, peut-être la raison d'une flambée de plaquettes. Le rapport plaquettes / lymphocytes( RPL) des patients, qui signifie le degré de tempête de cytokines , pourrait, alors, fournir un nouvel indicateur dans le suivi des patients atteints de COVID-19[133].

**Tableau12 : Comparaison de notre étude avec d'autres études réalisées au sujet des patients symptomatiques atteints de thrombopénie.**

Etude	Pourcentage des cas avec thrombopénie
Guan(n=1099) [29]	36.2%
Wu ( n=201) [46]	18.8%
Notre série	19,69%

## **6. Anémie :**

Dans notre étude l'anémie était présente chez 21 patients, soit 8.17 % de l'effectif total. Parmi ces derniers 7.52% étaient des hommes, 12.9% étaient des femmes. Cette différence pourrait être expliquée par le facteur des menstruations observées chez la femme.

**Tableau 13 : Comparaison d'anomalies de l'hémogramme entre notre série et d'autres études**

	Qian ( Zhejiang ) n=91	Liu ( chugging ) n=51	Huang ( Wuhan ) n=41	Notre série ( Meknes ) n=257
Eosinopénie	51.65%	-	-	14.01%
Lymphopénie	30.77%	51%	63%	13.62%
Neutrophilie	3.30%	21.6%	-	12.45%
Thrombopénie	10.99%	19.6%	5%	10.12%
Monocytose	19.78%	-	-	8.17%

# CONCLUSION

La pandémie COVID-19, du fait de sa violence et de sa globalisation , a bouleversé l'équilibre planétaire mais avant tout l'ensemble du système de santé .

D'après les résultats de notre étude et celle des autres dans différents pays du monde, l'infection par le SARS-CoV-2 entraîne de multiples perturbations hématologiques.

En outre, l'étude du profil hématologique est un facteur intéressant de diagnostic et de pronostic de l'infection par le SARS-CoV-2.

Le paradigme émergent des études publiées à ce stade est que les patients qui développent une forme sévère de la maladie ont une défense antivirale spécifique moins efficace ( peut être en rapport avec les comorbidités prédisposantes , comme l'hypertension ou la BPCO) , permettant une réplication plus intense du virus , qui entraîne ensuite une réponse inflammatoire exagérée et systémique générant des dégâts dans le poumon et parfois d'autres organes cibles , peut-être déjà fragilisés par les mêmes facteurs de susceptibilité

La guérison contre le SARS-CoV-2 est spontanée dans près de 80% des cas. Aucun traitement curatif n'existe à ce jour. les traitements actuels sont symptomatiques. Des essais cliniques, sont en cours pour tester les thérapies antivirales et vaccinales possibles pour traiter la COVID-19.

Les recherches en cours devraient permettre de mieux comprendre les altérations immunologiques et confirmer les biomarqueurs prédictifs de maladie sévère afin de pouvoir exercer une médecine de précision en proposant un traitement adapté au phénotype de la maladie .

# RESUMES

## RESUME :

**Titre :** PROFIL DE L'HÉMOGRAMME CHEZ LES PATIENTS COVID-19 POSITIFS .  
EXPERIENCE DU SERVICE D'HEMATOLOGIE DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY  
ISMAIL DE MEKNES. (A PROPOS DE 257 CAS)

**Auteur :** Hind MOUSSAOUI

**Directeur de thèse :** Professeur Khalid LAHMADI

**Mots clés :** COVID-19-hémogramme-anomalies-Hôpital Militaire Moulay  
Ismail de Meknès

**Introduction :** Au cours de l'infection par le virus SARS-CoV-2 , les anomalies hématologiques sont fréquentes et souvent d'une grande valeur pronostique. L'objectif de notre travail est de décrire les anomalies de l'hémogramme et leur fréquence chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 au sein de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

**Méthodologie :**

**Type :** étude, prospective et descriptive.

**Lieu :** service d'hématologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

**Période :** début d'avril 2020 jusqu'à fin septembre 2020.

**Résultats :** Concernant 257 patients ayant une Rt-PCR positive , le sexe ratio HOMME/FEMME était de 7.29. l'âge moyen du total de l'effectif étudié était de 33.9 ans.

Dans notre étude, l'anomalie la plus fréquente est l'éosinopénie présente chez 14.01% des patients, Suivi par la lymphopénie chez 13,62% des patients, puis la neutrophilie chez 12.45% des cas.

**Conclusion :** l'infection par coronavirus 2019 peut se présenter par plusieurs manifestations cliniques et biologiques . Les paramètres de laboratoire constituent un moyen important pour le diagnostic et le suivi de cette maladie.

**Abstract :**

**Title:** BLOOD COUNT PROFILE OF COVID-19 POSITIVE PATIENTS.

EXPERIENCE OF THE HEMATOLOGY DEPARTMENT OF THE MOULAY ISMAIL MILITARY HOSPITAL IN MEKNES. (257 patients)

**Author:** Hind MOUSSAOUI

**Supervisor :** Professeur Khalid LAHMADI

**Keywords:** COVID-19 -blood count - abnormalities -

Moulay Ismail Military hospital of Meknes.

**Introduction:** During the infection of SARS-CoV-2, hematological abnormalities are common and could be useful for the pronostic. The goal of our work is to describe the blood count abnormalities and their frequency in patients infected with SARS-CoV-2 at the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes.

**Methodology:**

**Type :** prospective and descriptive study.

**Location :** Hematology department of the Moulay Ismail military hospital in meknes.

**Period :** beginning of april 2020 until end of september 2020

**Results:** The study regarding 257 patients with positive Rt-PCR shows that the sex ratio MEN / WOMEN was 7.29. The average age of the total study population was 33.9 years.

In our study, the most common abnormality was eosinopenia for about 14.01% of the patients, followed by lymphopenia for 13.62% of the patients, then neutrophilia for 12.45% of cases.

**Conclusion:** Many biological and clinical symptoms are the result of an infection with coronavirus 2019. So , Laboratory settings are important in order to diagnose and follow up the patients infected by this virus .

## ملخص:

**العنوان:** الملف الشخصي تعداد الدم عند المرضى الإيجابيين لكوفيد 19  
تجربة مصلحة الدم للمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس  
" حول 257 حالة مرضية"

- **المؤلف:** هند موساوي
- **مدير الأطروحة:** الأستاذ خالد لحماي
- **الكلمات الأساسية:** كوفيد 19 - تعداد الدم - شذوذات - المستشفى العسكري بمكناس.

## مقدمة:

خلال العدوى بفيروس سارس كوفيد 2 تكون شذوذات أمراض الدم أكثر تواجدا وغالبا ذات قيمة تنبئية كبيرة، الهدف من عملنا هو وصف الشذوذات المتعلقة بتعداد الدم وتردها عند المرضى الذين تمت إصابتهم بالسارس كوفيد 2 وتم استقبالهم داخل المستشفى العسكري بمكناس.

## المنهجية:

**النوع:** دراسة تنقيبيه ووصفية

**المكان:** مصلحة أمراض الدم للمستشفى العسكري بمكناس.

**الفترة:** بداية شهر أبريل 2020 إلى نهاية شتنبر 2020.

**النتائج:** بخصوص 257 حالة التي سجلت لديها نتائج Rt-PCR إيجابية، فنسبة الجنس رجل امرأة كانت 7.29% . متوسط عمر إجمالي عدد أفراد العينة المدروسة كان 33.9 سنة.

خلال دراستنا هاته، الشذوذ الأكثر تواجد هو قلة الكريات البيضاء من الصف "حمضات" عند 14.01% من المرضى ، متبوع بقلة اللمفاويات عند 13.62% من المرضى ، ثم قلة الكريات البيضاء من الصنف "عدلات" عند 12.45% من الحالات المرضية.

## خاتمة:

يمكن للعدوى بكوفيد 19 أن تبرز على شكل عدة مظهرات سريرية وبيولوجية. تكون الثابتات المخبرية وسيلة هامة لتشخيص وتتبع هذه العدوى.

# REFERENCES

# BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382(8):727-33.
- [2]. Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 is an appropriate name for the new coronavirus. *Lancet* 2020; 395(10228):949-50.
- [3]. Wong G, Liu W, Liu Y, Zhou B, Bi Y, Gao GF. MERS, SARS, and Ebola: the role of super-spreaders in infectious disease. *Cell Host Microbe* 2015; 18(4):398-401.
- [4]. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Taxonomy . [consulté le 13 janvier 2021 ] disponibilité sur <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>.
- [5]. T. Mourez, S. Burrel, D. Boutolleau, S. Pillet , *Traité de virologie médicale*. Société française de microbiologie, Paris (2019)793 p.
- [6]. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *J Virol* 2005; 79(23):14614-21.
- [7]. Hulo C, de Castro E, Masson P, Bougueleret L, Bairoch A, Xenarios I, et al. Viral Zone: a knowledge resource to understand virus diversity. *Nucleic Acids Res.* 2011. doi: 10.1093/nar/gkq901. Epub 2010 Oct 14.
- [8]. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci* 2020;16(10):1686-97.
- [9]. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020; 382(16):1564-7
- [10]. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020 ;581(7809):465-9

- [11]. Zheng S, Fan J, Yu F, Feng B, Lou B, Zou Q, et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study. *BMJ* 2020 ;369:m1443
- [12]. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA* 2020 ;323(18):1843–4.
- [13]. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoops K, Puschhof J, Breugem TI, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science* 2020 ;369(6499):50–4.
- [14]. Dong L, Tian J, He S, Zhu C, Wang J, Liu C, et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA* 2020 ;323(18):1846–8
- [15]. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y , et al. Fusion mechanism of 2019nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol* 2020 ;17(7):765–7
- [16]. Yu F, Du L, Ojcius DM, Pan C, Jiang S . Measures for diagnosing and treating infections by a novel coronavirus responsible for a pneumonia outbreak originating in Wuhan, China. *Microbes Infect* 2020 ;22(2):74–9.
- [17]. Habibzadeh P, Stoneman EK. The novel coronavirus: a bird's eye view. *Int J Occup Environ Med* 2020; 11(2):65–71.
- [18]. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell* 2020;181(2):281–92
- [19]. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al . Clinical and biochemical indexes from 2019–nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci* 2020;63(3):364–74.
- [20]. W. Tan, Y. Lu, J. Zhang . Viral Kinetics and Antibody Responses in Patients with COVID-19. *medRxiv* 2020;doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>

- [21]. Brasil, Acurácia dos testes diagnósticos registrados para a COVID-19 Ministério da Saúde, Brasília, 2020.
- [22]. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19 ). Indian J. Pediatr 2020; 87 (4):281-6.
- [23]. Zhang N, Wang L, Deng X, Liang R, Su M, He C, et al . Recent advances in the detection of respiratory virus infection in humans. J Med Virol 2020; 92 (4):408-17.
- [24]. Yin Y., Wunderink RG . MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. Respirology 2018; 23 (2):130-7.
- [25]. Brasil Guia. Brasília; Ministério da Saúde: 2020. De Vigilância Epidemiológica – Emergência de Saúde Pública de Importância Nacional pela Doença pelo Coronavírus 2019.
- [26]. Cossarizza A., De Biasi S., Guaraldi G., Girardis M., Mussini C. SARS-CoV-2, the Virus that Causes COVID-19: Cytometry and the New Challenge for Global Health. Cytometry A 2020; 97 (4):340-3.
- [27]. Munster VJ, Koopmans M., van Doremalen N., van Riel D., de Wit E. A Novel Coronavirus Emerging in China – Key Questions for Impact Assessment. N Engl J Med 2020; 382 (8):692-4.
- [28]. She J Ye L., Hu L., Bai C., Song Y. 2019 novel coronavirus of pneumonia in Wuhan, China: emerging attack and management strategies. Clin Transl Med 2020; 9 (1):19
- [29]. Wei-jie Guan, Ph.D., Zheng-yi Ni, M.D., Yu Hu, M.D., et al . Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med 2020;382:1708-20
- [30]. Shanmu garaj B., Malla A., Phool charoen W. Emergence of Novel Coronavirus 2019-nCoV: Need for Rapid Vaccine and Biologics Development. Pathogens 2020;9(2):148

- [31]. Bloom Garden ZT Diabètes and COVID-19. *J Diab* 2020; 12 (4):347-8.
- [32]. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17 (5):259-60.
- [33]. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al . Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10229):1054-62.
- [34]. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al . Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020; 395 (10223):507-13.
- [35]. Porcheddu R., Serra C., Kelvin D., Kelvin N., Rubino S. Similarity in Case Fatality Rates (CFR) of COVID-19/SARS-COV-2 in Italy and China. *J Infect Dev Ctries* 2020; 14 (2):125-8.
- [36] .Li YC, Bai WZ, Hishikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may Play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020 ;92(6):552-5
- [37]. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020 ;77(6):683-90
- [38].Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, ChongM, et al. Characteristics outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020 ;323(16):1612-14
- [39] .Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: CT and MRI features. *Radiology* 2020 ;140(1):1-6.
- [40] .Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* 2020; doi: 10.1136/bmj.m1091.

- [41]. Alerte-anosmie-covid-19. [Consulté le 12 avril 2020] .disponibilité sur <https://www.snorl.org/category-acceslibre/category-actualites/alerte-anosmie-covid-19-20-mars-2020/>.
- [42]. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case. *Acta Neurol Taiwan* 2006;15(1):26-8.
- [43]. Eliezer M, Hautefort C, Hamel AL, Verillaud B, Herman P, Houdart E, et al. Sudden and complete olfactory loss function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020 ;146(7):674-5
- [44]. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020 ;323(11):1061-9.
- [45]. CORONAVIRUS-COVID-19-ÉvénementsSFD. [Consulté le 12-avr-2020] . disponibilité sur <https://evenementssfd.fr/coronavirus-covid-19/>.
- [46]. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 ;180(7):934-43.
- [47]. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBio Medicine* 2020; doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102763.
- [48]. Wan S, Yi Q, Fan S, Lv J, Zhang X, Guo L, et al. Relationships among lymphocyte subsets, cytokines, and the pulmonary inflammation index in coronavirus (COVID-19) infected patients. *British Journal of Haematology* 2020;189(3):428-37.

- [49]. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):761-70.
- [50]. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet* 2020;395(10223):497-506.
- [51]. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. . SARS: systematic review of treatment effects. *PLoS med* 2006;3(9):e343.
- [52]. Panesar NS. What caused lymphopenia in SARS and how reliable is the lymphokine status in glucocorticoid-treated patients? *Med hypotheses* 2008;71(2):298-301.
- [53]. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. . Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020;395(10223):473-5.
- [54]. Panesar NS. Glucocorticoid treatment of patients with SARS: implications for mechanisms of immunopathology. *Nat rev immunol* 2006;6(4):334-4.
- [55]. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020 ; doi: 10.1038/s41423-020-0424-9.
- [56] . Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. *Annals of internal medicine* 2020; <https://doi.org/10.7326/M20-0533>
- [57]. Chen y, Feng Z, Diao B, Wang R, Wang G, Wang C, et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. *medRxiv* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.27.20045427>

- [58]. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity* 2020;52(6):910-41
- [59]. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17(5):533-5.
- [60]. Zheng H-Y, Zhang M, Yang C-X, Zhang N, Wang X-C, Yang X-P, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020;17(5):541-3.
- [61]. Croxford AL, Lanzinger M, Hartmann FJ, Schreiner B, Mair F, Pelczar P, et al. The Cytokine GM-CSF Drives the Inflammatory Signature of CCR2+ Monocytes and Licenses Autoimmunity. *Immunity* 2015 ;43(3):502-14.
- [62]. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, qi Y, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020;7: 998-1002.
- [63]. Sun B, Feng Y, Mo X, Zheng P, Wang Q, Li P, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):940-8.
- [64]. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. Antibody responses to SARSCoV-2 in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020 ; doi: 10.1016/j.jcv.2020.104575.
- [65]. Nisreen MAO, Marcel AM, Wentao L, Chunyan W, Corine HG, Victor MC, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2- Specific Antibody Responses in Coronavirus Disease 2019 Patients. *Emerging Infectious Disease journal* 2020;26(7).

- [66]. Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9(1):386-9.
- [67]. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis* 2020 ;71(15):778-85
- [68]. Padoan A, Sciacovelli L, Basso D, Negrini D, Zuin S, Cosma C, et al. IgA-Ab response to spike glycoprotein of SARS-CoV-2 in patients with COVID-19: A longitudinal study. *Clin Chim Acta* 2020 ;507:164-6.
- [69]. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2020 ;20(5):565-74.
- [70]. Iwasaki A, Yang Y. The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol* 2020 ;20(6):339-41.
- [71]. Zhang L, Zhang F, Yu W, He T, Yu J, Yi CE, et al. Antibody responses against SARS coronavirus are correlated with disease outcome of infected individuals. *Journal of medical virology* 2006;78(1):1-8.
- [72]. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight* 2019;4(4) .
- [73]. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med* 2020 ;26(6):842-4.
- [74]. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):762-8

- [75]. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HHX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect* 2020 ;81(1):e6–e12
- [76]. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med* 2020;217(6):e20200652.
- [77]. Narasaraju T, Yang E, Samy RP, Ng HH, Poh WP, Liew A–A, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *The American journal of pathology* 2011;179(1):199–210.
- [78]. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight* 2020 ;5(11):e138999.
- [79]. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC, Lai SK, Liu CC, et al. . An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients. *J med virol* 2005;75(2):185–94.
- [80]. Teijaro JR, Walsh KB, Rice S, Rosen H, Oldstone MB. Mapping the innate signaling cascade essential for cytokine storm during influenza virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(10):3799–804
- [81]. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Medicine* 2020;46(5):846–8.
- [82]. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation* 2020;130(5):2620–9 .
- [83]. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev* 2020;19(7):102567.

- [84]. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. *Cell host & microbe* 2016;19(2):181-93.
- [85]. Jenne CN, Kubes P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets* 2015;26(4):286-92.
- [86]. Güneş M, Büyükgöl H. Relationship between generalized epileptic seizure and neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and neutrophil mediated inflammation. *Int J Neurosci* 2020 ;130(11):1095-100
- [87]. Chen RF, Chang JC, Yeh WT, Lee CH, Liu JW, Eng HL, et al. Role of vascular cell adhesion molecules and leukocyte apoptosis in the lymphopenia and thrombocytopenia of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Microbes Infect* 2006;8(1):122-7.
- [88]. Behrens K, Alexander WS, Alexander WS. Cytokine control of megakaryopoiesis. *Growth Factors* 2018;36(3-4):89-103.
- [89]. Assinger A. Platelets and infection—an emerging role of platelets in viral infection. *Front Immunol* 2014;5:649
- [90]. Yang M, Ng MH, and Li CK. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome. *Hematology* 2005;10(2):101-5.
- [91]. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol* 2020 ;92(7):791-6.
- [92]. Weiss P and Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* 2020 ;395(10229):1014-5.
- [93]. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol* 2020 ;7(6):e438-e440

- [94]. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020;18(4):844-7.
- [95]. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2020;18(5):1023-6.
- [96]. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020 ;18(8):1995-2002.
- [97]. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med* 2020 ;173(12):1030.
- [98]. Neumann F-J, Ott I, Marx N, Luther T, Kenngott S, Gawaz M, et al. Effect of Human Recombinant Interleukin-6 and Interleukin-8 on Monocyte Procoagulant Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 ;17(12):3399-405
- [99]. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, Bayshnikova E, Dei Poli M, Resta M, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost* 2020 ;18(7):1747-51
- [100]. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020 ;395(10234):1417-8.
- [101] Donnelly C, Ghani A, Leung G, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003;361:1761-6.
- [102] Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003;348:1986-94.

- [103]. Poutanen S, Low D, Henry B, Finkelstein S, Rose D, Green K, et al. Identification of severe acute respiratory syndrome in Canada. *N Engl J Med* 2003;348:1995–2005
- [104]. Li K, Wu J, Wu F, et al. The clinical and chest CT features associated with severe and critical COVID-19 pneumonia. *Invest Radiol* 2020 ;55(6):327–31.
- [105] . Zu ZY, Jiang MD, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology* 2020 ;296(2):E15–E25.
- [106] . Poggiali E, Dacrema A, Bastoni D, Tinelli V, Demichele E, Ramos PM, et al. Can lung US help critical care clinicians in the early diagnosis of novel coronavirus (COVID-19) pneumonia? *Radiology* 2020 ;295(3):E6.
- [107]. Réseau Sentinelles, France [consulté le 12 avril 2020] disponibilité sur <https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/>.
- [108] . Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):669–77
- [109] . Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323(13):1239–42.
- [110]. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy . *JAMA* 2020 ;323(16):1574–81.
- [111]. Menachery VD, Einfeld AJ, Schäfer A, Josset L, Sims AC, Proll S, et al. Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *mBio* 2014 ;5(3):e01174–14.

- [112]. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Respiratory medicine* 2020;8(4):420-2.
- [113]. Jiang M, Guo Y, Luo Q, Huang Z, Zhao R, Liu S, et al. T cell subset counts in peripheral blood can be used as discriminatory biomarkers for diagnosis and severity prediction of COVID-19. *J Infect Dis* 2020 ;222(2):198-202.
- [114]. Ding Q, Lu P, Fan Y, Xia Y, Liu M. . patients clinically diagnosed with coronavirus disease 2019. *J Med Virol* 2020 ;92(9):1549-55
- [115]. Prof Chaolin Huang MDa \*Yeming Wang MDbef\* Prof Xing wang Li MDg\* , et al . Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China . [Consulté le 31 decembre 2020]. Disponibilité sur <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620301835>.
- [116]. Qian GQ, Yang NB, Ding F, Ma AHY, Wang ZY, Shen YF, et al . Epidemiologic and clinical characteristics of 91 hospitalized patients with COVID-19 in Zhejiang, China: a retrospective, multi-centre case series . *QJM* 2020 ;113(7):474-81
- [117]. Marta Crespo ; María J. Pérez-Sáez ; Dolores Redondo-Pachón ; et al . COVID-19 in elderly kidney transplant recipients . [ Consulté le 22 decembre 2020 ] . Disponibilité sur <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ajt.16096>
- [118] .Guang Chen, Jianping Zhao, Qin Ning. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 . *J Clin Invest* 2020 ;130(5):2620-29..
- [119]. Chuan Qin, Luoqi Zhou, Ziwei Hu, . Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. [ Consulté le 27 decembre 2020 ] . disponibilité sur <https://academic.oup.com/cid/article/71/15/762/5803306?login=true>

- [120]. Munshi HG and Montgomery RB. Evidence-based case review: severe neutropenia: a diagnostic approach. *J Clin Psychiatry* 2012 ;73(10):1307-12.
- [121].Suyu Suna<sup>1</sup>,Huaguo Wang<sup>1</sup>. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. [Consulté le 12 janvier 2021 ]  
.disponibilité sur  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898120301790>
- [122]. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology* 2017;39(5):529-39.
- [123]. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2020;20(6):355-62.
- [124].Flores-Torres AS, Salinas-Carmona MC, Salinas E, Rosas-Taraco AG. Eosinophils and respiratory viruses. *Viral Immunol* 2019;32(5): 198- 207.
- [125] .Jesenak M, Schwarze J. Lung eosinophils-A novel "virus sink" that is defective in asthma? *Allergy* 2019; 74(10): 1832- 4.
- [126]. Li YX, Wu W, Yang T, Zhou W, Fu YM, Feng QM, et al. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2020 ;59(5):372-4.
- [127]. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical features of 85 fatal cases of COVID-19 from Wuhan: A retrospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2020 ;201(11):1372-9.
- [128].Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and Coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2020 ;146(1):1-7
- [129].Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020; 153(6): 725- 33.

- [130]. Lei Liu, Jian-Ya Gao, Wan-mei Hu, .Clinical characteristics of 51 patients discharged from hospital with COVID-19 in Chongqing, China . [ consulté le 22 janvier 2021 ] disponibilité sur <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.20.20025536v1>
- [131].FeiZhouMDa†TingYuMdb†RonghuiDuMDe†. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. [Consulté le 21 November 2020] . Disponibilité sur [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30566-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30566-3/fulltext)
- [132].Eboni G. Price-Haywood, M.D., M.P.H., . Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19 . [Consulté le 25 octobre 2020 ] disponibilité sur <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa2011686>
- [133] . Rong Qu Yun Ling . Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19 . [Consulté le 05 decembre 2020 ] . Disponibilité sur <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32181903/>

أطروحة رقم 21/094

سنة 2021

**الملف الشخصي لتعداد الدم عند المرضى الإيجابيين لكوفيد 19**  
تجربة مصلحة الدم بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس  
( بصدد 257 حالة )

**الأطروحة**

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/03/03

من طرف

السيدة هند موساوي

المزداة في 1995/11/22 بفاس

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية**

كوفيد 19 - تعداد الدم - شذوذات

**اللجنة**

الرئيس	..... السيد الحسين الوزى أستاذ في علم الجراثيم
المشرف	..... السيد خالد الحمادي أستاذ مبرز في علم المناعة
الأعضاء	..... السيد محمد الرامي أستاذ في علم الطفيليات وعلم الفطريات
	..... السيد علي زيني أستاذ مبرز في الطب الداخلي
	..... السيد محمد السبيطي أستاذ مبرز في علم الجراثيم فيروولوجيا
عضو مساعد	..... السيد الحسين المالكي طبيب متخصص في البيولوجيا