



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

Année 2021

Thèse N° 107

Biomarqueurs prédictifs de la sévérité de la COVID-19

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21/06/2021

PAR

Mlle. **Kenza LAMOUASNI**

Née Le 24 Juin 1992 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Covid 19-Biomarqueurs- Neutrophile Lymphocyte ratio-
Plaquette Lymphocyte ratio -Courbe ROC

JURY

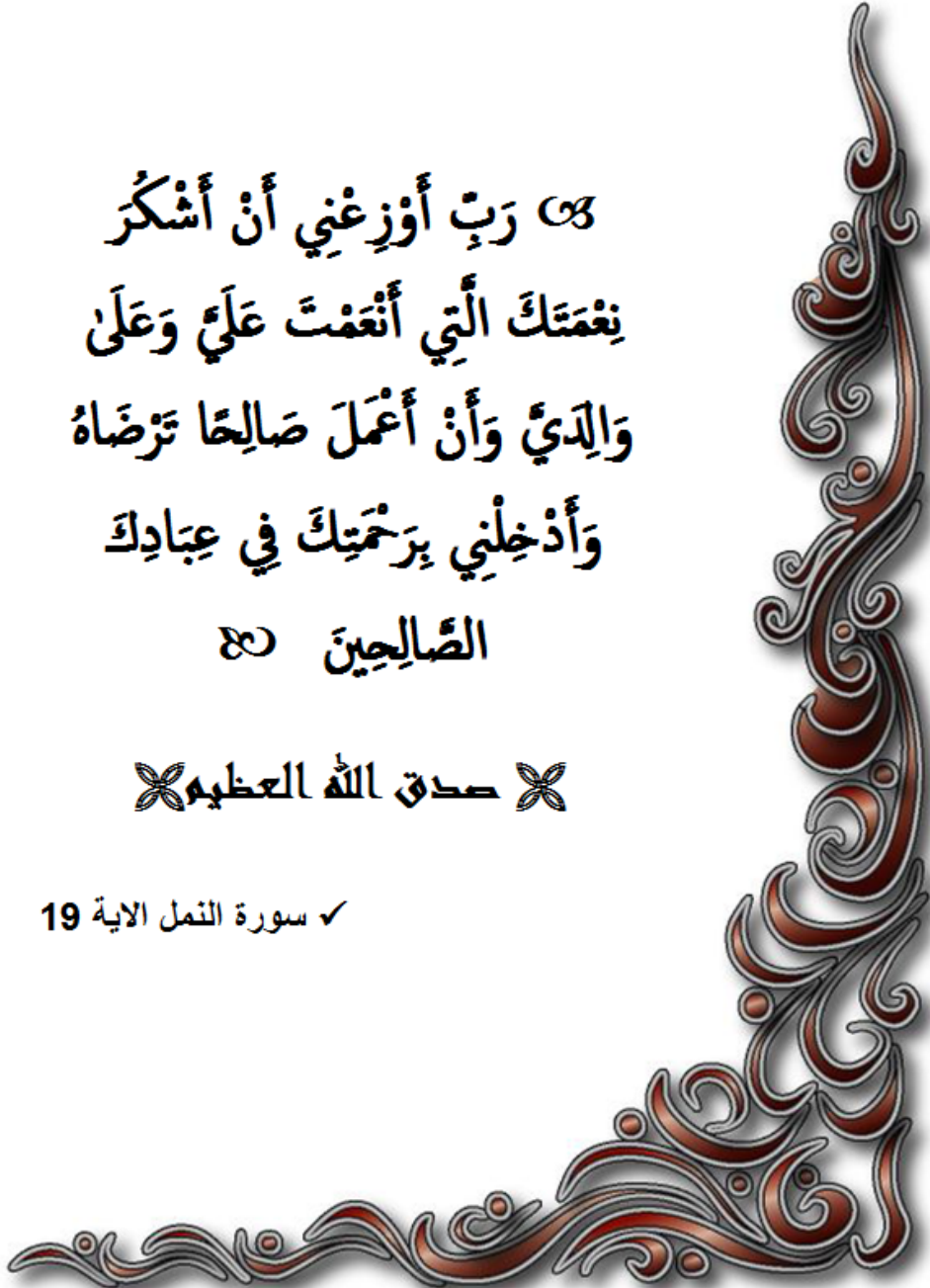
Mr.	S. ZOUHAIR	PRESIDENT
	Professeur de Microbiologie-Virologie	
Mr.	Y. ELKAMOUNI	RAPPORTEUR
	Professeur agrégé de Microbiologie-Virologie	
Mme.	N. TASSI	} JUGES
	Professeur de Maladies Infectieuses	
Mr.	H. JANAHA	
	Professeur agrégé de Pneumo-Phtisiologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى
وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ
الصَّالِحِينَ

✧ صدق الله العظيم ✧

✓ سورة النمل الآية 19





Serment d'Hippocrate

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

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

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

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

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

Les médecins seront mes frères.

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

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

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

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

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

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophthalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	JALAL Hicham	Radiologie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AMAL Said	Dermatologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KISSANI Najib	Neurologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophthalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique	LAOUAD Inass	Néphrologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Néonatalogie)
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENELKHAIAI BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- vasculaire	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOURROUS Monir	Pédiatrie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHAKOUR Mohamed	Hématologie Biologique	QACIF Hassan	Médecine interne
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RADA Nouredine	Pédiatrie

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

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo-phtisiologie	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique
ALJ Soumaya	Radiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	KADDOURI Said	Médecine interne
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale

BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie
BENALI Abdeslam	Psychiatrie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
DAROUASSI Youssef	Oto-rhino – Laryngologie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie – Réanimation
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chirurgie Cardio-vasculaire	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	ELOUARDI Youssef	Anesthésie réanimation
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio-vasculaire	EL-QADIRY Rabiyy	Pédiatrie
ABOULMAKARIM Siham	Biochimie	ESSADI Ismail	Oncologie Médicale
ACHKOUN Abdessalam	Anatomie	FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique
AIT ERRAMI Adil	Gastro-entérologie	FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	HAJHOUI Farouk	Neurochirurgie
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	HAJJI Fouad	Urologie
AMINE Abdellah	Cardiologie	HAMMI Salah Eddine	Médecine interne
ARROB Adil	Chirurgie réparatrice et plastique	Hammoune Nabil	Radiologie
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	HAMRI Asma	Chirurgie Générale
AZIZ Zakaria	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale	JALLAL Hamid	Cardiologie
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie

BABA Hicham	Chirurgie générale	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
BELARBI Marouane	Néphrologie	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Hématologie clinique
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	LAHMINE Widad	Pédiatrie
BELGHMAIDI Sarah	Ophthalmologie	LALYA Issam	Radiothérapie
BELLASRI Salah	Radiologie	LAMRANI HANCH Asmae	Microbiologie-virologie
BENANTAR Lamia	Neurochirurgie	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MAOUJOURD Omar	Néphrologie
BENZALIM Meriam	Radiologie	MEFTAH Azzelarab	Endocrinologie et maladies métaboliques
BOUTAKIOUTE Badr	Radiologie	MILOUDI Mohcine	Microbiologie - Virologie
CHAHBI Zakaria	Maladies infectieuses	NASSIH Houda	Pédiatrie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHETTATI Mariam	Néphrologie	OUMERZOUK Jawad	Neurologie
DAMI Abdallah	Médecine Légale	RAGGABI Amine	Neurologie
DARFAOUI Mouna	Radiothérapie	RAISSI Abderrahim	Hématologie clinique
DOUIREK Fouzia	Anesthésie- réanimation	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL- AKHIRI Mohammed	Oto-rhino-laryngologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-pathologique
EL AMIRI My Ahmed	Chimie de Coordination bio-organique	ROUKHSI Redouane	Radiologie
EL FADLI Mohammed	Oncologie médicale	SALLAHI Hicham	Traumatologie-orthopédie
EL FAKIRI Karima	Pédiatrie	SAYAGH Sanae	Hématologie
EL GAMRANI Younes	Gastro-entérologie	SBAAI Mohammed	Parasitologie-mycologie
EL HAKKOUNI Awatif	Parasitologie mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL HAMZAOUI Hamza	Anesthésie réanimation	SIRBOU Rachid	Médecine d'urgence et de catastrophe
EL KHASSOUI Amine	Chirurgie pédiatrique	WARDA Karima	Microbiologie
ELATIQI Oumkeltoum	Chirurgie réparatrice et plastique	ZBITOU Mohamed Anas	Cardiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-vasculaire
ELJAMILI Mohammed	Cardiologie		

LISTE ARRETEE LE 01/02/2021



DÉDICACES



Je dédie ce travail,

A mes très chers parents,

*Ma douce mama Najat BENLYAMANI,
Ma confidente et mon unique refuge*

*Mon tendre Baba Abdelillah LAMOULASNI,
Celui qui m'a enseigné le sens du devoir*

*Je suis heureuse d'avoir pu réaliser notre rêve. Ce travail est dédié
d'abord pour vous.*

*Merci de m'avoir donné la vie et le sens à la vie.
Je vous aime*

A ma tante Rabiaa BENLYAMANI, ma deuxième maman

*A mes sœurs Soukaina, Fatima Zahra et à mon frère Mehdi,
Mes premiers et mes éternels amis, mon soutien infaillible durant toutes
ces années de dur labeur. Je vous dédie ce travail.*

A ma petite sœur Batoula .

*A la mémoire de mon grand père Moulay Abdellah BENLYAMANI.
Je garderai à jamais en mémoire le père formidable, ambitieux et
travailleur que tu étais.*

A la mémoire de mes grands-mères Rita, Zahra et Rita.

*A mon héroïne tante Fouzia, à mon oncle Mohamed et à mes cousins
Lalla Asmae, Lalla Kawtar et Mly Ahmed. Ce travail n'aurait pas vu le
jour sans votre aide et votre soutien. Je vous aime.*

*A celui qui m'a initiée à la médecine et à l'amour du savoir, mon très
cher oncle Ismaïl.*

A ma très chère Tati Ramla, à mon Hilal je vous aime.

A ma famille :

*A mon cher oncle Mohamed et à sa petite famille, à ma chère Zineb,
merci d'avoir toujours cru en moi.*

A mon cher oncle Omar, à mes cousines Asmae et Zineb.

*A mon oncle Rachid que j'aime infiniment, à mes très chers Mly Yazid,
Mamouni et Soulaïmane*

A Kenza, ma meilleure amie et ma première supportrice,

à ma chère Tata Khadija et à Salah.

*A toutes mes tantes , à mes cousines Wiam, Amina, Ilham, Ibtissam,
Hafça et Meriem.*

A mes amis :

A mes amis de très longue date : oustad Khalid et Zakaria.

A mes amies et sœurs de cœur : Basma, Chayneze et Nisrine

*A mes très chers amis, compagnons de ce voyage : Imane, Yousra,
Khaoula, Acila, Majda, Hajar, Mehdi, Wadi, Ayoub. Merci de m'avoir
accompagnée et de m'avoir toujours soutenue.*

*A mes amis loins des yeux mais proches du coeur: Eftychia, Natalia,
Laura, Irene, Maria et Derek.*

*A ma bonne étoile, Dr Bichara Houda sans qui ce voyage n'aurait pas
vu le jour.*

*A la mémoire de Dr Chaib Hamza et Dr Rhazaoui Med El Amine
A tous ceux qui m'ont soutenue de loin ou de près dans ce long périple, je
vous dis merci.*

*Ce travail n'aurait pas vu le jour sans l'aide inestimable de ces personnes,
je leur dédie ce travail*

*Au Service d'hématologie de l'hôpital militaire de Marrakech,
A son chef de service Pr. M.CHAKOUR , au Pr. H.YAHYAOUI et au
Major Mr RAZINE. Merci de m'avoir gentiment accueillie dans votre
service pour finaliser la collecte des données.*

*A mon très cher maître, initiateur de ce projet, Pr. M.Zyani, Chef de
service de médecine interne à l'hôpital militaire de Marrakech,
Si je n'ai malheureusement pas pu mener cette étude jusqu'au bout avec
vous, le respect que je vous porte a été le moteur principal pour être à la
hauteur de vos attentes.*

*Je vous remercie d'avoir cru en l'étudiante que je suis, de l'avoir soutenue
et tant inspirée.*

*Merci d'avoir toujours répondu présent à mes sollicitations quant à la
gestion de mes patients tout au long de cette crise COVID-19.*

*Votre humilité et votre modestie avant même votre savoir sans égal
resteront à jamais gravés dans ma mémoire.*

*A mon maître Pr Z. Chahbi, Professeur assistant de maladies
infectieuses de l'hôpital militaire de Marrakech*

*Alors même que ce projet n'était encore qu'au stade d'ébauche, vous
m'aviez reçue avec beaucoup de bienveillance pour m'orienter et me
faciliter le travail.*

*Merci d'avoir contribué activement à la réalisation de ce travail et merci
d'avoir toujours répondu à mes questions interminables.*

Ce fut un honneur de travailler avec vous.

***À toutes les victimes de COVID-19 ;
à mes patients, à mon défunt grand-père***



REMERCIEMENTS



*A mon maître et président de thèse : Pr. S.ZOUHAIR
Chef de service de microbiologie-virologie
à l'Hôpital Militaire Avicenne de MARRAKECH*

*Tout au long de cette crise sanitaire, j'ai eu la chance de travailler en collaboration avec vous et avec votre service. Vos qualités humaines et scientifiques, votre présence continue ainsi que votre dévouement pour le bien des patients ne peuvent susciter que de l'admiration.
Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse
Veuillez trouver dans ce travail, mon cher maître, l'expression de ma haute considération.*

*A mon maître et rapporteur de thèse: Pr. Y.ELKAMOUNI
Professeure agrégée de microbiologie-virologie
à l'Hôpital Militaire Avicenne de MARRAKECH*

Notre rencontre, quoique imprévue au début, est incontestablement le catalyseur de la bonne réalisation de ce projet.

Merci tout d'abord d'avoir accepté de m'aider sans hésitation et de m'avoir accompagnée en toutes circonstances et ce malgré vos multiples obligations.

Enfin, merci d'avoir dirigé ce travail avec minutie et bienveillance et de m'avoir introduite au monde des statistiques.

*A notre maître et juge: Pr. N.TASSI
Chef de service de Maladies Infectieuses à l'hôpital Arrazi CHU
Mohammed VI*

*J'ai été marquée par la clarté et la rigueur de votre enseignement.
Votre compétence incontestable, votre charisme ainsi que vos qualités
humaines font de vous un grand professeur et m'inspirent une grande
admiration. Permettez-moi, chère maître de vous remercier d'avoir
accepté de juger ce travail.*

*A mon maître et juge : Pr. H. JANAH
Professeur agrégé de Pneumo-phthisiologie à l'Hôpital Militaire Avicenne
de Marrakech*

*Je vous remercie pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de
juger cette thèse et pour votre disponibilité.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma haute considération.*



FIGURES & TABLEAUX



Liste des figures :

- Figure 1** : Fréquence d'admission par semaine dans les services COVID-19 à l'HMA.
- Figure 2** : Répartition selon le sexe.
- Figure 3** : Répartition selon la tranche d'âge.
- Figure 4** : Répartition des comorbidités.
- Figure 5** : Répartition de la sévérité.
- Figure 6** : Fréquence de l'anémie
- Figure 7** : Répartition du taux de plaquettes.
- Figure 8** : Répartition du taux de leucocytes.
- Figure 9** : Répartition du taux de neutrophiles.
- Figure 10** : Répartition du taux d'éosinophiles.
- Figure 11** : Répartition du taux de lymphocytes.
- Figure 12** : Répartition de la CRP.
- Figure 13** : Courbe ROC.
- Figure 14** : Réponse immunitaire innée et adaptative.
- Figure 15** : Evolution des cas confirmés COVID-19 au Maroc.
- Figure 16** : Schéma représentatif de l'échelle du ratio NLR dans l'inflammation systémique..

Liste des tableaux:

- Tableau I** : Tableau récapitulatif des médianes des variables.
- Tableau II** : Tableau récapitulatif des anomalies biologiques.
- Tableau III** : Analyse univariée et multivariée des variables de l'étude.
- Tableau IV** : Zones sous la courbe des variables.
- Tableau V** : Classement et valeur seuil des biomarqueurs prédictifs de la sévérité COVID-19.
- Tableau VI** : Seuils NLR prédictifs de sévérité COVID-19.
- Tableau VII** : Tableau comparatif des médianes et moyennes des différentes études.



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations:

SARS-CoV-2	: Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2.
COVID-19	: Coronavirus Disease 2019.
SDRA	: Syndrome de détresse respiratoire aigue.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
CRP	: Protein C réactive.
NLR	: Neutrophile Lymphocyte ratio.
PLR	: Platelet Lymphocyte ratio.
RT-PCR	: Reverse Transcription-Polymerase chain reaction
HMA	: Hôpital militaire d'Avicenne.
ROC	: Receiver Operating Characteristic Curve.
CRP	: Protein C réactive.
AUC	: Area under the curve.
TNF	: Tumor Necrosis Factor.
NK	: Natural Killers.
ACE	: L'enzyme de conversion de l'angiotensine.
MERS-CoV	: Le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient.
DPP4	: Receptor dipeptidyl peptidase 4.
TMPRSS2	: Serine protéase transmembranaire 2.
PRR	: Pattern recognition Receptor.
TLRs	: Toll-like receptors.
RIG-I	: Retinoic acidinducible gene I.
MDA5	: Melanoma differentiation-associated gene 5.
IRFs	: Interfero regulatory factors.
NF- κ B	: Nuclear factor-kappa B
ISGs	: Interféron stimulateur de gènes.
IL	: Interleukine.

GM-CSF : Pattern recognition Receptor.
IFN- γ : Interféron gamma .
Fc-R : Pattern recognition Receptor.
NAb : Neutralizing Antibodies
NKG2A : Saturation pulsée en oxygène.
RBD : Receptor Binding Domain.
NTD : N-terminal Domain.
Ig : Immunoglobuline.
OAP : Œdème aigu pulmonaire.
HTA : Hypertension artérielle.



PLAN



INTRODUCTION	1
MATÉRIEL ET MÉTHODES	4
I. Type, lieu et période de l'étude :	5
II. Patients de l'étude :	5
1. Critères d'inclusion :	5
2. Critères d'exclusion :	6
III. Recueil des données :	6
IV. Considération éthique	6
V. Méthode d'analyse des données	6
RÉSULTATS	8
I. Statistiques descriptives:	9
1. Epidémiologie:	9
2. Répartition des valeurs des biomarqueurs chez les cas sévères et non sévères :	12
II. Statistiques analytiques :	18
1. Analyse univariée et multivariée des variables :	18
2. Etude de la spécificité et la sensibilité des biomarqueurs :	19
DISCUSSION	21
I. Rappel :	22
1. L'inflammation au cours de la COVID-19 :	22
2. La réponse immunitaire au SARS-CoV-2 :	23
3. Physiopathologie de la Covid-19 :	27
II. Discussion des résultats :	28
1. Epidémiologie	28
2. Eléments paracliniques :	31
CONCLUSION	42
RÉSUMÉS	44
ANNEXES	49
BIBLIOGRAPHIE	52



INTRODUCTION



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

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

A la réalisation de ce travail, cette crise sanitaire a déjà semé plus de 3.5 millions de morts dans le monde. Ce bilan de décès journalier ne cesse de s'alourdir avec l'apparition de nouveaux variants et mutants et malgré une campagne vaccinale prometteuse, démarrée depuis le début de l'année.(3)

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

A cela, s'ajoute un bilan biologique perturbé, traduisant une réponse inflammatoire excessive, qualifiée de véritable orage cytokinique(4). Cet orage est la conséquence d'une réponse immunitaire innée et adaptative déséquilibrée, responsable de lésions tissulaires irréversibles menant à une défaillance multiviscérale.

En plus de la clinique, les marqueurs biologiques ou biomarqueurs reflètent la réponse inflammatoire excessive mais aussi le statut immunitaire de l'hôte. Ils sont utilisés afin de guider la thérapie mais aussi pour prédire la gravité de la pneumonie à COVID-19. (5)

Parmi ces marqueurs, on retrouve : la CRP, le taux d'hémoglobine, les plaquettes, les leucocytes et ses sous groupes (neutrophiles, éosinophiles et lymphocytes), et enfin les ratios NLR (Neutrophile Lymphocyte ratio) et PLR (Platelet Lymphocyte ratio).

Notre étude a été motivée par la reascension des cas déclarés COVID-19 positifs dans notre pays, durant la période suivant la mi-juillet 2020. Car cette fois-ci, et contrairement au début de la crise, des formes plus sévères et donc mortelles ont été observées. (6)

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



*MATÉRIEL
ET
MÉTHODES*



:

I. Type, lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude analytique rétrospective menée au sein des services de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. La durée de cette étude est de 6 mois, du 01 Juillet 2020 au 31 Décembre 2020. Cette période correspondant à la recrudescence du nombre d'infection au Maroc.

II. Patients de l'étude :

Notre étude a regroupé 435 cas infectés par le virus SARS-CoV2, diagnostiqués par RT-PCR sur prélèvements nasopharyngés. Nous avons divisé notre échantillon en deux populations distinctes : l'une ayant présenté un tableau sévère à savoir 255 cas et une autre ayant présenté un tableau non sévère soit 180 cas.

Les critères de sévérité ont été définis comme suit : la présence d'une symptomatologie respiratoire à l'admission faite de dyspnée, polypnée ou désaturation nécessitant le recours à l'oxygène haut débit voire même un transfert en réanimation pour ventilation, ainsi que l'ensemble des patients ayant aggravé leur symptomatologie durant leur hospitalisation.

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

1. Critères d'inclusion :

- Notre étude inclut tous les patients admis pour infection SARS CoV-2, ayant été hospitalisés dans les services hors-réanimation et dont les dossiers sont complets.
- Les analyses biologiques pris en compte sont les premiers bilans réalisés pour chaque patient au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

2. Critères d'exclusion :

- Nous avons exclu tout patient ayant reçu une corticothérapie avant son admission au service pouvant influencer son bilan sanguin (fausse hyperleucocytose).

III. Recueil des données :

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients hospitalisés à l'HMA se basant sur une fiche d'exploitation (Annexe1) comprenant les items suivants :

- Paramètres épidémiologiques et cliniques : âge, sexe, origine, forme d'admission
- Paramètres paracliniques
- Evolution et durée d'hospitalisation

IV. Considération éthique

La considération éthique a été respectée, à savoir l'anonymat et le respect de la confidentialité des patients.

V. Méthode d'analyse des données

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

La saisie et l'analyse statistique ont été effectuées conjointement à l'aide du logiciel IBM SPSS statistics (27.0) et le programme Excel.

Les résultats sont exprimés en pourcentage et en médianes.

Nous avons utilisé les médianes pour exprimer les variables continues et les pourcentages pour celles catégoriques.

Une analyse univariée et multivariée a été appliquée pour les différentes variables, le test de χ^2 a été appliqué pour les variables qualitatives et le test de U-Mann Whitney pour celles quantitatives.

La valeur des seuils optimaux des biomarqueurs a été calculée en utilisant la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic curve).

Le risque relatif et l'intervalle de confiance ont été définis à 95%.

Le seuil significatif est retenu pour un $p < 0.05$.



RÉSULTATS



I. Statistiques descriptives:

1. Epidémiologie:

1.1. Fréquence :

La totalité des patients hospitalisés dans les différents services COVID-19 et respectant nos critères d'étude est de 434 patients. Le pic d'admission a été observé pendant le mois d'août (39 admissions/sem sur un total de 100 admissions le mois). La fréquence d'admission/mois observée durant ces 6 mois est comme suit :

- mois de **juillet (28 admissions)** se concentrant essentiellement vers la fin de celui-ci.
- mois d'**août (100 admissions)**
- mois de **septembre (72 admissions)**
- mois d'**octobre (85 admissions)**
- mois de novembre (70 admissions)
- mois de décembre (79 admissions)

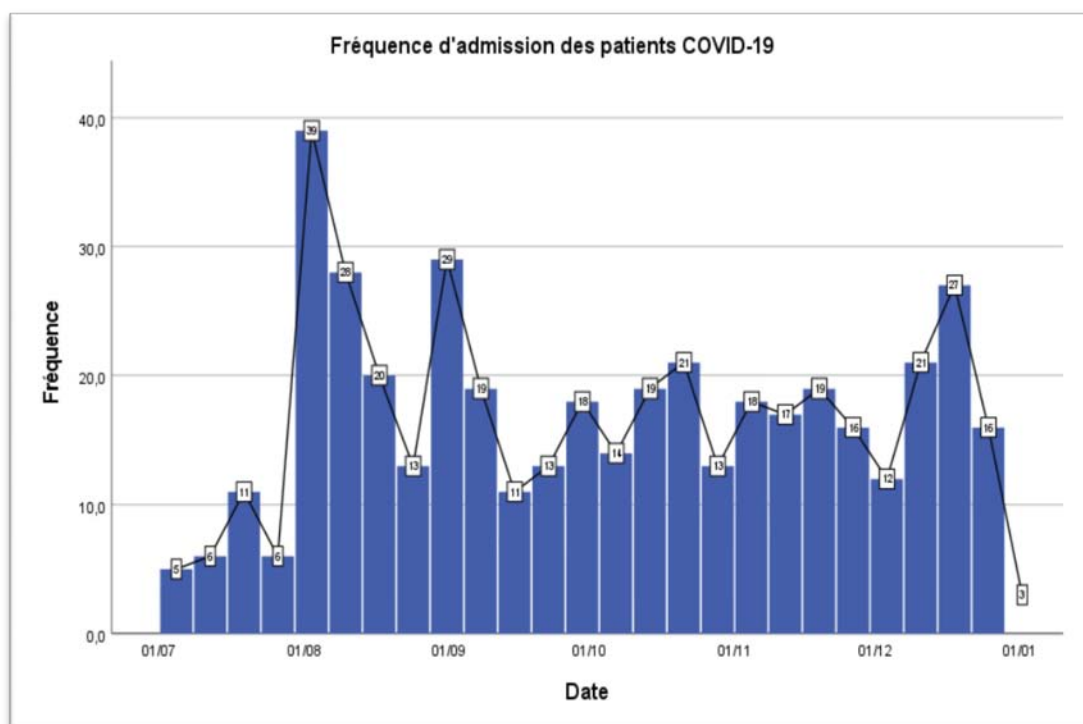


Figure 1 : Fréquence d'admission par semaine dans les services COVID-19 à l'HMA

1.2. Le sexe :

L'analyse des résultats montre une prédominance masculine de 75.63% soit 330 hommes atteints contre 105 femmes soit 24.37% (Figure2).Le sex-ratio est de 3.14.

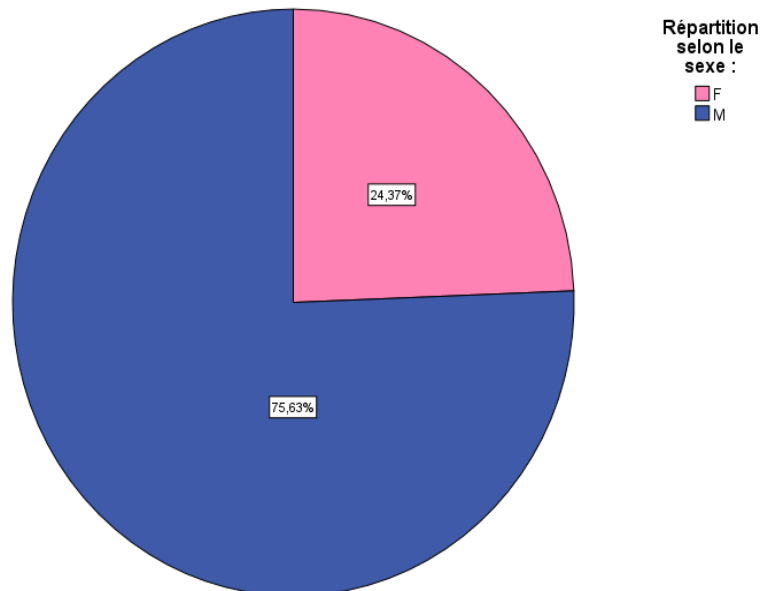


Figure 2 : Répartition selon le sexe

1.3. Répartition selon l'âge :

L'âge médian des cas sévères est de 59ans [45-67], celui des cas non sévères est de 59ans [49-65].

La tranche d'âge prépondérante est celle des 50-69 ans (233 patients) soit 54% de l'échantillon, suivie des 70-83 ans (83 patients) 19 % de l'échantillon puis celle des 30-49 ans (80 patients) soit 18 % et enfin la catégorie 10-29ans (38 patients) représentant les 9% restants. (Figure 3).

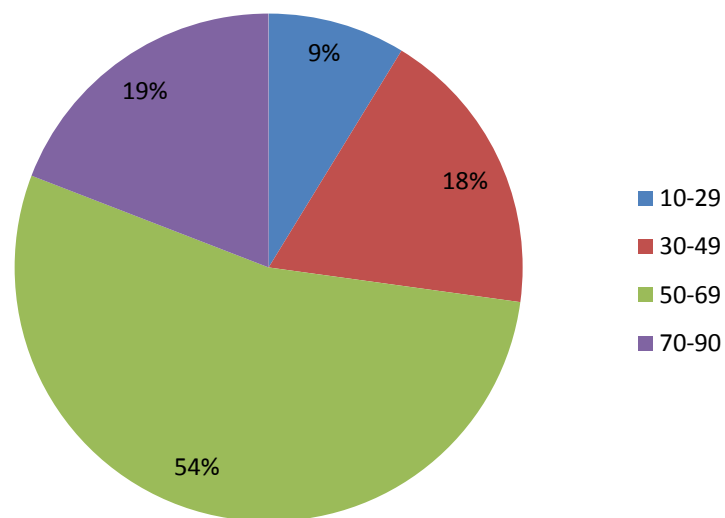


Figure 3 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

1.4. Répartition selon les comorbidités :

207 patients de notre étude présentaient une ou plusieurs comorbidités dont 129 cas sévères. La plus fréquente de ces comorbidités est le diabète, avec un pourcentage de 42%.

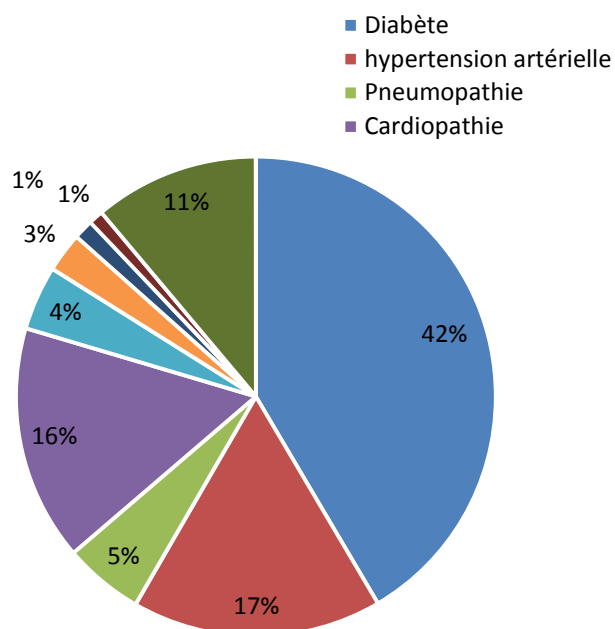


Figure 4 : Répartition des comorbidités

1.5. Répartition selon la sévérité :

Le nombre de cas sévères recensés dans notre population est de 255 cas soit presque 59% de celle-ci contre 180 cas non sévères ,41% de la population.

Figure 5 : Répartition de la sévérité

1.6. Répartition selon les décès

Le nombre total des décès est de 42 décès soit presque 10% de la population étudiée.

2. Répartition des valeurs des biomarqueurs chez les cas sévères et non sévères :

2.1. Répartition du taux d'hémoglobine :

La médiane de la valeur d'hémoglobine observée chez les patients sévères est de 13.4 g/dl [12.4-14.7] contre 14.3 g/dl [12.7-15.3] comme médiane chez la population non sévère. Au total, 111 hommes ont présenté une anémie contre 18 femmes soit 17% de toute la population.

Figure 6 : Fréquence de l'anémie

2.2. Répartition du taux de plaquettes :

La médiane des plaquettes observée chez les patients sévères est de 227000/mm³[155750–294500] contre 198500/mm³[157000–246000] chez ceux non sévères. La thrombopénie a été notée chez de la 20.51% .

Figure 7 : Répartition du taux de plaquettes

2.3. Répartition du taux de leucocytes :

La médiane des leucocytes est de 8645/mm³ [6230-11315] chez les cas sévères contre 5850/ mm³ [4690-7140] chez les cas non sévères. L'hyperleucocytose a été notée chez 21.53% de la population.

Figure 8 : Répartition du taux de leucocytes

2.4. Répartition du taux de neutrophiles :

La médiane des neutrophiles est de 6950/mm³[4790-9690] chez les patients sévères contre 3415/mm³[2555-4490] chez ceux ayant présenté une forme non sévère. La neutrophilie a été notée chez 25,06%.

Figure 9 : Répartition du taux de neutrophiles

2.5. Répartition du taux d'éosinophiles :

La médiane des éosinophiles chez les patients sévère est de 20/mm³ [0-70] contre 10/mm³[0-20]. L'éosinopénie est notée chez 71.03% du total des patients.

Figure 10 : Répartition du taux d'éosinophiles

2.6. Répartition du taux de lymphocytes :

La médiane des lymphocytes observée est de 990/mm³[730–1340] chez les cas sévères contre 1630/mm³[1290–2105] chez ceux non sévères. La lymphopénie a été notée chez 63.22% de la population.

Figure 11 : Répartition du taux de lymphocytes

2.7. Répartition de la CRP :

La médiane de la CRP du groupe sévère est 106,8mg /l[51,9–200] contre 17.7 mg/l[3,1–57,4] chez celui non sévère.

Figure 12 : Répartition de la CRP

2.8. Répartition du taux de NLR :

La médiane du ratio NLR de la population sévère est de 6.5[4,5-10,2] contre un ratio de 2.1[1,5-2,9] chez celle non sévère.

2.9. Répartition du taux de PLR :

La médiane du ratio PLR de la population sévère est de 213,2[150,6-345] contre 120,4[86,3-162,8] chez celle non sévère.

2.10. Tableau récapitulatif des médianes des variables :

Tableau I: Tableau récapitulatif des médianes des variables de l'étude.

Sévérité	Cas non sévères		Cas sévères	
	Médiane + IQ	N	Médiane + IQ	N
Age (ans)	59[49-65]	180	59[45-67]	255
Comorbidités		78		129
Hémoglobine (g/dl)	14,3[12,7-15,3]	180	13,4[12,4-14,7]	252
Plaquettes (/mm ³)	198500[157000-246000]	180	227000[155750-294500]	254
Leucocytes (/mm ³)	5850[4690-7140]	179	8645[6230-11315]	254
Neutrophiles (/mm ³)	3415[2555-4490]	180	6950[4790-9690]	255
Eosinophiles (/mm ³)	20[0-70]	180	10[0-20]	255
Lymphocytes (/mm ³)	1630[1290-2105]	180	990[730-1340]	255
CRP (mg/l)	17,7[3,1-57,4]	177	106,8[51,9-200]	245
NLR	2,1[1,5-2,5]	180	6,5[4,5-10,2]	255
PLR	120,4[86,3-162,8]	180	213,2[150,6-345]	254

2.11. Tableau récapitulatif des anomalies biologiques :

Tableau II : Tableau récapitulatif des anomalies biologiques

	Cas non sévères		Cas sévères	
	%	Total	%	Total
Anémie (<12 g/dl)	25	180	11,37	255
Thrombopénie (<150000/mm ³)	29,44	180	14,11	255
Leucopénie (<4000/mm ³)	11,36	176	2,4	250
Hyperleucocytose (>10000/mm ³)	3,4	176	34,8	250
Neutropénie (<2500/mm ³)	2,22	180	0,78	255
Neutrophilie (>7500/mm ³)	3,33	180	40,4	255
Eosinopénie (<40/mm ³)	65,1	178	83,46	254
Lymphopénie (<1500/mm ³)	39,44	180	80	255
CRP augmentée (>5mg/l)	68	176	95	244

II. Statistiques analytiques :1. Analyse univariée et multivariée des variables :

Tableau III : Analyse univariée et multivariée des variables de l'étude

	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC	p	OR	IC	p
Age	0,995	0,983-1,007	0,428	1,013	0,993-1,034	0,212
Sexe M	-	-	-	-	-	-
F	0,896	0,576-1,395	0,628	0,664	0,338-1,307	0,236
Comorbidités Oui	-	-	-	-	-	-
Non	0,763	0,519-1,22	0,17	0,566	0,292-1,098	0,092
Hémoglobine	0,903	0,818-0,998	0,045	1	0,250-1,051	0,988
Plaquettes	1	1	<0,001	1	1-1,001	0,952
Leucocytes	1	1	<0,001	1	1	0,252
Neutrophiles	1,001	1-1,001	<0,001	1	1-1,001	0,01
Eosinophiles	0,994	0,991-0,997	<0,001	1	0,995-1,004	0,819
Lymphocytes	0,998	0,998-0,999	<0,001	0,999	0,998-1	0,054
CRP	1,016	1,012-1,020	<0,001	1,008	1,003-1,012	0,001
NLR	2,086	1,795-2,423	<0,001	1,164	0,807-1,679	0,415
PLR	1,01	1,008-1,013	<0,001	1,001	0,994-1,008	0,715

2. Etude de la spécificité et la sensibilité des biomarqueurs :

Pour étudier la spécificité et la sensibilité des biomarqueurs, nous avons utilisé la courbe ROC (Figure), celle-ci nous a permis de préciser la zone sous la courbe de chaque élément ,appelée « AUC » . L'AUC de la courbe du biomarqueur étudié doit être supérieur ou égal à 0.5 afin que celui-ci soit performant.

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

Dans notre étude, les AUC calculés sont comme suit : l'âge 0.499, l'hémoglobine 0.411, les plaquettes 0.585, les leucocytes 0.768, neutrophiles 0.847, lymphocytes 0.221, NLR 0.904, PLR 0.773, CRP 0.806 mg/l.

Les biomarqueurs ayant des $AUC < 0.5$ ont été exclus de l'étape suivante (âge, hémoglobine, lymphocytes et plaquettes).

Figure13 : Courbe ROC

Tableau IV : Zones sous la courbe des variables

Les seuils optimaux prédictifs de la sévérité retrouvés grâce à l'analyse de la courbe ROC sont :

- 3.9 pour le NLR
- 185.3 pour le PLR
- 7515/mm³ pour les leucocytes
- 4710/mm³ pour les neutrophiles
- 72 mg/l pour la CRP

Tableau V : Classement et valeur seuil des biomarqueurs prédictifs de la sévérité COVID-19.

Biomarqueur	Valeur seuil	Classement selon performance
NLR	3,9	1
Neutrophiles	4710/mm ³	2
CRP	72 mg/l	3
PLR	185,3	4
Leucocytes	7515/mm ³	5



DISCUSSION



:

I. Rappel :

1. L'inflammation au cours de la COVID-19 :

Bien que le mécanisme de l'inflammation durant la COVID-19 ne soit pas complètement élucidé, la plupart des données de la littérature s'accordent sur l'observation d'une réponse immunitaire non appropriée, caractérisée par le relargage de cytokines inflammatoires, telles que le TNF (Tumor Necrosis Factor), les cellules NK (Natural Killers), les interleukines, les monocytes/macrophages, ainsi que les principaux agents de l'immunité adaptative ; les lymphocytes T et B.(7)

Afin de discuter nos résultats, il a été judicieux d'essayer de comprendre le mécanisme de cette réponse immunitaire dérégulée.

Quelles sont donc les caractéristiques principales de l'inflammation induite par le SARS-CoV2 et quelle est la physiopathologie de la COVID-19?(7)

La cascade inflammatoire causée par le SARS-CoV2 : La réplication virale et les lésions cellulaires :

L'infection au SARS-CoV-2 commence lorsque la protéine de surface appelée Spike protéine s'attache au récepteur de la cellule hôte, ce dernier étant – principalement– l'ACE, lui permettant ainsi de pénétrer la cellule.(8)

Contrairement au SARS-CoV, la protéine Spike du SARS-CoV-2 a une structure moléculaire qui arrive à échapper à la réponse immunitaire de l'hôte (9). De plus, le site de son récepteur de liaison a présenté une mutation qui lui a permis d'accroître son affinité à la cellule hôte, facilitant ainsi sa propagation dans la population. (10)

D'autres études suggèrent le rôle du récepteur du MERS-CoV ,le DPP4(receptor dipeptidyl peptidase 4) comme potentiel récepteur du SARS-CoV-2 (11).

Après sa liaison à l'ACE2, la serine protéase transmembranaire 2 (TMPRSS2), une protéine endothéliale de surface, clive le récepteur de l'hôte afin de faciliter la fusion de l'enveloppe virale

avec la membrane de la cellule cible. D'autres enzymes protéases peuvent d'ailleurs jouer un rôle similaire à celui de la TMPRSS2, et ce à différents stades de l'inflammation et dans différents tissus.(8)

Une fois à l'intérieur de la cellule cible, les particules virales sont dépourvues de leur enveloppe, ils déversent leur génome viral qui sera traduit par le ribosome de la cellule hôte en répliquons qui seront relargués dans la circulation. (12)

Les particules virales du SARS-CoV-2 ont été retrouvées dans certaines cellules immunitaires telles que les monocytes ou les lymphocytes.(13) Ainsi, le SARS-CoV-2 utilise le récepteur d'entrée ACE 2 (enzyme de conversion d'Angiotensine 2), le même utilisé par le SARS-CoV responsable de l'épidémie de SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère), suggérant ainsi que les deux virus ciblent et infectent les mêmes cellules.(14)

Une réplication virale massive et précoce est le précurseur d'une apoptose cellulaire et est responsable d'une perméabilité vasculaire accrue. Les deux sont la cause de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.(15)

L'infection au SARS CoV-2 peut aussi causer une pyroptose des macrophages et des lymphocytes. Une étude chinoise a d'ailleurs décrit la lymphopénie chez 82.1% de ses patients(16). Cette lymphopénie est induite fort probablement par l'infiltration du parenchyme pulmonaire par les lymphocytes causant une série de lésions cellulaires au passage.

2. La réponse immunitaire au SARS-CoV-2 :

Toutes deux, la réponse immunitaire innée et adaptative jouent un rôle essentiel dans l'élimination des agents pathogènes. Des données de plus en plus nombreuses suggèrent qu'une réponse immunitaire excessive durant l'infection au SARS-CoV-2 conditionne la sévérité du tableau clinique, la progression de la Covid-19 et donc le pronostic de la maladie.(17)

2.1. Réponse immunitaire innée :

La réponse immunitaire innée est la première ligne de défense contre l'infection virale. Lorsque le virus colonise sa cellule cible, l'ARN monocaténaire, comme celui du SARS-CoV-2, fait appel aux cellules de la réponse immédiate en activant le domaine de l'un des récepteurs intracellulaires (PRR), comme le Toll-like receptors (TLRs), le retinoic acidinducible gene I (RIG-I)-like receptors ou le melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5), des récepteurs qui détectent une structure ARN aberrante formée à partir de la réplication virale. (18)

Suite à l'activation du PRR, la cascade des signaux moléculaires aboutit à l'activation des facteurs tels que l'interferon regulatory factors (IRFs) et le facteur nucléaire- κ B (NF- κ B) (45). Ces facteurs de transcriptions ciblent l'armée de défense antivirale initiale en induisant l'activation de l'interferon 1 et 3 (IFN-I and IFN-III) ainsi que l'interféron stimulateur de gènes (ISGs), les cytokines et les chimiokines.(19)

Ces cytokines favorisent la production de cellules pro-inflammatoires (IL-2, GM-CSF and IFN- γ) ou encore des cellules NK.

La forte action pro-inflammatoire de ces cytokines , permet la mobilisation de cellules immunes variées comme les neutrophiles, les macrophages ou les lymphocytes T depuis la circulation systémique vers les tissus infectés, Ce phénomène, est décrit comme véritable orage cytokinique(20). Il en résulte un endommagement alvéolaire, des lésions des capillaires et de la barrière vasculaire ou encore une défaillance multi viscérale allant jusqu'à la mort de l'individu.

La réponse inflammatoire secondaire commence avec la mise en place de l'immunité adaptative et l'apparition d'anticorps neutralisants NAb qui diminuent encore plus la réplication virale. Cependant, l'apparition de ces derniers peut aussi cibler les récepteurs de surface Fc-R, médiateurs de la réponse inflammatoire, et causer des lésions pulmonaires sévères.

Cette lymphopénie s'étend sur les populations CD4 (naïve, mémoire, régulatrice), CD8 et NK sans déséquilibre du ratio CD4/CD8 et s'associe à l'expression des gènes pro-apoptotiques.

Une augmentation du niveau d'expression du récepteur NKG2A, connu pour être à l'origine de l'épuisement de cellules telles que les cellules NK et TCD8, est observée chez les patients présentant des formes sévères.

La lymphopénie observée est toutefois réversible.

Lors de la réponse cellulaire, les lymphocytes TCD4 atteignent leur pic environ une semaine après les premiers symptômes de l'infection. Les lymphocytes TCD8 sont plus nombreux entre la première et la deuxième semaine des symptômes. Cependant, la réponse TCD8 est plus modérée que la réponse TCD4, à la fois localement et en périphérie. Cette réponse cellulaire dirigée contre les protéines structurales (*spike* protéine et protéine de nucléocapside) joue un rôle dans la protection à long terme contre l'infection par le Sars-CoV-2.(21)

S'il est bien établi que certains patients infectés par le Sars-CoV-2 développent des formes sévères et létales de Covid-19 en raison d'une réaction inflammatoire exacerbée, de nombreuses questions persistent concernant les mécanismes immunologiques pouvant conduire à ces formes graves.

En somme, la réponse immunitaire innée a 3 desseins principaux :

- 1/ L'arrêt la réplication virale dans les cellules infectées.
- 2 / La création d'une armée antivirale dans le tissu infecté et celui avoisinant en recrutant des cellules effectrices de ce même système.
- 3/Amorcer la réponse adaptative

Les 2 premières fonctions ralentissent la réplication et la propagation virale. La dernière permet de faire appel à la réponse adaptative. (22)

2.2. La réponse immunitaire adaptative :

En réponse à l'infection au SARS-COV-2, et suite à la réponse immunitaire primaire, l'hôte commence à produire les lymphocytes CD4, les lymphocytes CD8 ainsi que des anticorps spécifiques qui ont un rôle protecteur visant à contrôler l'infection virale(23). Cependant, leur

concentration plasmatique et leur mécanisme d'action différent selon le type d'infection. L'exploration de ces différents éléments chez l'individu infecté est donc essentielle afin d'éviter toute conclusion hâtive généralisée et subjective.

a. Lymphocytes CD4 :

L'antigène essentiellement ciblé par les lymphocytes CD4 est la protéine Spike (protéine membranaire élément de base de la production de tous les vaccins). Les lymphocytes CD4 peuvent être détectés dès le 2ème au 4ème jour de la symptomatologie(24).

Vraisemblablement, un taux de CD4 élevé est corrélé à un tableau de COVID-19 moins sévère comparé à la corrélation avec le taux des CD8.(24)

Une apparition précoce de ces cellules permettrait l'accélération de la clairance virale et le contrôle de l'évolution de l'infection. Ces fonctions sont assurées grâce à la propriété de ces cellules de différenciation en sous groupe Th1 et Tfh (T follicular helper cells), ayant la capacité de diriger les lymphocytes B, les CD8 ou encore de recruter les acteurs de la réponse innée afin de faciliter la réparation tissulaire.

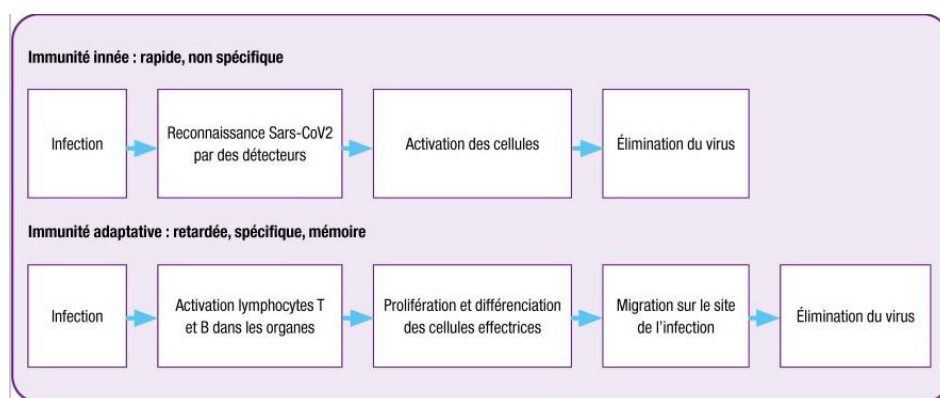
Les acteurs de l'immunité innée tels que les cytokines ou les IFN γ seront aidées par les Th1 afin de limiter la réplication virale. Les lymphocytes B seront eux aidés par les Tfh pour la production d'anticorps neutralisants, une immunité mémoire et une immunité à long terme.

b. Lymphocytes CD8 :

Les CD8 jouent un rôle essentiel dans la réponse aux infections virales grâce à leur action cytotoxique. Pour ce qui est de l'infection au SARS-CoV-2, un meilleur pronostic a été associé à la présence de lymphocytes CD8 spécifiques au virus, même si leur concentration est diminuée par rapport aux CD4.(24)

c. Immunité humorale et production d'anticorps :

La séroconversion de la majorité des patients COVID-19 apparaît entre le 5ème et le 15ème jour après le début des symptômes, avec 90% au bout de 10 jours. (25) (26). La protéine Spike est la cible des anticorps neutralisants produits suite à l'infection au SARS-CoV-2, ceux-ci peuvent se lier au RBD (receptor binding domain)(27) (28) (26), ou à la portion N terminale NTD (N-terminal domain)(28) Les immunoglobulines Spike IgG, IgA, and IgM se développent simultanément chez les patients infectés.



© A. GUIHOT

Figure 15 : Réponse immunitaire innée et adaptative (29)

3. Physiopathologie de la Covid-19 :

La physiopathologie de la pneumopathie causée par le SARS-CoV-2 est très similaire à celle décrite dans le SARS-CoV-1 ou le MERS-CoV, où les lésions pulmonaires ont été reliées à la réponse inflammatoire agressive du système immunitaire. (30)

Ces lésions ont principalement touché les pneumocytes de type 2, les cellules endothéliales des capillaires pulmonaires compromettant ainsi les échanges gazeux (hypoxémie) et causant un exsudat plasmatique au niveau des espaces alvéolaires(OAP lésionnel).

Les études des tissus anapathologiques post-mortem ont d'ailleurs confirmé l'existence de ces lésions alvéolaires, l'infiltration de ces espaces aériens par des mononucléaires et des macrophages, l'épaississement de leurs parois ainsi que la formation de membranes hyaline. (31)

La sévérité de la COVID-19 semble être modulée non seulement par l'infection virale en elle-même mais aussi par une réponse immunitaire et inflammatoire aberrante de l'hôte. Des données récentes suspectent que ce dérèglement immunitaire soit impliqué dans la phase d'immunosuppression chez l'hôte (32) qui survient après la phase pro-inflammatoire ou « orage cytokinique ». Cette dernière est caractérisée par une lymphopénie périphérique et un risque accru de surinfection bactérienne(31)

II. Discussion des résultats :

1. Epidémiologie

1.1. Fréquence d'admission :

L'aspect général de la courbe d'admission montre une stagnation relative du nombre de cas hospitalisés durant le mois de juillet 2020 puis une ascension conséquente de ce nombre vers la fin de ce mois. Le pic observé se situait au début du mois d'août, à savoir 39 admissions en une semaine. La deuxième partie de la courbe montre un aspect en plateau pendant les mois à venir, avec deux pics considérables, notamment pendant le mois de septembre (29 admissions en une journée) et le mois de décembre (27 admissions en une journée).

La fréquence d'admission observée durant ces 6 mois est comme suit :

- mois de juillet (28 admissions), essentiellement vers la fin de celui-ci.
- mois d'août (100 admissions)
- septembre (72 admissions)
- mois d'octobre (85 admissions)
- novembre (70 admissions)
- décembre (79 admissions)

En comparant l'aspect de cette courbe aux données épidémiologiques des admissions COVID-19 durant la même période au Maroc (figure), nous constatons un aspect semblable entre les deux courbes. En effet, le premier pic survient juste après les festivités de l'Aïd al Kabir au Maroc où les mesures de distanciation sociale et de restrictions sanitaires n'ont pas été respectées.

Le pic de décembre correspond probablement à la recrudescence des maladies respiratoires communautaires saisonnières, le froid étant un facteur important dans la survenue des infections.(33)

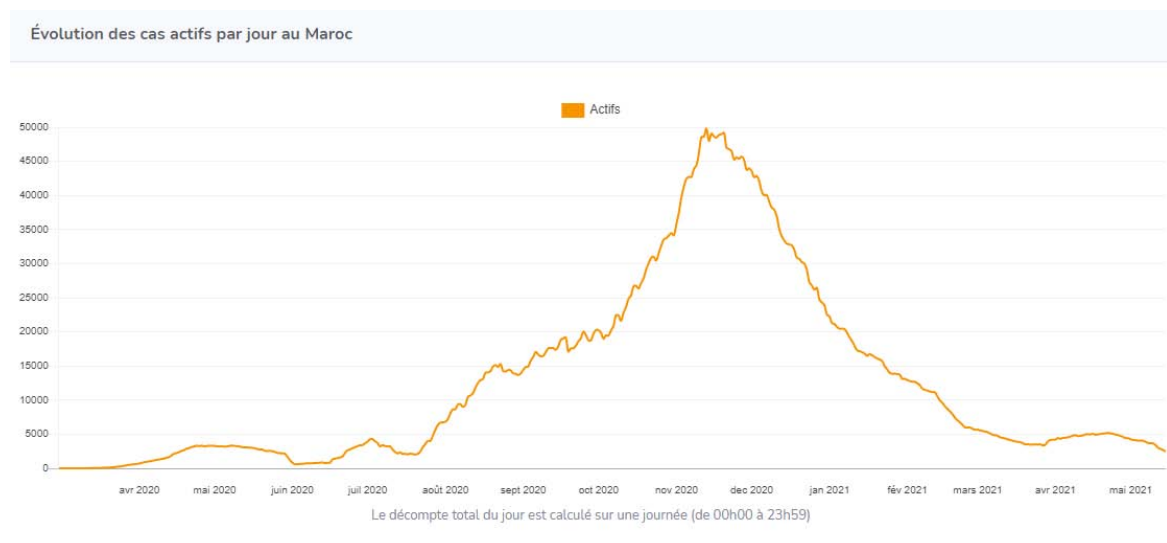


Figure16 : Evolution des cas confirmés COVID-19 au Maroc

1.2. Age :

La médiane d'âge observée dans notre étude est de 59ans, avec une médiane de 59ans[49-65] pour la population sévère contre 59ans[45-67] pour celle non sévère. La catégorie prépondérante est celle des 50- 69 ans.

Une médiane augmentée par rapport à celle de l'étude faite dans le même service durant la période de mars-juin, qui est de 40 ans avec une catégorie d'âge située entre 40 et 50 ans.(34)

Cette différence peut être expliquée par deux politiques adoptées par le ministère de santé après la mi-juillet :

- Seuls les patients présentant une forme compliquée ou ayant un terrain particulier nécessitant une prise en charge médicale sont hospitalisés.

- Les cas échéants sont pris en charge à domicile, la plupart étant une population jeune.

1.3. Sexe :

Notre étude a retrouvé une prédominance masculine de 75.63% contre 24.37% de femmes, bien que statistiquement non corrélée à la sévérité.

Le sex-ratio est de 3,14.

Des résultats réconfortés par la première étude de l'HMA(34) ayant trouvé une prédominance masculine de 91.8% contre 8.2% d'atteinte féminine, sur une population de 318 patients ,avec un sex-ratio estimé à 11.

Cette susceptibilité masculine a été traitée dans l'étude italienne de Federico et al (35)publiée dans le Journal of endocrinological investigation. Cette dernière a mis le point sur deux paramètres initiateurs de l'infection COVID-19 que sont le ACE2 et le TMPRSS2 tous deux influencés par le sexe.

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

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

Ainsi, ces mécanismes expliqueraient le rôle des hormones et des chromosomes sexuels dans la susceptibilité masculine pour l'infection au SARS-CoV-2. (35)

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

1.4. Comorbidités :

47.69 % de la population étudiée présente des tares associés. Un pourcentage augmenté par rapport à l'étude de Mars-Juin qui est de 11%. Cette différence est expliquée par les critères

d'hospitalisation spécifiés dans la section « Sexe », que sont l'hospitalisation sélective des patients selon le tableau clinique et le terrain sous-jacent.

Dans les 2 études, le diabète représentait la comorbidité la plus répandue.

Selon une étude indienne publiée en 2020(36), le diabète outre son rôle dans la survenue de l'infection en général, favoriserait la survenue de 4 principaux phénomènes qui interviendraient dans la physiopathologie de la COVID-19 :(36)

- 1- Surexpression de l'ACE2
- 2- Surexpression de la furine, une protéase membranaire qui facilite l'entrée intracellulaire des coronavirus.
- 3- Altération de la fonction des lymphocytes T
- 4- Augmentation du taux des Interleukines 6 (IL-6)

1.5. Sévérité et décès :

Comme expliqué plus haut, et due à la surcharge des lits hospitaliers dès la période de la fin du mois de juillet , la décision du ministère de prise en charge à domicile des cas asymptomatiques, bénins ou modérés avec un terrain non compliqué ainsi que celle de n'admettre que ceux nécessitant une prise en charge hospitalière selon des critères définis a été instaurée pour répondre à la crise sanitaire qu'a connu notre région durant la période de cette étude. Ainsi et contrairement à l'étude de Mars-Juin où les cas sévères sont tous admis en réanimation, seuls les cas bénins, modérés et asymptomatiques sont hospitalisés, ceux bénins sont majoritaires : 51.9% et ceux modérés ne représentaient que 9.7%, en contraste avec notre étude qui elle comportait 59% de cas sévères et 41% de cas non sévères modérés ou bénins.

2. Eléments paracliniques :

2.1. Hémoglobine :

La médiane de la valeur d'hémoglobine observée chez les patients sévères est de 13.4 g/dl [12.4-14.7] contre 14.3 g/dl [12.7-15.3] comme médiane chez la population non sévère.

Nous avons retrouvé une anémie chez 17% de toute la population étudiée, contre seulement 4.2% dans l'étude de Mars-Juin au sein du même service.(34)

Dans notre étude, le taux d'hémoglobine est corrélé à la sévérité ($p=0.045$) avec cependant une moindre spécificité et sensibilité pour prédire la survenue de celle-ci ($AUC>0.408$).

L'étude chinoise de Tao et al(37) traitant de l'association entre la sévérité de la COVID-19 et la survenue de l'anémie chez une cohorte de 222 patients, a retrouvé celle-ci chez 35.5% de sa population, un pourcentage augmenté par rapport à celui de notre étude.

Lopez Escobar et al(38), ayant traité 2088 patients a retrouvé une médiane d'hémoglobine de 13,5g/dl [1.19-1.48] chez le groupe des non survivants contre 13,9g/dl [1.28-1.50] chez les survivants. Le taux d'hémoglobine a été corrélé à la survenue de mortalité hospitalière dans cette étude.

Quoique peu traitée dans la littérature, l'anémie peut être corrélée à la sévérité de la COVID-19(39). Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cela. D'abord, le SARS-CoV-2 en interagissant avec l'hémoglobine, attaque l'hème et provoque une hémolyse.(40)

Ensuite, le SARS-CoV-2 peut mimer l'action de l'hepcidine en stimulant le taux de ferritine circulant et tissulaire, ce qui induit une diminution du fer sérique et donc une diminution de l'hémoglobine.

En conséquence, l'hypoxie est installée car le transport de l'O₂ par l'hémoglobine est défectueux, et l'hyperferritinémie favorise le stress oxydatif ainsi qu'une réponse inflammatoire exagérée responsable de l'orage cytokinique.(40)

2.2. Plaquettes :

Dans notre étude, la médiane des plaquettes observée chez les patients sévères est de 227000/mm³ [155750-294500], contre 198500/mm³ [157000-246000] chez ceux non sévères.

Le taux de plaquettes a été identifié comme facteur de risque de survenue de sévérité de la COVID-19 ($p < 0.001$), sans pour autant être un biomarqueur performant de sa prédiction ($AUC > 0,584$).

Tao et al a noté un résultat semblable de $193000/\text{mm}^3$ chez les cas sévères contre $229500/\text{mm}^3$ chez les cas non sévères.(37)

Lopez Escobar et al, ont aussi noté des résultats comparables : un taux de plaquettes de $186000/\text{mm}^3$ [151000–249000] chez les non survivants contre $210000/\text{mm}^3$ [163000–270000] chez les survivants. Le taux de plaquettes a été corrélé à la survenue de mortalité.

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

Cette anomalie biologique a été reportée très fréquemment chez les patients atteints de COVID-19(41).

Panyang Xu et al ont conclu à 3 trois mécanismes principaux qui l'induisent :(41)

- Inhibition de la synthèse des mégacaryocytes par mécanisme direct en attaquant les cellules souches de la moelle osseuse et indirect car les lésions pulmonaires réduisent la synthèse des plaquettes, le poumon étant un organe potentiellement hématopoïétique.
- Diminution par destruction par le système immunitaire ou par consommation plaquettaire.
- Agrégation plaquettaire et microthrombi obstruant les vaisseaux pulmonaires.

2.3. Leucocytes :

La médiane des leucocytes est de $8645/\text{mm}^3$ [6230–11315] chez les cas sévères contre $5850/\text{mm}^3$ [4690–7140] chez les cas non sévères.

Ces résultats sont soutenus par l'étude de Yang et al(42), qui elle a retrouvé un taux de leucocytes de $9100/\text{mm}^3$ pour les cas sévères contre $6400/\text{mm}^3$ chez les cas non sévères.

L'étude de Tao et al(37), n'a pas noté de différence significative entre ses 2 cohortes : $6400/\text{mm}^3$ (c.sevères) contre $6200/\text{mm}^3$ (c. non sévères).

De son côté, Lopez Escobar et al a retrouvé des résultats similaires aux nôtres : 8400/mm³ [5800-12000] chez les non survivants contre 6400/mm³ [4900-8400].

Le taux de leucocytes a été identifié comme un facteur de risque de survenue de gravité dans notre étude ($p < 0.001$), un résultat réconforté par Yang et al ($p = 0.006$) et celui de Lopez Escobar et al ($p < 0.001$).

Dans notre étude, le taux de leucocytes a été noté comme un biomarqueur de bonne performance pour la prédiction de la sévérité (AUC=0.786). La valeur seuil de sévérité est de 7515 /mm³.

La leucopénie a été retrouvée chez 6% de la population étudiée contre 21% pour l'hyperleucocytose.

Si la littérature a décrit un taux de leucocytes normal, diminué ou élevé dans l'infection COVID-19, elle a tout de même noté la survenue fréquente d'hyperleucocytose dans les tableaux sévères ou dans une étape plus avancée de la COVID-19.

Une méta analyse faite par l'équipe japonaise de Yamada et al. (43), regroupant 18 études de 3278 patients, a révélé que l'hyperleucocytose à l'admission ainsi que la CRP augmentée sont des éléments de mauvais pronostic.

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

2.4. Neutrophiles :

Dans notre étude, la médiane des neutrophiles de la population sévère est de 6950/mm³[4790-9690], une médiane semblable à celle de Lopez Escobar et al 7000mm³[4400-10100] et celle de Yang et al (42) 7730/mm³(+/-5400) et plus augmentée que celle notée chez Tao et al(37) : 5200/mm³ .

La médiane de la population non sévère pour ce même paramètre est de 3415/mm³ [2555-4490] dans notre étude, une médiane similaire à celle de Tao et al : 3600/mm³ et Lopez

Escobar et al 4500/mm³ [3200–6300] et diminuée par rapport à celle de Yang et al : 4550mm³(+/-210).

Dans notre étude, la neutrophilie a été notée chez 25% de toute la population.

Nous avons conclu à la corrélation statistique de la sévérité avec le taux de neutrophiles ($p < 0.001$), ce dernier étant un très bon biomarqueur de la prédiction de sévérité (AUC =0.847). Un taux de neutrophiles > 4710/mm³ est pourvoyeur de survenue de sévérité.

Les neutrophiles jouent un rôle important dans la défense primaire contre les infections bactériennes ou fongiques, leur rôle dans les infections virales n'est pas encore bien élucidé. (44) (45)

Néanmoins, il a été suggéré que ces polynucléaires favorisent la défense antivirale en faisant appel à d'autres populations cellulaires, aux NET (Neutrophiles Extracellular Traps) véritables pièges formés à partir d'une trame de neutrophiles afin de limiter la propagation virale.(46)

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

Notons aussi la nature des neutrophiles circulants ; en effet une population de polynucléaires immatures ou non fonctionnels a été décrite chez les cas sévères atteints de COVID-19. (47) Ces populations de neutrophiles affichent des récepteurs CD11b, CD16,CD24,CD34 et CD38 ainsi qu'une diminution d'expression du RANK (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)et de CD64, témoignant d'une activation récente des neutrophiles.(48)

2.5. Les éosinophiles :

La médiane des éosinophiles chez les patients sévère est de 20/mm³ [0–70] contre 10/mm³ [0–20] chez les non sévères.

L'éosinopénie est notée chez 71.03% du total des patients.

L'étude de Tao et al a aussi noté une éosinopénie marquée chez les deux sous groupes de son échantillon de départ, soit 90/mm³ chez les patients admis sévères et 30/mm³ chez les non sévères.

L'étude de Soni M(49) ,menée en Inde évaluant le rôle diagnostique et pronostic de l'éosinopénie chez 429 patients a noté la présence de cette dernière chez 79.25% de la population étudiée, avec une médiane de 0.015 éosinophiles /mm³. Elle a conclu au fait que ce paramètre soit un élément diagnostique majeur de l'atteinte COVID-19 sans pour autant avoir un rôle prédictif quant à la survie des patients . (49)

2.6. Les lymphocytes :

La médiane des lymphocytes observée est de 990/mm³ [730-1340] chez les cas sévères contre 1630/mm³ [1290-2105] chez ceux non sévères.

Des résultats similaires à ceux de Tao et al (870/mm³ chez les cas sévères contre 1800/mm³ chez les cas non sévères) et ceux de Lopez Escobar et al , ayant retrouvé une médiane de 800/mm³ [500-1200] chez les non survivants contre 1100/mm³ [800-1500]avec un taux de lymphocytes corrélé à la survenue de mortalité hospitalière. ($p < 0.001$).

Des valeurs différentes de celles de Yang et al : 650/mm³ chez les cas sévères et 1170/mm³ chez les cas non sévères. Celle-ci a noté une corrélation statistique entre le taux de lymphocytes et la survenue de sévérité ($p < 0.001$).

Dans notre étude, la lymphopénie est survenue chez 37% des cas. Le taux de lymphocytes, bien que statistiquement corrélé à la survenue de sévérité ($p < 0.001$), n'est pas un biomarqueur performant dans la prédiction de survenue de sévérité (AUC= 0.222).

La lymphopénie est l'élément le plus constant et le plus observé dans l'infection COVID-19, Guan et al (16)dans leur large série de 1099 patients, l'ont notée chez 83.2% de celle-ci. Elle est présente dans les 3 phases de l'infection.

La méta analyse de Huang et Pranata a noté que la survenue de la lymphopénie est associée à la survenue de la sévérité, de la mortalité, du SDRA, ainsi que l'admission en soins intensifs. Cette association a été d'autant plus suggérée chez les patients jeunes que ceux âgés.(50)

Selon la même étude, la lymphopénie peut être expliquée par la séquestration de cette lignée dans certains organes infectés à savoir les poumons, le tractus digestif ou le tissu lymphoïde, où les récepteurs d'ACE2 sont fortement exprimés.(51)

2.7. CRP :

La médiane de la CRP du groupe sévère est 106,8mg /l[51,9–200] contre 17.7 mg/l[3,1–57,4] chez celui non sévère .

Des résultats relativement similaires à ceux de Lopez Escobar et al, 120mg/l [68–229] chez les non survivants contre 55mg/l [21–115] chez les survivants, avec un $p < 0.001$.

Yang et al a retrouvé des valeurs comparables à notre étude, une médiane de 20.1 mg/l, contre une valeur moins marquée que celle retrouvée dans notre étude chez les cas sévères 53.9mg/l.

Les médianes retrouvées dans l'étude de Tao et al(37) sont diminuées pour les deux sous groupes : seulement 1.8mg/l chez les patients classées non sévères et 46.8 mg/l chez ceux classés sévères.

Dans notre étude, la CRP est un biomarqueur performant dans la prédiction de la survenue de sévérité chez les patients COVID-19, surtout pour une valeur supérieure au seuil de 72.1mg/l. Des résultats réconfortés par la série de Yang et al.(18) ainsi que par la méta analyse de Yamada et al. (43)

2.8. Ratios NLR et PLR :

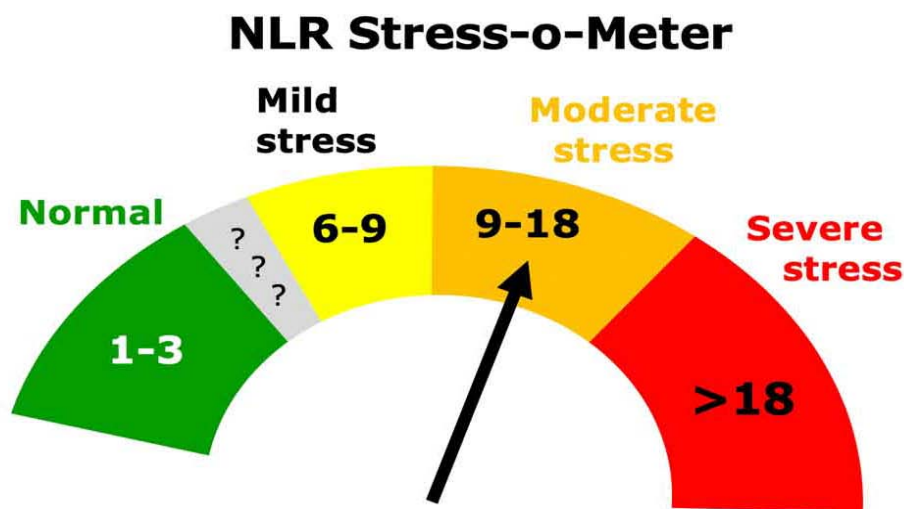
a. Définition :

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

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

Tous deux sont des biomarqueurs qui renseignent sur l'inflammation systémique chez l'hôte(52).

Utilisés fréquemment en pratique clinique, ces biomarqueurs sont rapides et peu coûteux à calculer, ils ont diverses utilisations en pathologie cardiovasculaire, pulmonaire cancéreuse ou autres. (53)



Crédit : EMcrit.org

Figure 18 : schéma représentatif de l'échelle du NLR dans l'inflammation systémique.

b. Ratio NLR :

La médiane du ratio NLR de la population sévère est de 6.5 [4,5–10,2] contre un ratio de 2.1 [1,5–2,9] chez celle non sévère.

Nos résultats sont similaires à ceux de l'étude espagnole de Ruiz et al, qui elle a retrouvé un ratio de 2.07 chez les cas non sévères contre un ratio de 6.58 chez ceux sévères. (54)

Lopez Escobar et al ont retrouvé des valeurs supérieures 8.7 [4.3–14.3] pour les non survivants contre 3.8 [2.5–6.7] pour les survivants.

Dans notre étude, le ratio NLR est considéré comme le biomarqueur le plus performant en matière de sévérité. La valeur seuil prédictive est de 3,9.

Ce résultat est comparable à la série de Yang et al, dont la valeur seuil est de **3.3** pour la survenue de sévérité.

La revue systématique de Li et al, ayant regroupé 13 études traitant du rôle prédictif du ratio NLR dans la survenue de la sévérité, a souligné la performance du ratio NLR (AUC= 0,78) et a déterminé un seuil de **4.5** comme valeur seuil de sévérité. Un ratio légèrement augmenté par rapport à celui de notre étude. (55)

Ponti et al quant à eux, ont retrouvé un ratio NLR de **2.973** comme seuil optimal au-delà duquel l'évolution est défavorable. (56)

Le ratio NLR est augmenté si le taux de neutrophiles est augmenté ou si le taux de lymphocytes est diminué. Ces deux anomalies sont les plus constatées lors l'infection grave à COVID-19 comme il a été décrit dans notre étude.

Le ratio NLR augmenté chez les patients COVID-19 pourrait être expliqué par l'existence d'un tissu endothélial non fonctionnel lors de l'infection virale, qui favoriserait des lésions cellulaires ou même l'apoptose cellulaire. Ce tissu serait corrélé à l'existence de comorbidités telles que le diabète, l'HTA ou les maladies cardiovasculaires. (54)

Tableau VI : Seuils NLR prédictifs de sévérité COVID-19

	Seuil NLR prédictif de sévérité
Notre étude	3,9
Yang et al	3,3
Lopez Escobar et al	6,63
Ruiz SJ et al	6
Li et al	4,5
Ponti et al	2,973

c. Ratio PLR :

La médiane du ratio PLR de la population sévère est de 213,2[150,6–345] contre 120,4[86,3–162,8] chez celle non sévère.

Des ratios comparables à ceux de l'étude de Ruiz et al : PLR égal à 200 chez la population classée sévère contre 193.3 chez celle classée non sévère.

Yang et al ont retrouvé des résultats significativement plus élevés : 436.5 chez les cas sévères contre 176.7 chez ceux non sévères.

Dans notre étude, la valeur seuil prédictive de sévérité est de 185.3 (AUC > 0,773). Un résultat semblable à celui de Yang et al : un seuil de 180 (AUC > 0,784).

2.9. Biomarqueurs les plus spécifiques et sensible de la sévérité de COVID-19 :

En somme, **le ratio NLR, le ratio PLR, le taux des leucocytes et neutrophiles ainsi que la CRP** sont les biomarqueurs les plus performants pour la prédiction de la sévérité de la COVID-19 dans notre étude, grâce à l'analyse courbe ROC.

Le biomarqueur le plus sensible est le ratio **NLR**.

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

- **3.9** pour le **NLR**
- **185.3** pour le **PLR**
- **7515/mm³** pour les **leucocytes**
- **4710/mm³** pour les **neutrophiles**
- **72 mg/l** pour la **CRP**

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

Tableau VII: Tableau comparatif des médianes et moyennes des différentes études

		Notre étude	Lopez Escobar et al	Yang et al	Tao et al
Cas Sévères	Hémoglobine (g/dl)	13,4[12,4-14,7]	13,5[1.19-1.48]		
	Plaquettes(/mm ³)	227000	186000 [151000-249000]		193000
	Leucocytes(/mm ³)	8645	8400 [5800-12000]	9100(+/-5600)	6400
	Neutrophiles(/mm ³)	6950	7000[4400-10100]	7730(+/-5400)	5200
	Eosinophiles(/mm ³)	10			90
	Lymphocytes(/mm ³)	990	800	650(+/-540)	870
	NLR	6,5	8,7	20,7(+/-24,1)	
	PLR	213,2	240	436,5(+/-329,2)	
	CRP (mg/l)	106,8	120	53,9(+/-60,1)	46,8
Cas non sévères	Hémoglobine (g/dl)	14,3[12,4-14,7]	13,9[1.28-1.50]		
	Plaquettes(/mm ³)	198500	210000[163000-270000]		229500
	Leucocytes(/mm ³)	5850	6400/mm ³ [4900-8400]	6400(+/-2400)	6200
	Neutrophiles(/mm ³)	3415	4500[3200-6300]	4550(+/-210)	3600
	Eosinophiles(/mm ³)	20			30
	Lymphocytes(/mm ³)	1630	1100	1170(+/-630)	1800
	NLR	2,1	3,8	4,8	
	PLR	120,4	190	176,7	
	CRP (mg/l)	17,7	55	20,1(+/-24,5)	1,8

Limitations :


Notre étude connaît certaines limites qui doivent être prises en compte.

D'abord un biais de sélection relatif à la nature de l'échantillon, majoritairement fait d'hommes militaires et à moindre degré de leur famille.


Ensuite, la collecte des données a été faite de manière rétrospective, en regroupant les données des registres du service COVID-19. Ces informations étant rédigées en pleine période de crise, certains éléments importants peuvent être manquants.

Perspectives de l'étude :

Afin de mettre en pratique les résultats de notre étude, nous espérons qu'un travail similaire soit appliquée sur une population plus large, en l'occurrence celle des patients admis aux services COVID-19 du CHU Med-6. Ainsi, nous pourrions conclure à des valeurs biologiques qui peuvent être adoptées au niveau de toutes les autres régions.



CONCLUSION



Depuis le début des premiers cas de la COVID-19, la recherche de facteurs pronostiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques a été un enjeu majeur pour détecter les formes à risque dès l'admission. Cette détection précoce va permettre au clinicien de prédire l'évolution et d'anticiper l'aggravation afin d'agir en amont pour mieux adapter sa prise en charge en adoptant des mesures thérapeutiques plus appropriées et une surveillance plus armée.

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

Ces biomarqueurs traduisent une activité biologique qui correspond à la réponse immunitaire de l'hôte lors des trois phases de l'infection : virale, inflammatoire et pro-thrombotique. Les différentes pistes thérapeutiques contre la COVID-19 ont été adoptées grâce à la connaissance de ces anomalies biologiques et de ses différents effecteurs.

Notre étude, première en son genre dans notre pays, a permis d'analyser les biomarqueurs biologiques les plus courants, à savoir l'hémoglobine, les plaquettes, les globules blancs et leurs sous-groupes ainsi que les ratios NLR, PLR et la CRP.

Nous avons pu déterminer les biomarqueurs les plus prédictifs de la sévérité de la COVID-19, à savoir le ratio NLR, le ratio PLR, le taux de leucocytes et la CRP, ainsi que leur seuil prédictif.

Enfin, le ratio NLR a été retenu comme étant le biomarqueur le plus performant avec une valeur seuil minimale de 3.9, pourvoyeuse de sévérité.



RÉSUMÉS



Résumé

L'infection au SARS-CoV-2 a été derrière une crise sanitaire dévastatrice dans le monde. L'ensemble des études menées pour identifier les principaux acteurs de la COVID-19 soulignent le rôle pivot de l'orage cytokinique et de l'état pro-thrombotique dans la survenue de la sévérité.

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

435 patients atteints de SARS-CoV-2 et admis aux services de l'hôpital militaire du 1 juillet 2020 au 31 décembre 2020, ont été divisés en deux cohortes de départ : 250 cas sévères contre 180 non sévères.

L'âge, le sexe, la présence de comorbidités ainsi que l'hémogramme et la CRP de l'admission ont été analysés.

Les biomarqueurs explorés sont : l'hémoglobine, les plaquettes, les leucocytes, les neutrophiles, les éosinophiles, les lymphocytes, les ratios NLR (Neutrophile Lymphocyte ratio) et PLR (Plaquette Lymphocyte ratio) ainsi que la CRP.

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

La médiane d'âge est de 59 ans, 105 femmes ont été recensées contre 250 hommes. 207 patients présentent une comorbidité ou plus.

L'étude univariée a retrouvé l'hémoglobine ($p=0.045$), les plaquettes ($p<0.001$), les leucocytes ($p<0.001$), les neutrophiles ($p<0.001$), les éosinophiles ($p<0.001$), les lymphocytes ($p<0.001$), les ratios NLR ($p<0.001$), PLR ($p<0.001$) et CRP (<0.001) comme étant corrélés à la sévérité COVID-19.

La courbe ROC a identifié les leucocytes (AUC>0.773), les neutrophiles (AUC>0.850) , les ratios NLR(AUC>0.909), PLR(AUC>0.769)et la CRP(AUC>0.810) comme les biomarqueurs les plus sensibles et spécifiques pour prédire la sévérité.

Conclusion : Le ratio NLR a été retenu comme étant le biomarqueur le plus performant pour la prédiction de la survenue de la sévérité. La valeur seuil de 3.9 a été retenue comme seuil minimal pourvoyeur de sévérité.

Abstract

COVID -19- has been the cause of a tremendous sanitary crisis throughout the world. The different studies that have been conducted to identify the main effectors of COVID-19, emphasized on the key role of the Cytokine Storm and the hypercoagulable state in poor outcome. This is why the analysis of the biomarkers is crucial to categorize the patients as soon as they are admitted so we can improve their medical care.

A retrospective study was performed at the military hospital of Marrakesh, Morocco, which included 435 patients with COVID-19, from 1st July to 31st December. Patients were divided in severe cases (250 cases) and non severe cases (180 cases). We explored age, sex, comorbidities' presence as well as the following biomarkers : Hemoglobin, Platelet count ,Leucocytes, Neutrophils, Eosinophiles, Lymphocytes, Neutrophil to Lymphocyte ratio NLR, Platelet to Lymphocyte ratio PLR and CRP.

The median age was 59 years old, 105 cases were women. 207 had comorbidities. The binary logistic analysis identified : hemoglobin($p=0.045$), platelet count($p<0.001$), leucocytes($p<0.001$), neutrophils($p<0.001$), eosinophiles($p<0.001$), lymphocytes($p<0.001$), NLR($p<0.001$), PLR ($p<0.001$) and CRP(<0.001) as independent factors for severe outcome. The biomarkers that showed the largest area under the curve AUC were NLR(0,909), neutrophils (0,850), CRP(0,810), PLR (0,769) and leucocytes (AUC >0.773).

NLR was identified as the most performant biomarker for predicting severe outcome in COVID-19. The cut-off value displaying the greatest prediction was determined to be 3,9.

ملخص

تعد جائحة كورونا -19- ، أزمة القرن الصحية بامتياز، نظرا لما خلفته من أضرار حول العالم . معظم الدراسات التي أقيمت لتحديد العوامل التي تتدخل في هذا المرض أشارت إلى الدور المهم الذي يلعبه كل من عاصفة السيوكين وفرط تخثر الدم في الجسم . لهذا السبب، استوجب علينا الإحاطة بالمؤشرات الحيوية من أجل التمييز بين المرضى وتحسين رعايتهم الطبية .

قمنا بجدد 435 مريض مصاب بداء كوفيد -19- في المستشفى العسكرية بمراكش . تم تقسيمهم إلى قسمين 250 حالة خطيرة، و 180 حالة مستقرة .

قامت الدراسة على تحليل كل من العمر، الجنس، وجود أمراض مزمنة، إلى جانب المؤشرات الحيوية التالية، نسبة الهيموجلوبين، الصفائح الدموية، الكريات البيضاء وفصائلها الثلاث : اللمفويات، النوتروفيل، اليوزينات، نسبة النوتروفيل على اللمفويات NLR، نسبة اللمفويات على الصفائح الدموية PLR - وأخيرا CRP-

نتائج الدراسة كانت كالاتي متوسط العمر : 59 سنة، عدد النساء يقدر ب 207 امرأة، التحليل الأحادي المتغير، خلص إلى كون كل من : الهيموكلوبين ($P=0,045$)، الصفائح الدموية ($P<0,01$) الكريات البيضاء وفصائلها ($P<0,001$) NLR، ($P<0,001$) CRP و ($P<0,001$) PLR ، عوامل تؤثر على شدة الإصابة بكوفيد -19- .

أما المؤشرات الحيوية التي أظهرت أعلى جودة في التنبؤ بشدة الإصابة بالمرض، فكانت الكريات البيضاء،

النوتروفيل، البروتين CRP و NLR و PLR.

نسبة NLR أظهرت أحسن أداء من حيث التنبؤ بشدة داء كوفيد -19- . قيمة 3,9 هي القيمة العتبة لترصد

خطورة المرض .



ANNEXES



Annexe 1

Fiche d'exploitation

Numéro du dossier :

Identité

1-Age

2-Sexe :

Masculin.

Féminin.

3- Ville

Antécédents médicaux :

- D : Diabète :
- H : Hypertension artérielle :
- P : Pneumopathie chronique :
- C : Cardiopathie :
- R : Néphropathie:
- Kc : Cancer
- ID : Immunodépression :
- AI : Maladie auto-immune
- Autres : préciser

Diagnostic positif :

PCR 1 0

Forme clinique à l'admission:

- 1 : Maladie bénigne
- 2 : Forme modérée : pneumonie
- 3 : Maladie sévère : pneumonie sévère
- 4 : Etat critique : SDRA

Paraclinique :

I. Biologique :

1-Hémogramme :

- Hémoglobine :
- Plaquettes :
- Globules blancs :
 - Polynucléaires neutrophiles
 - Eosinophiles
 - Lymphocytes

2-Bilan inflammatoire :

- CRP à l'admission
- Cinétique de la CRP :
 - Augmentation puis baisse
 - Baisse
 - Augmentation
- LDH :
- Ferritine :
- 3-Ionogramme :
 - Sodium(Na) :
 - Potassium(K) :
- 4-Fonction rénale :
 - Urée :
 - Créatinine :
- 5-Glycémie à jeun :
- 6-Bilan hépatique :
 - ASAT
 - ALAT

II. Diagnostique radiologique :

Scanner thoracique : CORADS

III. ECG

Traitement :

HCQ + AZT
Vit D+ Vit C+ Zinc
Antibiothérapie associée
Corticothérapie
TTT anticoagulant
TTT antiagrégant
Autres : O2 thérapie
Ventilation

Evolution :

1 Amélioration
2 Aggravation puis amélioration.
3 Aggravation, transfert en réanimation puis amélioration.
4 Aggravation, transfert en réanimation , décès.
5 Décès au service.

Durée hospitalisation :



BIBLIOGRAPHIE



1. **Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.**
A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 févr 2020;382(8):727-33.
2. **Allocution liminaire du Directeur général de l'OMS lors du point presse sur la COVID-19 – 11 mars 2020 [Internet]. [cité 10 juin 2021].** Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. **Covid map: Coronavirus cases, deaths, vaccinations by country. BBC News [Internet]. 7 juin 2021 [cité 11 juin 2021];** Disponible sur: <https://www.bbc.com/news/world-51235105>
4. **Hu B, Huang S, Yin L.**
The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 27 juin 2020 [cité 11 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361342/>
5. **Tsoumbou-Bakana G, Boubacar T, Hassoune S, Nani S.**
FACTEURS BIOLOGIQUES PREDICTIFS DE FORMES GRAVES DE COVID-19. 8 sept 2020;7:13-7.
6. **Covid-19 : au Maroc, les hôpitaux craignent d'être submergés par la deuxième vague. Le Monde.fr [Internet]. 18 nov 2020 [cité 11 juin 2021];** Disponible sur: https://www.lemonde.fr/afrique/article/2020/11/18/covid-19-au-maroc-les-hopitaux-craignent-d-etre-submerges-par-la-deuxieme-vague_6060253_3212.html
7. **Fu Y, Cheng Y, Wu Y.**
Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Virol Sin.* juin 2020;35(3):266-71.
8. **Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al.**
SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 16 avr 2020;181(2):271-280.e8.
9. **Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al.**
Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature.* mai 2020;581(7807):221-4.
10. **Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al.**
Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci.* 26 mai 2020;117(21):11727-34.
11. **Li Y, Zhang Z, Yang L, Lian X, Xie Y, Li S, et al.**
The MERS-CoV Receptor DPP4 as a Candidate Binding Target of the SARS-CoV-2 Spike. *iScience.* 21 août 2020;23(8):101400.

12. **Zumla A, Chan JFW, Azhar EI, Hui DSC, Yuen K-Y.**
Coronaviruses – drug discovery and therapeutic options. *Nat Rev Drug Discov.* mai 2016;15(5):327-47.
13. **Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al.**
Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 1 août 2005;202(3):415-24.
14. **Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W.**
Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of SARS-CoV-2 [Internet]. *Bioinformatics*; 2020 janv [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.01.26.919985>
15. **Yang M.**
Cell Pyroptosis, a Potential Pathogenic Mechanism of 2019-nCoV Infection. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 [cité 11 juin 2021]; Disponible sur: <https://www.ssrn.com/abstract=3527420>
16. **Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al.**
Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [Internet]. *Respiratory Medicine*; 2020 févr [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.02.06.20020974>
17. **Fu Y, Cheng Y, Wu Y.**
Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. *Viol Sin.* juin 2020;35(3):266-71.
18. **Yang D, Geng T, Harrison AG, Wang P.**
Differential roles of RIG-I-like receptors in SARS-CoV-2 infection [Internet]. *Immunology*; 2021 févr [cité 11 juin 2021]. Disponible sur: <http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.02.10.430677>
19. **Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G.**
Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* janv 2021;17(1):46-64.
20. **Rumende CM, Susanto EC, Sitorus TP.**
The Management of Cytokine Storm in COVID-19. *Acta Medica Indones.* juill 2020;52(3):306-13.

21. **Hosseini A, Hashemi V, Shomali N, Asghari F, Gharibi T, Akbari M, et al.**
Innate and adaptive immune responses against coronavirus. *Biomed Pharmacother.* déc 2020;132:110859.
22. **Sette A, Crotty S.**
Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* févr 2021;184(4):861-80.
23. **Sette A, Crotty S.**
Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 18 févr 2021;184(4):861-80.
24. **Broad and strong memory CD4 + and CD8 + T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19 – PubMed [Internet].** [cité 14 juin 2021].
Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32887977/>
25. **Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al.**
Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med.* juin 2020;26(6):845-8.
26. **Suthar MS, Zimmerman MG, Kauffman RC, Mantus G, Linderman SL, Hudson WH, et al.**
Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients. *Cell Rep Med* [Internet]. 8 juin 2020 [cité 14 juin 2021];1(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7276302/>
27. **Piccoli L, Park Y-J, Tortorici MA, Czudnochowski N, Walls AC, Beltramello M, et al.**
Mapping Neutralizing and Immunodominant Sites on the SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain by Structure-Guided High-Resolution Serology. *Cell.* 12 nov 2020;183(4):1024-1042.e21.
28. **Brouwer PJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al.**
Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science.* 7 août 2020;369(6504):643-50.
29. **Bertholom C.**
Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. *Option/Bio.* 2021;32(627):15-7.
30. **McCalla DR, Olive P, Tu Y, Fan ML.**
Nitrofurazone-reducing enzymes in *E. coli* and their role in drug activation in vivo. *Can J Microbiol.* oct 1975;21(10):1484-91.
31. **Moroi K, Sato T.**
Comparison between procaine and isocarboxazid metabolism in vitro by a liver microsomal amidase-esterase. *Biochem Pharmacol.* 15 août 1975;24(16):1517-21.

32. **Djavadi-Ohanian L, Hatefi H.**
Oxidation of NADPH by submitochondrial particles from beef heart in complete absence of transhydrogenase activity from NADPH to NAD. *J Biol Chem.* 25 déc 1975;250(24):9397-403.
33. **Prise en charge des infections des voies respiratoires basses de l'immunocompétent. Partie concernant les définitions, l'épidémiologie et les éléments du diagnostic – ScienceDirect [Internet]. [cité 12 juin 2021]. Disponible sur:**
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X06002344>
34. **these06-21.pdf [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur:**
<http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm//FT/2021/these06-21.pdf>
35. **Foresta C, Rocca MS, Di Nisio A.**
Gender susceptibility to COVID-19: a review of the putative role of sex hormones and X chromosome. *J Endocrinol Invest.* mai 2021;44(5):951-6.
36. **Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A.**
Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* juill 2020;14(4):303-10.
37. **Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, et al. Anaemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study. J Med Virol [Internet]. 19 août 2020 [cité 11 juin 2021]; Disponible sur:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7461220/>
38. **López-Escobar A, Madurga R, Castellano JM, Ruiz de Aguiar S, Velázquez S, Bucar M, et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. J Investig Med. juin 2021;69(5):962-9.**
39. **Anemia predicts poor outcomes of COVID-19 in hospitalized patients: a prospective study in Iran | BMC Infectious Diseases | Full Text [Internet]. [cité 11 juin 2021]. Disponible sur:** <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-05868-4>
40. **Cavezzi A, Troiani E, Corrao S.**
COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract [Internet].* 28 mai 2020 [cité 11 juin 2021];10(2). Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7267810/>
41. **Xu P, Zhou Q, Xu J.**
Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* juin 2020;99(6):1205-8.

42. **Yang A-P, Liu J-P, Tao W-Q, Li H-M.**
The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol.* juill 2020;84:106504.
43. **Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N, Mikami T, Miyashita H, et al.**
Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* oct 2020;509:235-43.
44. **McCray JW, Herrmann KM.**
Derepression of certain aromatic amino acid biosynthetic enzymes of *Escherichia coli* K-12 by growth in Fe³⁺-deficient medium. *J Bacteriol.* févr 1976;125(2):608-15.
45. **Marniemi J, Parkki MG.**
Radiochemical assay of glutathione S-epoxide transferase and its enhancement by phenobarbital in rat liver in vivo. *Biochem Pharmacol.* 1 sept 1975;24(17):1569-72.
46. **Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al.**
Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight.* 4 juin 2020;5(11).
47. **Disharmonic Inflammatory Signatures in COVID-19: Augmented Neutrophils' but Impaired Monocytes' and Dendritic Cells' Responsiveness – DOAJ [Internet].** [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: <https://doaj.org/article/d55db0ead0674da38051e88db0faa477>
48. **Frontiers | Neutrophils in COVID-19 | Immunology [Internet].** [cité 12 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.652470/full>
49. **Soni M.**
Evaluation of eosinopenia as a diagnostic and prognostic indicator in COVID-19 infection. *Int J Lab Hematol.* 8 déc 2020;ijlh.13425.
50. **Huang I, Pranata R.**
Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID-19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care [Internet].* 24 mai 2020 [cité 12 juin 2021];8. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245646/>
51. **Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al.**
High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci [Internet].* 24 févr 2020 [cité 12 juin 2021];12. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039956/>

52. **Fest J, Ruiter TR, Groot Koerkamp B, Rizopoulos D, Ikram MA, van Eijck CHJ, et al.**
The neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with mortality in the general population: The Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* mai 2019;34(5):463-70.
53. **Afari ME, Bhat T.**
Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and cardiovascular diseases: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016;14(5):573-7.
54. **eci.13404.pdf.**
55. **Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, et al.**
Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* déc 2020;24(1):647.
56. **Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T.**
Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 17 août 2020;57(6):389-99.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلة وسعي في انقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

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

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

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

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

المؤشرات الحيوية التنبؤية بخطورة كوفيد-19-

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2021/06/21

من طرف

الآنسة كنزة المواسني

المزداة في 24 يونيو 1992 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

كوفيد-19 - نسبة NLR - نسبة PLR - مؤشرات حيوية - تنبؤ.

اللجنة

الرئيس

س. زوهير

السيد

أستاذ في علم البكتيريا والفيروسات

المشرف

ي. الكموني

السيد

أستاذ مبرز في علم البكتيريا والفيروسات

ن. الطاسي

السيدة

أستاذة في الأمراض التعفننية

الحكام

ه. جناح

السيد

أستاذ مبرز في أمراض الرئة والصدر.