

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY
TLEMCCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :
Etude des anomalies de l'hémogramme associées au SARS-CoV-2 chez les patients COVID-19 hospitalisés au CHU Tlemcen

Présenté par :
**CHEHIIH Souria
BENSAID Amel**

Soutenu le
28 Juin 2022

Jury

Président :

Pr. L. BORSALI Maitre de conférence classe B en anatomopathologie

Membres :

Dr. W. BOUKENKOUL Maitre assistante en hématologie et transfusion sanguine

Dr. A. BAUCHE Maitre assistant en biochimie

Encadrant :

Dr. F. BEGHDAI Maitre assistante en hématologie et transfusion sanguine

Co-Encadrant

Pr. N. MERAD-BOUDIA Professeur en hématologie et transfusion sanguine

Année universitaire : 2021-2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

اللهم لك الحمد حتى ترضى، ولك الحمد إذا رضيت ولك الحمد بعد الرضا، ولك الحمد على كل حال وفي كل حين ولك الحمد كما ينبغي لجلال وجهك وعظيم سلطانك ولك الحمد حتى يبلغ الحمد منتهاه. اللهم إن الحمد والشكر كله لك وحدك لا شريك لك.

Remerciements

Nous exprimons nos plus sincères remerciements et gratitude à notre encadrante **Dr. BEGHDAI Fatéma**, Maître-assistante en Hémobiologie et transfusion sanguine, qui nous a fourni le thème de ce mémoire et qui nous a guidées avec ces orientations et ces conseils précieux tout au long de l'élaboration de ce travail. Nous tenons particulièrement à souligner sa disponibilité et son aide d'examiner les frottis sanguins périphériques malgré ses empêchements et préoccupations.

A notre Co-encadrante **Pr. MERAD BOUDIA Nadia**, Professeur en Hémobiologie et transfusion sanguine. Nous vous remercions d'avoir accepté de co-diriger ce travail, et pour avoir accepté nous faire honneur d'évaluer ce travail, et de l'enrichir par votre propositions et remarques.

A notre présidente de jury, **Pr. BORSALI Leila**, Maitre de conférences classe B en anatomopathologie. Nos remerciements les plus respectueux pour avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Aux membres de jury :

Dr. BOUKENKOUL Wafaa, Maitre assistante en hémobiologie et transfusion sanguine et **Dr. BAUCHE Ahmed**, Maitre assistant en biochimie. Nous tenons à vous remercier d'avoir accepté de nous honorer par votre présence, nous souhaitons que le présent travail vous plaise.

Nos remerciements vont aussi à tous qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

A mes chers parents

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie de m'avoir toujours encouragé, soutenu et accompagné dans chaque étape de ma vie pour gravir mon chemin de réussite.

A mon grand-père paternel

L'homme le plus tendre au monde, merci pour vos prières et votre encouragement. Que dieu vous garde pour nous.

A la mémoire de ma grand-mère

J'imagine quelle serait ta joie aujourd'hui, j'aurai voulu que tu assiste à l'aboutissement de ces années de dur labeur mais voilà dieu en a décidé autrement, que dieu t'accorde la paix éternelle et t'accueille dans son vaste paradis.

A mes adorables grands-parents maternels

Pour votre amour inconditionnel, patience, soutien et douâa tout au long de mon parcours ... merci infiniment.

A mes frères et sœurs

Que dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité.

-Chehîh Souria

Dédicace

Louanges à Allah, Qui m'a donné la patience la force et le courage durant ces longues années d'étude.

A ma grand-mère Khadem

A mes grand-pères Abelkader et Ahmed, ma grand-mère Arbía

« Que leurs âmes reposent en paix »

A ma chère mère Fadhila BERREHIL

A mon cher père Mnaour

A mes sœurs Aya « Raniya » et khoulouda

A mon frère Aymen

A mon adorable binôme Souria CHEHIL

A mes amies

Farah Marwa Houda Khawla Naouel Asmaa Kawther Sara

Samira Souhila Shaimaa

DR OUABI Amina

A tous les membres de la famille BENSaid, BERREHIL et LAOUN.

Je vous remercie d'avoir toujours été à mes côtés et de m'avoir toujours soutenue. Que Dieu préserve notre union et vous garde auprès de moi.

A tous les patients COVID-19 et leurs proches.

A tous ceux que j'aime et qui m'aime

<3

-Bensaid Amel

Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyriboNucléique.
ALAT	ALanine AminoTransfêrase.
ARN	Acide RiboNucléique.
ASAT	ASpartate AminoTransfêrase.
CCMH	Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.
CD14+	Cluster of Differentiation 14+.
CFU-E	Colony Forming Unit-Erythroid.
CFU-G	Colony Forming Unit for Granulocytes.
CFU-M	Colony Forming Unit for Macrophages.
CFU-Meg	Colony Forming Unit -Megakaryocyte.
CHU	Centre-Hospitalo-universitaire.
CoV	CoronaVirus.
COVID-19	CoronaVirus Desease of 2019.
CRP	C-reactive protein.
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques.
ECA2	Enzyme de conversion de l'angiotensine 2.
ECP	Eosinophil Cationic Protein.
EDN	Eosinophil Derived Neurotoxin.
EPO	Érythropoïétine.
fL	femtolitre.
FNS	Formule de Numération Sanguine.
FSP	Frottis de Sang Périphérique.
G/l	giga/l.
GB	Globules Blancs.
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor.
GR	Globule Rouge.
Hb	Hémoglobine.
HCoV	Human Corona Virus.

Ht	Hématocrite.
HTA	Hyper Tension Artérielle.
ICTV	International Committee on Taxonomy of Viruses.
IDR	Indices de Distribution des globules Rouges.
IFN	Interféron.
IgA	Immunoglobuline A.
IgG	Immunoglobuline G.
IgM	Immunoglobuline M.
IL3	InterLeukin 3.
IL5	InterLeukin 5.
IL6	InterLeukin 6.
JAVMA	Journal of the American Veterinary Medical Association.
LSB2	Laboratoire de Sécurité Biologique 2.
LMR	Lymphocyte to Monocyte Ratio.
LYM	Lymphocyte.
MERS-CoV	Middle East Respiratory Syndrome CoronaVirus.
MeSADP	Methylthioadenosine diphosphate.
MGG	May Grunwald Giemsa.
MIP	Macrophage Inflammatory Proteins.
MO	Moelle Osseuse.
nCov	nouveau Coronavirus.
NLR	Neutrophile to Lymphocyte Ratio.
OC	Organ Culture.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
ORF1a	Opening Reading Frame 1a.
ORF1b	Opening Reading Frame 1b.
PCR	Polymerase Chain Reaction.
PCT	Procalcitonine.
pg	picogramme.
PLR	Platelet to Lymphocyte Ratio.

PNB	PolyNucléaires Basophiles.
PNE	PolyNucléaires Eosinophiles.
PNN	PolyNucléaires Neutrophiles.
RDW	Red cell Distribution Width.
RT-PCR	Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction.
SRAA	Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.
SARS-CoV	Severe Acute Respiratory Syndrome -Coronavirus.
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus-2.
T/L	Téra par litre.
TCA	Temps de Céphaline Activé.
TCMH	Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.
TDM	TomoDensitoMétrie thoracique.
TLM	Time Lymphocyte Model.
TNF	Tumor Necrosis Factor.
TP	Temps de Prothrombine.
TPO	Thrombopoïétine.
VGM	Volume Globulaire Moyen.
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine.
VPM	Volume Plaquettaire Moyen.
VS	Vitesse de Sédimentation.
µm	Micromètre.

Liste des Figures

Figure 1: Compartimentation et organisation hiérarchique de l'hématopoïèse.(7)	3
Figure 2: Morphologie des polynucléaires neutrophiles (PNN).(13)	6
Figure 3: Morphologie des polynucléaires éosinophiles.(13).....	7
Figure 4: Morphologie des polynucléaires basophiles.(13).....	7
Figure 5: Morphologie des monocytes.(13).....	8
Figure 6: Morphologie des lymphocytes.(13).....	8
Figure 7: Distribution des cas de covid-19 dans le monde.(22)	16
Figure 8: Taxonomie humaine du coronavirus, les coronavirus humains sont représentés en jaune, et le SARS-CoV-2 responsable de covid19 en rouge.(29)	18
Figure 9: Coronavirus en microscopie électronique.(30)	18
Figure 10: Structure du génome des coronavirus, exemple du SARS-CoV.(30)	19
Figure 11: Une représentation de la structure externe et interne des coronavirus.(30)	19
Figure 12: Covid-19, Réplication Corona. Contribué par Rohan Bir Singh, MD.(19)	20
Figure 13: Structure de la sous unité S1 de la protéine S.(19).....	22
Figure 14: Les symptômes les plus fréquents chez les patients infectés par le SARS-CoV-2.(19).....	26
Figure 15: Illustration d'un test immunochromatographique (COVID19Speed-Antigen Test de la Société Biospeedia).	28
Figure 16: Présentation TDM typique de pneumonie COVID-19 chez un patient âgé de 35 ans. TDM sans injection de produit de contraste en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) sous-pleurales, bilatérales, prédominant dans les régions postérieures.(48)	30
Figure 17: Les vaccins contre la covid-19 autorisés en Algérie.(58)	33
Figure 18: Infection grave à SARS-CoV-2 : résumé de l'activation aberrante des leucocytes et de la production de cytokines contribuant à une tempête de cytokines et à une pathologie. (72)	35
Figure 19: Vacuolisation des polynucléaires neutrophiles observés chez des patients atteints de SARS-CoV-2.(78)	37
Figure 20: L'hypogranulation des polynucléaires neutrophiles observés chez des patients atteints de SARS-CoV-2. (79)	37
Figure 21: Morphologie des polynucléaires neutrophiles hyposegmentés.(80)	38
Figure 22: Polynucléaires neutrophiles avec segmentation anormale.	38
Figure 23: Eosinophile avec vacuoles cytoplasmiques.(89).....	40
Figure 24: Les anomalies morphologiques des monocytes.	41
Figure 25: Les changements dynamiques de LYM%. (101)	43
Figure 26: Interprétation de time-LYM%. (101)	43
Figure 27: Représentation des lymphocytes atypiques dans le sang périphérique chez les patients Covid-19.(105).....	44
Figure 28: Les lymphocytes réactifs observés chez les patients atteints de Covid-19. (107).....	45
Figure 29: Expression des gènes et fonction des plaquettes chez les patients atteints de Covid-19.(119).....	47

Figure 30: Processus de gestion de la pneumonie COVID-19 en fonction de l'âge et du NLR (rapport neutrophiles/ lymphocytes). (125)	49
Figure 31: Automate ADVIA® 2120i.(129)	53
Figure 32: Automate ADVIA® 560. (130)	56
Figure 33: Automate Hematek 3000.(131).....	57
Figure 34: Répartition de la population d'étude selon le genre.....	63
Figure 35: Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.....	64
Figure 36: Répartition de la population d'étude selon l'âge et le sexe.....	64
Figure 37: Répartition de la population selon la date de prélèvement.....	65
Figure 38: Répartition de la population selon les signes cliniques.....	66
Figure 39: Répartition de la population selon les comorbidités.	66
Figure 40: Répartition de la population selon les traitements utilisés pendant l'hospitalisation.....	67
Figure 41: Répartition des anomalies morphologiques des érythrocytes dans la population d'étude.	80
Figure 42: Distribution des anomalies morphologiques des leucocytes dans la population d'étude.	81
Figure 43: Les anomalies morphologiques des plaquettes dans la population d'étude.	81

Liste des Tableaux

Tableau 1: Répartition de la population d'étude selon le genre.	63
Tableau 2: Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.	63
Tableau 3: Répartition de la population d'étude selon le taux des globules rouges (GR).	67
Tableau 4: Variation du nombre des globules rouges dans la population d'étude.	68
Tableau 5: Répartition de la population d'étude selon le taux d'Hémoglobine (Hb).	68
Tableau 6: Variations des valeurs de l'Hémoglobine de la population d'étude.	68
Tableau 7: Répartition de la population d'étude selon le taux d'hématocrite (Ht). ...	68
Tableau 8: Variation du taux d'hématocrite dans la population d'étude.....	69
Tableau 9: Répartition de la population d'étude selon le VGM.....	69
Tableau 10 : Variation de VGM dans la population d'étude.....	69
Tableau 11: Répartition des patients anémiques selon le VGM.....	69
Tableau 12: Répartition de la population d'étude selon la CCMH.	70
Tableau 13: Variation de CCMH dans la population d'étude.....	70
Tableau 14: Répartition des patients anémiques selon la CCMH.	70
Tableau 15: Répartition de la population d'étude selon l'IDR.....	70
Tableau 16 : Variation d'IDR dans la population d'étude.....	70
Tableau 17: Profil de la lignée érythrocytaire des patients infectés par le SARS-CoV-2.....	71
Tableau 18: Répartition de la population d'étude selon le taux des leucocytes.	72
Tableau 19: Variation du nombre des leucocytes dans la population d'étude.	72
Tableau 20: Répartition de la population d'étude selon le taux des PNN.....	72
Tableau 21: Variation du nombre des PNN dans la population d'étude.	72
Tableau 22: Répartition de la population d'étude selon le taux des lymphocytes.	73
Tableau 23: Variation du nombre des lymphocytes dans la population d'étude.....	73
Tableau 24: Répartition de la population d'étude selon le taux des monocytes.....	73
Tableau 25: Variation du nombre des monocytes dans la population d'étude.	73
Tableau 26: Répartition de la population d'étude selon le taux des PNE.....	74
Tableau 27: Variation du nombre des PNE dans la population d'étude.....	74
Tableau 28: Répartition de la population d'étude selon le taux des PNB.	74
Tableau 29: variation du nombre des PNB dans la population d'étude.	74
Tableau 30: Profil de la lignée leucocytaire des patients infectés par le SARS-CoV-2.	75
Tableau 31: Répartition de la population d'étude selon le taux des plaquettes.....	76
Tableau 32: Variation du nombre des plaquettes dans la population d'étude.	76
Tableau 33: Répartition de la population d'étude selon le VPM.	76
Tableau 34: Variation de VPM dans la population d'étude.	76
Tableau 35: Profil de la lignée plaquettaire des patients atteints de COVID-19.....	77
Tableau 36: Répartition de la population d'étude selon le NLR.	78
Tableau 37: Variation de NLR dans la population d'étude.....	78
Tableau 38: Répartition de la population selon l'âge et le NLR.	78
Tableau 39: Répartition de la population d'étude selon le LMR.....	79
Tableau 40: Variation de LMR dans la population d'étude.	79
Tableau 41: Répartition de la population d'étude selon le PLR.....	79
Tableau 42: Variation de PLR dans la population d'étude.....	79

Tableau 43: Les variables proportions de la prédominance masculine.	82
Tableau 44: Comparaison entre la médiane d'âge de notre étude et celles des autres études.	83
Tableau 45: Les variables proportions des signes cliniques les plus fréquents.	83
Tableau 46: Les variables proportions des comorbidités les plus présentes.	84
Tableau 47: Les différentes proportions de l'anémie observées.	84
Tableau 48: Les différentes proportions d'IDR observées.	85
Tableau 49: Les variables proportions de la leucocytose observées.	86
Tableau 50: Les variables proportions de la leucopénie observées.	86
Tableau 51: Les différentes proportions de la neutrophilie observées.	87
Tableau 52: Les proportions de la lymphopénie observées.	87
Tableau 53: Les proportions de la monocytose et la monocytopénie observées.	88
Tableau 54: Les proportions de l'éosinopénie observées.	88
Tableau 55: Les proportions de la basophilie observées.	88
Tableau 56: Les proportions de la thrombopénie et la thrombocytose observées.	89
Tableau 57: Les proportions de VPM observés.	90
Tableau 58: Les différentes médianes de NLR observées.	90
Tableau 59: Les différentes médianes de PLR observés.	91
Tableau 60: Les variables proportions des globules rouges en rouleaux observés. ...	92

Table des matières

Remerciements.....	ii
Dédicace.....	iii
Liste des abréviations.....	v
Liste des Figures	viii
Liste des Tableaux	x
Table des matières.....	xii
Introduction.....	2
REVUE DE LA LITTERATURE	4
I. Hématopoïèse et éléments figurés du sang :.....	3
A. Hématopoïèse :.....	3
B. Les éléments figurés du sang :	6
1. Définition de sang :	6
2. Les cellules sanguines :	6
2.1. Les globules rouges :	6
2.2. Les globules blancs :.....	6
2.3. Les plaquettes :	8
II. L'hémogramme :.....	9
A. Définition :	9
B. Indications :	9
C. Numération de la formule sanguine (FNS) :	10
D. Frottis sanguin périphérique (FSP) :	12
III. Rappel sur le virus SARS-CoV-2 :	14
A. Définition :	14
B. Historique :.....	14
C. Epidémiologie :	16
1. La distribution dans le monde :	16
2. La distribution en Algérie :	17
3. Agent pathogène :.....	17
3.1. Nomenclature :	17
3.2. Classification et structure :.....	18
3.3. La réplication :	20
3.4. Les variants :	20
3.5. Durée d'incubation :	21

3.6.	Contagiosité et mode de transmission :	21
3.7.	Réservoir :	22
D.	Physiopathologie :	22
1.	Effet du SARS-CoV-2 sur le système respiratoire :	23
2.	Effet du SARS-CoV-2 sur les systèmes d'organes extrapulmonaires :	23
2.1.	Système cardiovasculaire :	23
2.2.	Système hématologique :	23
2.3.	Tractus gastro-intestinal :	25
2.4.	Système nerveux central :	25
E.	Diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 :	25
1.	Signes cliniques :	25
2.	Diagnostic virologique :	26
2.1.	Biologie moléculaire :	26
a.	RT-PCR :	27
2.2.	Sérologie :	28
a.	Tests antigéniques :	28
b.	Tests sérologiques :	29
3.	Diagnostic radiologique :	29
3.1.	Radiographie du thorax :	29
3.2.	Tomodensitométrie thoracique (TDM) :	30
4.	Diagnostic biologique :	30
4.1.	Le bilan hématologique :	30
4.2.	Le bilan biochimique :	31
F.	Prise en charge :	32
1.	Traitement curatif :	32
2.	Traitement préventif :	32
2.1.	Mesures non spécifiques :	32
2.2.	Les vaccins :	33
IV.	Les anomalies hématimétriques associées au SARS-CoV-2 :	34
A.	Les anomalies de la lignée érythrocytaire :	34
B.	Les anomalies de la lignée leucocytaire :	35
C.	Les anomalies plaquettaires :	45
D.	L'importance des rapports (NLR), (LMR) et (PLR) dans la prédiction de la gravité de la Covid-19 :	47
1.	Neutrophils-to-Lymphocytes ratio (NLR) :	48

2. Lymphocytes to Monocytes ratio (LMR) :	49
3. Platelets to Lymphocytes ratio (PLR) :	50
LA PARTIE PRATIQUE	51
I. Objectifs d'étude :	52
1. Objectif principale :	52
2. Objectifs secondaires :	52
II. Cadre de l'étude :	52
III. Patients :	52
1. Critères d'inclusion :	52
2. Critères d'exclusion :	52
3. Critères de non-inclusion :	53
IV. Matériels :	53
1. Matériels de prélèvement :	53
2. Automates pour Numération de Formule Sanguine (FNS) :	53
2.1. ADVIA® 2120i :	53
2.2. ADVIA® 560 :	56
3. Matériels pour le frottis de sang périphérique (FSP) :	57
V. Méthodes :	58
1. Recueil des données des patients :	58
2. Hémogramme :	58
2.1. Prélèvement et acheminement :	58
2.2. Formule de numération sanguine (FNS) :	59
2.3. Frottis Sanguin Périphérique (FSP) :	59
3. Calcule des indices de prédiction de la gravité :	61
4. Analyses statistiques :	62
VI. Résultats :	63
A. Résultats démographiques :	63
1. Selon le genre :	63
2. Selon l'âge :	63
3. Selon l'âge et le sexe :	64
B. Résultats cliniques :	65
1. Répartition de la population selon la date de prélèvement :	65
2. Répartition de la population selon les signes cliniques :	66
3. Répartition de la population selon les comorbidités :	66

4. Répartition de la population selon les traitements utilisés pendant l'hospitalisation :	67
C. Résultats biologiques :	67
1. Les paramètres de la lignée érythrocytaire :	67
1.1. Les Globules rouges :	67
1.2. Hémoglobine :	68
1.3. Hématocrite (Ht) :	68
1.4. Volume globulaire moyen (VGM) :	69
1.5. Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) :	70
1.6. Indice de distribution des globules rouges (IDR) :	70
2. Les paramètres de la lignée leucocytaire :	72
2.1. Les leucocytes :	72
2.2. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) :	72
2.3. Les lymphocytes :	73
2.4. Les monocytes :	73
2.5. Les polynucléaires éosinophiles (PNE) :	74
2.6. Les polynucléaires basophiles (PNB) :	74
3. Les paramètres de la lignée plaquettaire :	76
3.1. Les plaquettes :	76
3.2. Le volume plaquettaire moyen (VPM) :	76
4. Résultats des indices de la prédiction de la gravité :	78
4.1. Neutrophils-to-Lymphocytes ratio (NLR) :	78
4.2. Lymphocytes to Monocytes ratio (LMR) :	79
4.3. Platelet-to-Lymphocytes ratio (PLR) :	79
5. Résultats de frottis sanguin périphérique :	80
VII. Discussion :	82
Limites de l'étude	96
Conclusion	97
Références bibliographiques	98
Annexes	108

Introduction

En décembre 2019, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a été signalée pour la première fois à Wuhan, en Chine. L'agent pathogène a été déterminé comme étant un nouveau b-coronavirus, actuellement appelé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2) et elle a eu un effet catastrophique sur la démographie mondiale.(1)

Le 11 mars 2020, elle a été déclarée pandémie par l'Organisation mondiale de la santé.(2)

La présentation clinique varie d'infections asymptomatiques à bénignes des voies respiratoires à une maladie grave accompagnée de lésions pulmonaires, de défaillances multiviscérales et de décès. Bien que l'on pense que les poumons sont le site sur lequel le SARS-CoV-2 se réplique, les patients infectés signalent souvent d'autres symptômes, suggérant l'implication multisystémique.(3)

Plusieurs altérations des paramètres hématologiques, tels que les plaquettes, le nombre total de globules blancs, les lymphocytes et les neutrophiles ont été décrits comme étant associés à l'infection par le SARS-CoV-2. Ces variations hématologiques sont corrélées à la gravité de la maladie et au pronostic. (4)

L'état actuel des connaissances concernant la pertinence de certaines analyses de laboratoires dans le contexte de la COVID-19 ne permet pas de standardiser les pratiques et les décisions concernant la prise en charge du patient. Ces examens biologiques peuvent être utiles afin de stratifier le risque pour le pronostic et pourraient permettre d'orienter et d'adapter les soins en fonction des risques de complications.

Ainsi, quelle est l'intérêt de ces paramètres hématologiques et quelle est leur impact pronostique dans la surveillance des malades COVID-19 ?

Nous avons réalisé cette étude dans le but de :

- Détecter les anomalies quantitatives et qualitatives de l'hémogramme chez les patients COVID-19.
- Comparer les valeurs des anomalies de l'hémogrammes associées au SARS-CoV-2 retrouvées dans notre étude à celles disponibles dans la littérature.
- Evaluer les indices de prédiction de la gravité tels que le NLR (Neutrophils-to-Lymphocytes Ratio), le LMR (Lymphocyte-to-Monocytes ratio) et le PLR (Platelet-to-Lymphocytes Ratio)

REVUE DE LA LITTERATURE

I. Hématopoïèse et éléments figurés du sang :

A. Hématopoïèse :

1. Définition :

L'hématopoïèse est définie comme l'ensemble des mécanismes aboutissant à la production constante et régulière des cellules sanguines des différentes lignées cellulaires à partir de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes.(5)

Elle englobe :

- La myélopoïèse qui regroupe :
 1. L'érythropoïèse produit les érythrocytes.
 2. La granulopoïèse produit les granulocytes.
 3. Thrombopoïèse ou mégacaryocytopoïèse produit les plaquettes.
- La lymphopoïèse, responsable de la production des cellules lymphoïdes (lymphocytes et plasmocytes).(6)

2. Les compartiments de l'hématopoïèse :

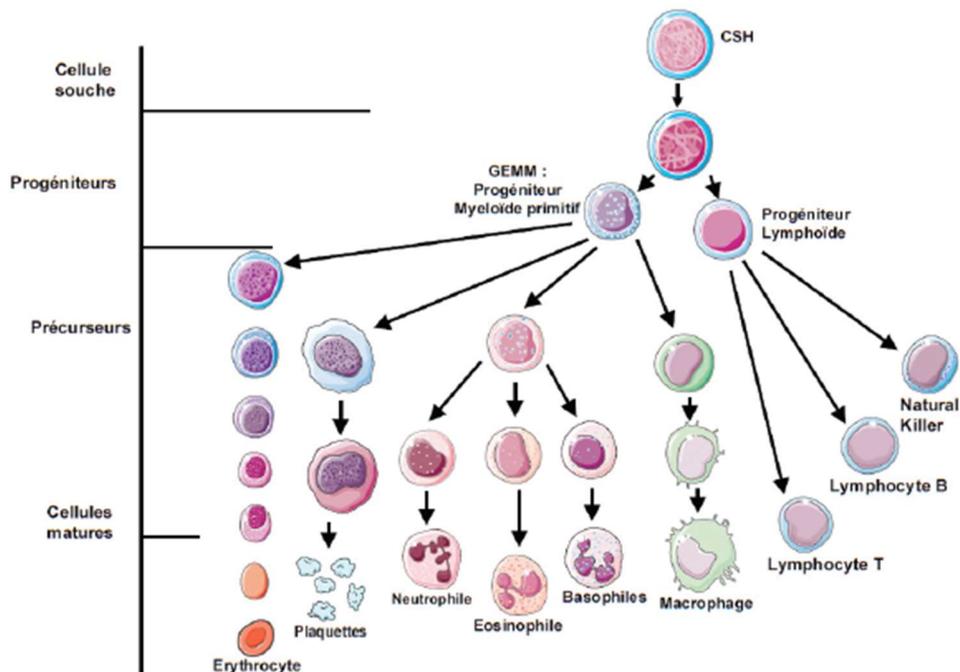


Figure 1: Compartimentation et organisation hiérarchique de l'hématopoïèse.(7)

Il y a quatre compartiments dans l'hématopoïèse qui répondent à des niveaux de différenciation croissante :

- Compartiment des cellules souches.
- Compartiment des progéniteurs.
- Compartiment des précurseurs.
- Compartiment des cellules sanguines matures.(6)

2.1. Compartiment des cellules souches multipotentes :

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) se situent dans la moelle osseuse (MO), elles ne sont pas reconnaissables morphologiquement.(8)

Assurent deux fonctions :

- Leur propre renouvellement (ou auto-renouvellement).
- La production de cellules différenciées.

2.2. Compartiment des progéniteurs :

Ils proviennent des cellules souches, leur capacité d'auto-renouvellement diminue avec leur maturation. Les progéniteurs ne sont pas identifiées par le myélogramme.(9)

Dans chaque lignée, les progéniteurs les plus matures (CFU-E, CFU-G, CFU-M, CFU-Meg, etc.) se différencient en précurseurs.(8, 10)

2.3. Compartiment des précurseurs :

Les précurseurs ont perdu toute capacité d'auto-renouvellement, et ils sont morphologiquement identifiables sur le frottis médullaire.(8, 10)

2.4. Compartiment des cellules sanguines matures :

Ce dernier compartiment est constitué de cellules matures spécialisées qui passent du compartiment médullaire à la circulation sanguine : les globules rouges, les granulocytes, les monocytes, les plaquettes et les lymphocytes.(8)

3. Régulation de l'hématopoïèse :

L'hématopoïèse est très finement régulée pour permettre une adaptation de chaque lignée en fonction de ses besoins propres, cette régulation très complexe fait intervenir quatre éléments (8) :

3.1. Le microenvironnement médullaire :

Il représente le tissu conjonctif de soutien qui permet la prolifération et la différenciation des cellules hématopoïétiques. Il est constitué de deux composantes :

- Une composante cellulaire (cellules stromales).
- Une composante moléculaire (les molécules de la matrice extracellulaire).(6)

3.2. Les facteurs de croissance :

Ce sont des glycoprotéines qui agissent comme des "hormones hématopoïétiques", à l'exception de l'EPO synthétisée par le rein.(10)

Selon leur site d'action durant l'hématopoïèse, on peut citer 3 types de facteurs de croissance :

Les facteurs de promotion :

Ils augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire et sensibilisent les cellules souches multipotentes à l'action des autres facteurs de croissance (IL6, Stem CellFactor...). (10, 11)

Les facteurs multipotents :

Ils assurent la survie et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques. Ce sont l'IL3 et le GM-CSF (Colony Stimulating Factor) principalement que l'on retrouve à tous les stades de différenciation de la lignée myéloïde.(10, 11)

Les facteurs restreints :

Ils sont spécialisés avec un effet restreint sur une ligne bien précise, ce sont des facteurs de différenciation terminale.(8) Ils favorisent la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs (l'érythropoïétine EPO, thrombopoïétine TPO, IL5).(10)

3.3. Les vitamines et les oligoéléments :

-Les vitamines telles que : **la cobalamine** et **les folates**, sont considérés comme des vitamines anti-mégaloblastiques.

-Les oligoéléments tels que : le **fer**, **zinc** et le **cuivre** interviennent dans la synthèse de l'hémoglobine des globules rouges.(11)

3.4. Les inhibiteurs de l'hématopoïèse :

Ces facteurs entraînent l'arrêt de la prolifération, ils ne se limitent à aucune lignée. Exemple : interférons, TNF α , TNF β , MIP1 α .(6)

B. Les éléments figurés du sang :

1. Définition de sang :

Le sang est une suspension de cellules dont la coloration rouge est due à la présence massive de globules rouges, riches en hémoglobine. Les cellules sont en suspension dans le plasma.(8)

2. Les cellules sanguines :

2.1. Les globules rouges :

Aussi appelés hématies ou érythrocytes, sont les cellules les plus répandues dans le sang. Avec une production quotidienne de 200×10^9 par jour, et une durée de vie de 120 jours.(8, 12)

2.2. Les globules blancs :

Appelés aussi leucocytes, sont les cellules nucléées du sang, qui font tous partie de la défense immunitaire contre les infections.(8)

On distingue morphologiquement :

- Les granulocytes, ou polynucléaires, leur noyau est bi- ou plurisegmenté, et leur cytoplasme contient de nombreuses granulations neutrophiles, éosinophiles ou basophiles.
- Les cellules dites mononuclées (monocytes et lymphocytes).

2.2.1. Les granulocytes :

a. Les polynucléaires neutrophiles :

La moelle fabrique environ 50×10^9 polynucléaires neutrophiles par jour. Elles ont une durée de vie de vingt-quatre heures dans le sang, et leur fonction primordiale est la défense antibactérienne, qui repose sur la phagocytose.(8)

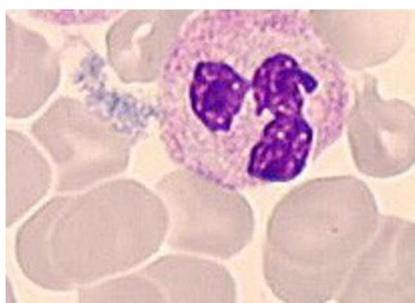


Figure 2: Morphologie des polynucléaires neutrophiles (PNN).(13)

b. Les polynucléaires éosinophiles :

Ils agissent en phagocytant les œufs des parasites (helminthes) et en neutralisant les réactions d'hypersensibilité immédiates (allergie) par la sécrétion d'histamine.(8, 9)

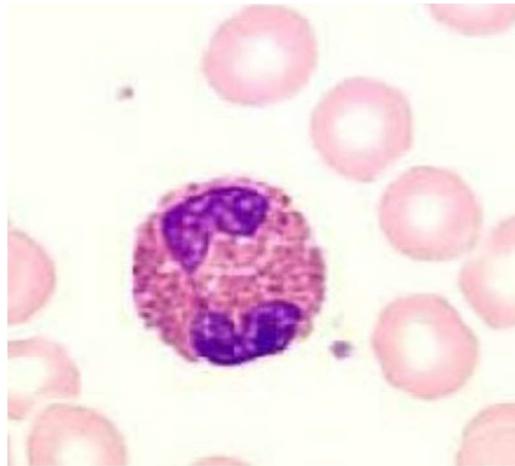


Figure 3: Morphologie des polynucléaires éosinophiles.(13)

c. Les polynucléaires basophiles :

Les polynucléaires basophiles sont les leucocytes les moins fréquents dans le sang. Ils possèdent des granules qui comportent de l'histamine qui joue un rôle essentiel dans les réactions inflammatoires localisées et dans l'hypersensibilité immédiate.(8, 12)

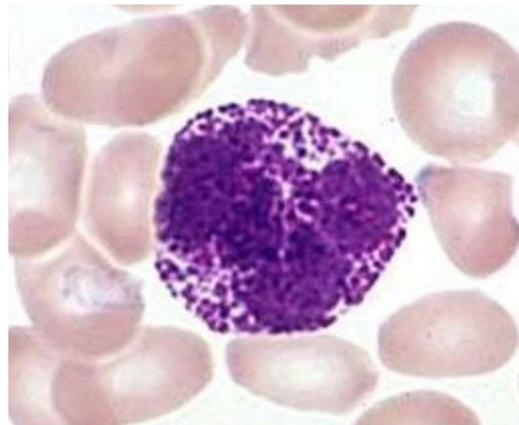


Figure 4: Morphologie des polynucléaires basophiles.(13)

2.2.2. Les monocytes :

Les monocytes semblent être les plus grandes cellules sanguines, ils circulent dans le sang avant de gagner les tissus où ils sont transformés en macrophages ou en cellules dendritiques.(14)

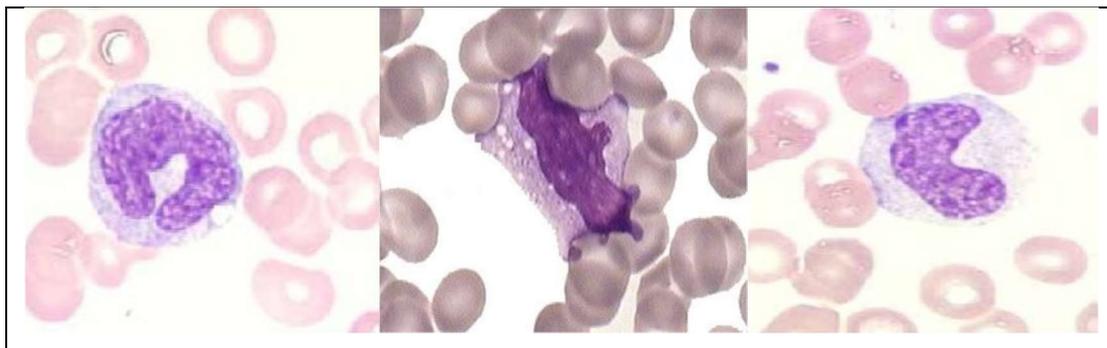


Figure 5: Morphologie des monocytes.(13)

2.2.3. Les lymphocytes :

Les lymphocytes sont les composants les plus importants de l'immunité. Dans le sang, leur morphologie est assez variable : petites cellules avec un noyau arrondi et une quantité variable de cytoplasme avec parfois quelques granulations azurophiles.(14)

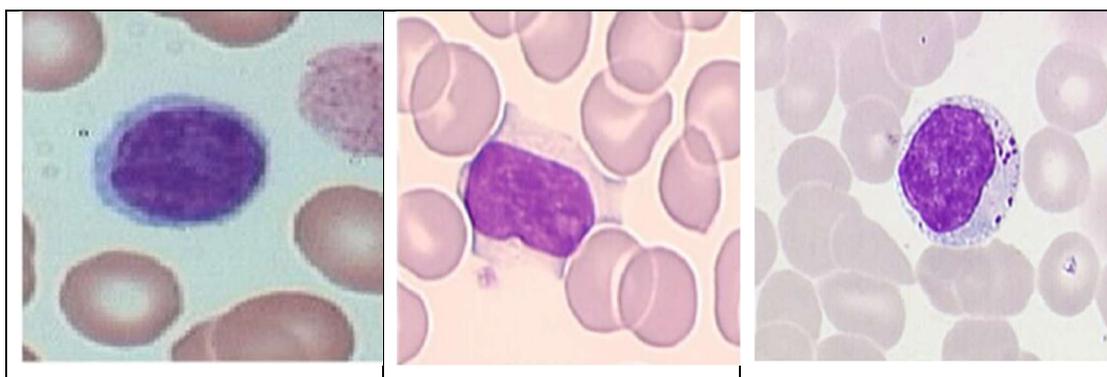


Figure 6: Morphologie des lymphocytes.(13)

2.3. Les plaquettes :

Les plaquettes sanguines (ou thrombocytes) sont de petits fragments cellulaires anucléés à forte capacité d'adhésion aux structures endothéliales, et ont un rôle essentiel dans l'hémostase. Elles proviennent de la fragmentation du cytoplasme de précurseurs médullaires : les mégacaryocytes.

Les plaquettes sanguines vivent 7 à 10 j dans le sang et leur nombre reste stable toute la vie chez un même individu ($N = 150 - 400 \text{ G/L}$), grâce à un mécanisme de régulation particulier faisant intervenir la thrombopoïétine (TPO).(12, 15)

II. L'hémogramme :

A. Définition :

L'hémogramme est un examen biologique de base en hématologie. Utilisé pour dépister, explorer et suivre la plupart des hémopathies, qu'elles soient bénignes ou malignes. (8, 9)

Il comporte deux types d'analyses distinctes :

- **Numération de la formule sanguine (FNS) :** c'est l'analyse **quantitative** des éléments figurés du sang: globules rouges, globules blancs, plaquettes ; réalisé en routine par des automates.(13, 16)
- **Frottis sanguin périphérique (FSP) :** c'est l'analyse **qualitative** pour étudier la morphologie des cellules.(8)

B. Indications :

L'hémogramme est un examen d'orientation très important ; ses indications sont très nombreuses. Il doit être effectué devant :

Des signes indiquant une diminution ou une augmentation d'une ou plusieurs lignées sanguines :

- Syndrome anémique : pâleur, asthénie, dyspnée, vertiges, céphalées, bourdonnements d'oreilles, tachycardie...
- Syndrome hémorragique.
- Thromboses artérielles ou veineuses.
- Quelques situations sans aucun symptôme.
- Grossesse.
- Médecine de travail, de dépistage.
- En préopératoire, en préthérapeutiques ou en suivi.(6, 8)

C. Numération de la formule sanguine (FNS) :

1. Les paramètres érythrocytaires :

➤ Nombre de Globule Rouge :

La production continue des globules rouges est assurée par l'érythropoïèse, cependant il y a quelques facteurs qui peuvent être à l'origine de variations des globules rouges, tel que : le sexe, l'âge, la race, la grossesse, consommation d'alcool.(15)

Les valeurs normales :

- Homme : 4.5-5.9 T/L.
- Femme : 4-5.4 T/L.(13)

➤ Taux de l'Hémoglobine (Hb) :

C'est le constituant principal du globule rouge qui **fixe l'oxygène**, varie en fonction de **l'âge** et **le sexe**. Il définit l'anémie en cas de diminution et la polyglobulie en cas d'augmentation au-delà des valeurs normales.(15)

Les valeurs de référence de la concentration de l'hémoglobine sont les suivantes :

- Homme adulte : 13 à 18 g/dl.
- Femme adulte : 12 à 16 g/dl.(8)

➤ Taux de l'Hématocrite (Ht) :

L'hématocrite (Ht) est le volume occupé par les hématies dans un volume de sang, Varie en fonction de l'âge et le sexe, Il s'exprime en L/L ou L.L-1, parfois en %.(13)

Calculé par l'automate selon la formule : **VGM** × **nombre de globules rouges**.

- Homme adulte : 40-54%.
- Femme adulte : 37-47%.(13)

➤ Les indices érythrocytaires :

Le Volume Globulaire Moyen (VGM) :

Le VGM correspond au volume moyen des hématies circulant dans le sang, exprimé en femtolitre (fL),(13) il est déterminé par le ratio entre **l'hématocrite** et **le nombre des globules rouges** ainsi que par les automates. La valeur normale se situe entre 80 fL et 100 fL chez l'adulte.(8)

Utilisé pour classer une anémie :

- Normocytaire entre 80 fL et 100 fL.
- Microcytaire si < 80 fL.
- Macrocytaire si > 100 fL.(17)

La Teneur Corpusculaire Moyenne en Hb (TCMH) :

Ou teneur globulaire moyenne en Hb (TGMH) qui est la quantité moyenne d'Hb contenu dans un globule rouge. C'est un indicateur érythrocytaire qui est rarement utilisé. Il est par contre un très bon signe de carence martiale.

Elle est importante pour le diagnostic des différentes formes d'anémie. En cas de diminution, elle signifie une hypochromie, on le calcul par la formule :

$$TCMH = \frac{\text{taux d'hémoglobine}}{\text{taux des GR}}$$

Les valeurs normales quels que soit l'âge et le sexe sont de 27 à 32 picogrammes par cellule.(6, 14, 16)

La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hb (CCMH) :

Il s'agit de la concentration moyenne d'hémoglobine dans un globule rouge ; la valeur normale pour les deux sexes et à tout âge se situe entre 32 et 36 g/dl.

La CCMH est jugée comme un indicateur moins sensible de l'hypochromie que la TCMH en cas d'anémie.

Elle permet de déterminer le type d'anémie : normochrome si compris entre 32 et 36 g/dL, hypochrome si inférieur à 32 g/dL.(8, 13, 17)

$$CCMH = \frac{\text{taux d'hémoglobine}}{\text{taux d'hématocrite}}$$

L'indice de distribution des rouges :

IDR ou RDW aussi appelé indice d'anisocytose, correspond au coefficient de variation des globules rouges autour de la moyenne.

Utilisé également comme indice d'anémie.(13)

Si IDR < 15 %, la population érythrocytaire est homogène.

Si IDR > 15 %, il y a une anisocytose.

2. Les paramètres leucocytaires :

➤ **Taux des leucocytes :**

Si le taux des leucocytes dépasse les valeurs seuils ça donne :

- Une hyperleucocytose : leucocytes >10 giga/l
- Une leucopénie : leucocytes < 4 giga/l.

➤ **La formule leucocytaire :**

Il existe cinq classes distinctes de leucocytes qui se coordonnent pour assurer la défense immunitaire :

- Polynucléaires neutrophiles : 1,5–7 giga/l.
- Polynucléaires éosinophiles : 0,05–0,5 giga/l.
- Polynucléaires basophiles : 0,01–0,05 giga/l.
- Lymphocytes : 1,5–4 giga/l.
- Monocytes : 0,1–1 giga/l.(8)

3. Les paramètres plaquettaires :

➤ **Taux des plaquettes :**

Le taux des plaquettes est un paramètre important inclus dans de nombreux systèmes de classification qui évaluent la gravité de plusieurs maladies thrombotiques.(4)

Valeurs normales entre 150 et 400 giga/l.

- Thrombopénie : < 150 G/l.
- Thrombocytose : >400 G/l.(8)

➤ **Volume Plaquettaire Moyen (VPM) :**

Le volume plaquettaire moyen est un indice potentiellement utile d'activité plaquettaire, aussi considéré comme un biomarqueur pro-inflammatoire et prothrombotique qui peut déterminer rapidement et facilement le risque thrombotique. Il est augmenté moyennement en cas de thrombopénie.(18)

D. Frottis sanguin périphérique (FSP) :

C'est une analyse morphologique des éléments figurés du sang (Globules rouges, Plaquettes, Globules Blancs), ne peut se faire que sur un frottis sanguin obtenu par étalement d'une goutte de sang sur une lame en verre puis coloration au May Grunwald Giemsa (MGG) ensuite l'est examiné au microscope.

Ce frottis sanguin sert à évaluer la taille et la forme des érythrocytes, l'aspect et la différenciation des leucocytes, les cellules anormales, la taille et la morphologie des plaquettes, à détecter les parasites sanguins, par ex. la malaria.(6, 8, 12)

III. Rappel sur le virus SARS-CoV-2 :

A. Définition :

Le **SARS-CoV-2** est le virus responsable de la pandémie actuelle, il a eu un effet catastrophique sur la démographie mondiale, et présente la crise sanitaire mondiale la plus importante depuis l'ère de la pandémie de grippe de 1918.(19)

B. Historique :

1. Découverte des coronavirus animaux :

-**1930**, le premier coronavirus découvert est un virus animal, **virus de la bronchite infectieuse aviaire** dans le Dakota du Nord (Etats-Unis). Responsable chez les volailles d'une maladie respiratoire aiguë très contagieuse. En 1931, Arthur Frederick Schalk et MC Hawn rapportent en dans le Journal of the American Veterinary Medical Association (JAVMA) avoir identifié une nouvelle maladie respiratoire chez des poussins âgés de deux jours à trois semaines et c'était qu'à 1937 que deux chercheurs américains de l'université Rutgers (New Jersey), Fred Robert Beaudette et Charles Bannus Hudson, rapportent dans le JAVMA être parvenus à cultiver l'agent responsable sur des œufs de poule embryonnés.

-**1946**, le **virus de la gastroentérite du porc** est identifié.

-**1949**, des chercheurs du Rockefeller Institute (New York), puis une équipe londonienne en 1951, découvrent le **virus de l'hépatite murine** chez une souris paralysée.

Ces trois pathologies sont dues à des virus appartenant à une même famille, cependant, la relation entre ces maladies, qui touchent les poulets, les porcs et les souris, n'est pas encore établie. C'est la découverte des premiers coronavirus humains dans les années 1960, qui aboutira à classer ces virus animaux et humains dans la famille des *Coronaviridae*.

2. Découverte des coronavirus humains (HCoV) :

-**1965**, la découverte et l'isolement du premier coronavirus humain **B814** par les chercheurs britanniques David Tyrrell et Malcolm Bynoe (Salisbury, Angleterre).

-**1966**, le virus **HCoV 229E** a été cultivé par des chercheurs à l'université de Chicago. Ce virus ressemble sur le plan morphologique au coronavirus humain B814 ainsi qu'à celui de la bronchite infectieuse aviaire.

-**1967**, une autre souche, nommée **HCoV OC43**, est découverte aux Etats-Unis par Kenneth McIntosh et ses collègues des Instituts nationaux de la santé (NIH, Bethesda, Maryland). L'OC (organ culture) indique que la croissance de ces virus a été réalisée en utilisant des cultures cellulaires provenant de divers organes.

-**A la fin des années 1960**, la relation était établie entre les virus de la bronchite infectieuse aviaire, de la gastroentérite du porc et de l'hépatite murine qu'ont la même morphologie caractéristique « en couronne » en microscopie électronique.

-**1975**, le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) approuve la création d'une nouvelle famille de virus, les *Coronavirinae*, qui eux-mêmes appartiennent au genre des *Coronaviridae* (coronavirus).

-Avant 2000, en médecine humaine, les pathologies associées aux coronavirus sont jugées comme suffisamment modérées.

-**2003**, l'identification d'un coronavirus **SARS-CoV** (en anglais pour Severe Acute Respiratory Syndrome) comme agent infectieux responsable du **Syndrome Respiratoire Aigu Sévère**. L'épidémie a débuté dans le delta de la Rivière des Perles (Guangdong, Sud de la Chine) et a touché 29 pays (Asie, Europe, Amérique du Nord et du Sud). Au total, 8 098 individus ont été infectés par le SARS-CoV et 774 en sont morts. La civette palmiste masquée (*Paguna larvata*) a été identifiée comme l'animal ayant transmis le coronavirus SARS-CoV à l'Homme. Il a par la suite été montré que la chauve-souris rhinolophe fer-à-cheval représente sans doute le réservoir naturel de ce virus.

-**2004 et 2005**, l'identification de nombreux coronavirus, dont deux infectant l'Homme, le **HCoV-NL63** et le **HKU1**.

-**Septembre 2012**, le **MERS-CoV** émerge au Moyen-Orient (**Middle-East Respiratory Syndrome**), tout commence par la survenue en juin 2012 d'un cas d'infection respiratoire sévère à Djeddah, en Arabie saoudite. Le patient, âgé de 60 ans, meurt d'une pneumonie, compliquée dans un second temps d'une insuffisance rénale. La transmission du MERS-CoV se poursuit toujours aujourd'hui à faible ampleur. Fin janvier 2020, on comptait 2 519 cas confirmés de MERS, dont 866 morts. Le dromadaire apparaît d'être le réservoir animal majeur du MERS-CoV et la source animale de l'infection chez l'homme.

-**2019**, la survenue des cas de pneumonies sévères a été observée en décembre dans la ville de Wuhan, en Chine. Un nouveau coronavirus associé à cette épidémie a été identifié au début de janvier 2020 et nommé **SARS-CoV-2** responsable de **la maladie covid 19. (20)**

À l'heure actuelle, **sept types de CoV humains (HCoV)** ont été identifiés qui infectent les humains, provoquant des maladies allant d'une forme bénigne ou d'un rhume à des infections graves et/ou mortelles. Parmi eux, **quatre HCoV**, dont HCoV-OC43, HCoV-229E, HCoV-HKU1 et HCoV-NL63, sont sporadiquement attribués à des infections similaires au rhume, mais peuvent dans de rares cas provoquer des infections graves chez les nourrissons, les adolescents et les personnes âgées.

Les trois autres coronavirus comprenant le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV), le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV) et le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère-2 (SARS-CoV-2) peuvent affecter les voies respiratoires inférieures et provoquer des troubles respiratoires graves et pneumonie chez l'homme.(21)

C. Epidémiologie :

1. La distribution dans le monde :

Depuis qu'il a été déclaré pandémie mondiale par l'OMS, le SARS-CoV-2, le virus responsable de la COVID-19 s'est propagé dans **223 pays** avec plus de 464 millions de cas et plus de 6 millions de décès signalés dans le monde. Les États-Unis ont connu le plus grand nombre d'infections par le SARS-CoV-2 et de décès liés à la COVID-19, suivis du Brésil et de l'Inde. En fait, la COVID-19 était la troisième cause de décès aux États-Unis en 2020 après les maladies cardiaques et le cancer, avec environ 375 000 décès signalés.(19, 22)



Figure 7: Distribution des cas de covid-19 dans le monde.(22)

L'estimation actuelle de l'OMS du taux mondial de létalité de la COVID-19 est de 2,2 %. Cependant, le taux de létalité est affecté par des facteurs tels que **l'âge, les conditions préexistantes sous-jacentes et la gravité de la maladie** et varie considérablement d'un pays à l'autre.(23)

2. La distribution en Algérie :

Le 25 février 2020, le ministre algérien de la Santé, Abderrahmane Benbouzid, a annoncé au journal télévisé le premier cas de Covid-19. Un Italien salarié d'Eni, originaire de Lombardie, l'une des zones les plus touchées en Italie, arrivé le 18 février, sur la base Menzel Ledjmet Est dans la wilaya d'Ouargla, a été confirmé en laboratoire positif au SARS-CoV-2.(24)

16 membres d'une même famille de la région de Blida, ont été contaminés par le coronavirus à la suite de contacts avec des ressortissants algériens en France. L'enquête épidémiologique a permis de remonter la trace de la contamination à un Algérien de 83 ans et sa fille résidant en France qui ne figurent pas parmi ces 16 cas. Cet homme et sa fille ont séjourné du 14 au 21 février dans leur famille à Blida.(25) Et du 1^{er} mars 2020, un foyer de contagion se forme dans la wilaya de blida **le 25 février 2020**.(26) Par la suite, les cas sont augmentés et l'infection par le coronavirus se propage pour toucher toutes les wilayas algériennes.

Aujourd'hui, il y a eu 265684 cas de contamination et 6874 décès liés au SARS-CoV-2 recensés dans l'Algérie depuis le début de la pandémie.(27)

3. Agent pathogène :

3.1. Nomenclature :

Le virus responsable de la pandémie était connu sous le nom de nouveau coronavirus 2019 (2019-nCoV) puis des noms officiels ont été annoncés :

Virus : coronavirus 2 **ou** syndrome respiratoire aigu sévère 2 (**SARS-CoV-2** car il a une caractérisation génomique 82% identique de celle de SARS-CoV isolé en 2003.)

Maladie : maladie à coronavirus **ou** Covid-19 pour Coronavirus Disease 2019.(19, 28)

3.2. Classification et structure :

Classification :

Le SARS-CoV-2 est l'un des sept coronavirus humains et appartient à :

- L'ordre : Nidovirales.
- La famille : Coronaviridae.
- La sous-famille : Orthocoronavirinae. (29)

Order: Nidovirales					
Family: Coronaviridae					
Sub-family	Genus	Sub-genus	Species	Sub-species	
Orthocoronaviridae	Alphacoronavirus	Duvinacoronavirus	HCoV-229		
		Setracovirus	HCoV-NL63		
	Betacoronavirus	Embecovirus		HCoV-HKU1	
				Betacoronavirus 1	HCoV-OC43
		Merbecovirus	MERS-CoV		
		Sarbecovirus		SARS-CoV	
				SARS-CoV-2	
	Deltacoronavirus				
	Gammacoronavirus				

Figure 8: Taxonomie humaine du coronavirus, les coronavirus humains sont représentés en jaune, et le SARS-CoV-2 responsable de covid19 en rouge.(29)

Structure :

Les coronavirus doivent leur nom à leur aspect en microscopie électronique, avec des spicules formant une **couronne** autour de la particule virale. (30)

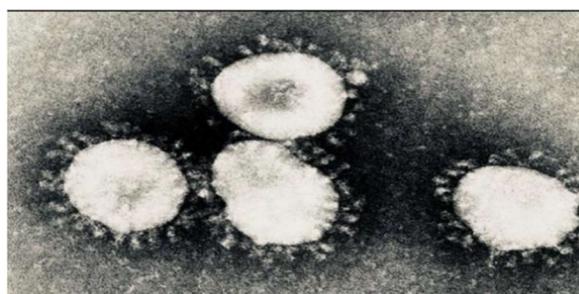


Figure 9: Coronavirus en microscopie électronique.(30)

Ils ont une taille de l'ordre de 100 à 150 nm. Ce sont des virus **enveloppés** dont le génome est un **ARN** de polarité positive d'une taille de l'ordre de 30 kilobases, ce qui en fait le génome le plus grand chez les virus à ARN. À la partie 5' du génome les cadres de lecture ORF1a et ORF1b codent 16 protéines non structurales (ns1 à ns16), à la partie 3' se trouvent les cadres de lecture codant les protéines structurales S (spike) E (enveloppe), M (membrane) et N (nucléocapside). (30)



Figure 10: Structure du génome des coronavirus, exemple du SARS-CoV.(30)

Les protéines structurales :

- **S (spike)** : la protéine S forme des spicules à la surface du virion, lui conférant son aspect caractéristique en microscopie électronique. C'est une glycoprotéine jouant un rôle majeur dans **le pouvoir infectieux** du virus, car elle se lie au récepteur cellulaire, permettant la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire nécessaire à la pénétration du virus dans la cellule.
- **E (enveloppe)** : la protéine E est la plus petite des protéines de structure, elle joue un rôle important dans la production et la maturation des particules virales.
- **M (membrane)** : la protéine M est la plus abondante des protéines de structure. Elle joue un rôle essentiel dans l'assemblage des particules virales et dans la forme de l'enveloppe.
- **N (nucléocapside)** : lié à l'ARN et constitue la nucléocapside.(30)

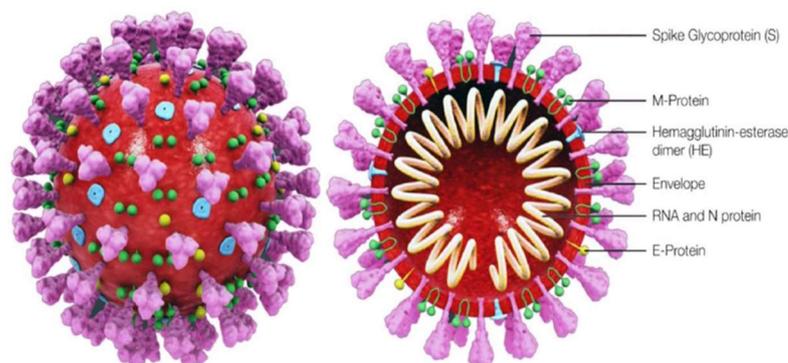


Figure 11: Une représentation de la structure externe et interne des coronavirus.(30)

3.3. La réplication :

Le cycle de multiplication de Sars-CoV-2 dans la cellule hôte comporte les étapes d'**attachement**, de **pénétration** et **décapidation** puis **les synthèses des macromolécules** (acides nucléiques et protéines). Ensuite, **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 causant des dommages tissulaires pulmonaires.(31)

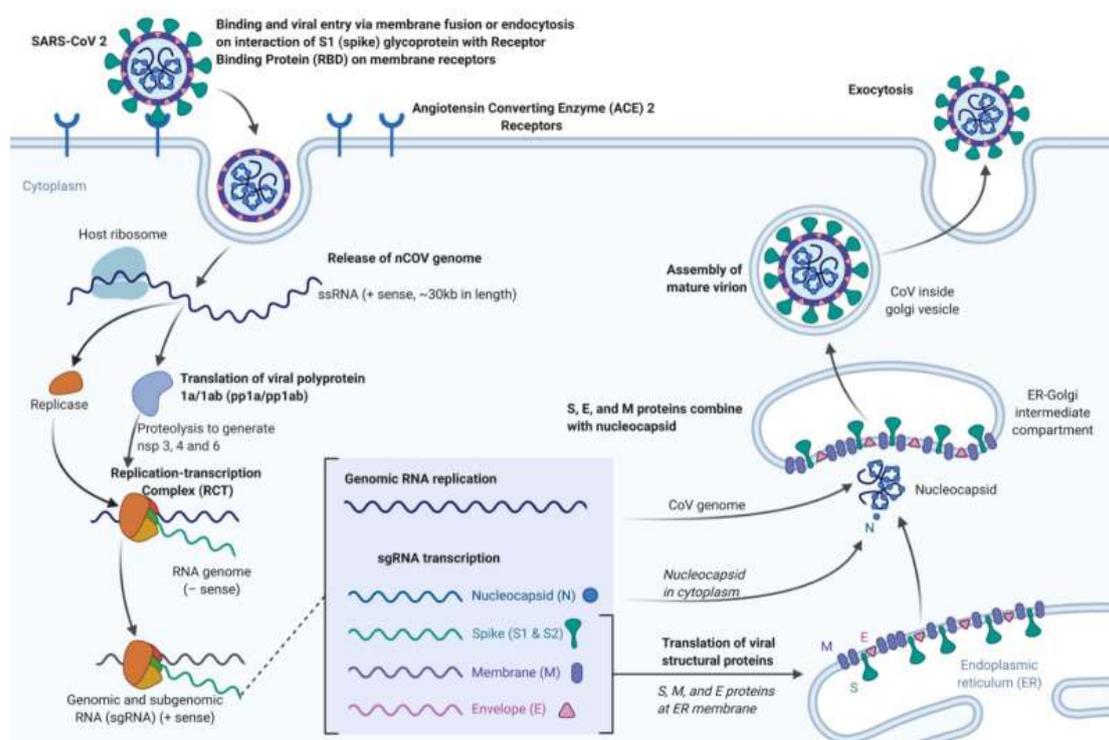


Figure 12: Covid-19, Réplication Corona. Contribué par Rohan Bir Singh, MD.(19)

3.4. Les variants :

Le SARS-CoV-2, comme d'autres virus à ARN, est sujet à l'évolution génétique avec le développement de mutations au fil du temps, tout en s'adaptant à leurs nouveaux hôtes humains. De ce fait, des variantes mutantes avec des caractéristiques différentes peuvent apparaître.

Selon la récente mise à jour épidémiologique de l'OMS, au 11 décembre 2021, cinq variantes de SARS-CoV-2 ont été identifiées depuis le début de la pandémie :

- **Alpha (B.1.1.7)** : première variante préoccupante décrite au Royaume-Uni fin décembre 2020
- **Bêta (B.1.351)** : signalé pour la première fois en Afrique du Sud en décembre 2020
- **Gamma (P.1)** : signalé pour la première fois au Brésil début janvier 2021
- **Delta (B.1.617.2)** : signalé pour la première fois en Inde en décembre 2020
- **Omicron (B.1.1.529)** : signalé pour la première fois en Afrique du Sud en novembre 2021.(19)

3.5. Durée d'incubation :

La durée d'incubation est de l'ordre de cinq jours (Extrêmes : deux à douze jours).(30)
La majorité des patients développeront des symptômes dans les 11,5 jours suivant l'infection.(19)

3.6. Contagiosité et mode de transmission :

Contagiosité :

L'émergence rapide du SARS-CoV-2 et son évolution en pandémie montrent que ce virus est bien **plus contagieux** que les coronavirus précédents.

Les sujets asymptomatiques excrètent abondamment le virus par voie respiratoire ce qui facilite et favorise grandement sa diffusion.

Le taux de reproduction ou Le **R0** initialement estimé entre 2,2 et 2,7 a été plus récemment estimé à 5,7 avec une fourchette de 3,8 à 8,9.

Transmission :

Le caractère enveloppé des coronavirus leur donne une certaine fragilité dans le milieu extérieur, l'enveloppe virale indispensable au pouvoir infectieux est dégradée par **la chaleur, la dessiccation, les détergents et les solvants**. De ce fait, la transmission de l'infection se fait essentiellement d'individu à individu par **voie respiratoire**.

Sur les surfaces contaminées par les gouttelettes respiratoires ou les mains souillées, le pouvoir infectieux du virus persiste jusqu'à **72 heures**.(30)

La transmission verticale est possible, mais se produit dans une minorité de cas.(19)

3.7. Réservoir :

Plusieurs études ont suggéré que la chauve-souris pourrait être le réservoir potentiel du Sars-CoV-2. Toutefois, jusqu'à présent, rien ne prouve que l'origine du SARS-CoV-2 provenait du marché de fruits de mer de Wuhan. Les chauves-souris sont le réservoir naturel d'une grande variété de CoV, y compris les virus de type SARS-CoV et de type Mers-CoV.(31)

D. Physiopathologie :

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'**ECA2** (Enzyme de Conversion de l'Angiotensine) récepteur cellulaire de l'hôte exprimé sur la surface externe des cellules dans **les poumons, le myocarde, le foie, l'estomac, les reins et le côlon.**

- La protéine S est constituée de deux sous-unités fonctionnelles :

La sous-unité S1 : permet la **liaison** du virus au ECA2 le récepteur de la cellule hôte.

La sous-unité S2 : assure la **fusion** de l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. (31)

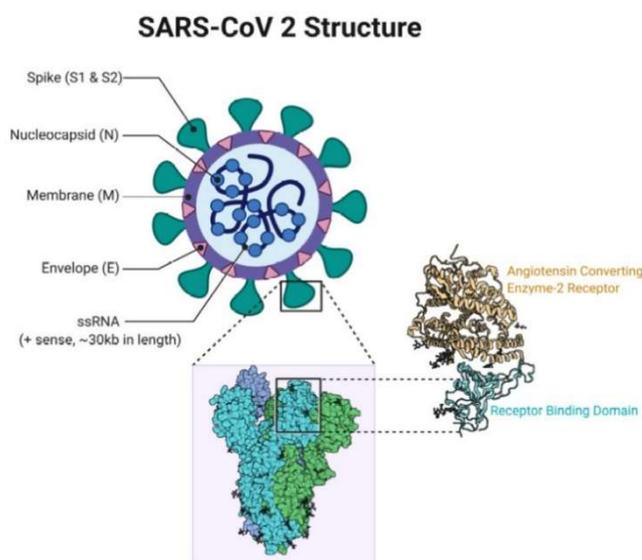


Figure 13: Structure de la sous unité S1 de la protéine S.(19)

- ECA2 est un enzyme impliqué dans le maintien du SRAA (système rénine-angiotensine-aldostérone), qui joue un rôle physiologique important dans la régulation de l'homéostasie hydrosodée et la pression artérielle donc une liaison accrue du protéine S aux récepteurs ECA2 perturbe éventuellement le SRAA.(19)

1. Effet du SARS-CoV-2 sur le système respiratoire :

Deux étapes sont impliquées dans la pathogenèse de la pneumonie induite par le SARS-CoV-2, une phase précoce suivie par une phase tardive :

La phase précoce : des lésions tissulaires **directes** médiées par le virus lors de processus de réplication virale au niveau des cellules hôtes pulmonaires.

La phase tardive : les cellules hôtes infectées déclenchent une réponse immunitaire avec le recrutement de lymphocytes T, de monocytes et de neutrophiles qui libèrent des cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages (GM-CSF), l'interleukine-1 (IL-1), interleukine-6 (IL-6), IL-1 β , IL-8, IL-12 et interféron (IFN)- γ .

Dans les cas sévère, la **suractivation** du système immunitaire entraîne une « **tempête de cytokines** » caractérisée par la libération de niveaux élevés de cytokines, en particulier d'IL-6 et de TNF- α , dans la circulation, provoquant **une réponse inflammatoire locale et systémique**.(19)

2. Effet du SARS-CoV-2 sur les systèmes d'organes extrapulmonaires :

Bien que le système respiratoire soit la principale cible du SARS-CoV-2, il peut affecter d'autres systèmes d'organes majeurs.

2.1. Système cardiovasculaire :

- Les récepteurs ECA2 sont également présentés par les cellules myocardiques impliquant une cytotoxicité directe par le SARS-CoV-2 sur le myocarde conduisant à **la myocardite**.
- Les cytokines pro-inflammatoires telles que l'**IL-6** peuvent également entraîner **une inflammation vasculaire, une myocardite et des arythmies cardiaques**.(19)

2.2. Système hématologique :

Le SARS-CoV-2 a un effet significatif sur les systèmes hématologique et hémostatique.

- **La leucopénie** : l'une des anomalies de laboratoire **les plus courantes** rencontrées dans la COVID-19. Le mécanisme est **inconnu**.
- **Lymphopénie** : Plusieurs hypothèses ont été postulées :
 - Il a été démontré que les lymphocytes expriment les récepteurs ECA2 à leur surface, de sorte que le SARS-CoV-2 peut infecter **directement** ces cellules et provoquer leur **lyse** par des **effets cytotoxiques**, entraînant une lymphopénie.(32)

- La tempête de cytokines se caractérise par des niveaux significativement élevés d'interleukine-6, de TNF- α et d'autres interleukines, qui peuvent favoriser l'**apoptose** des lymphocytes. Des études antérieures ont confirmé que le facteur de nécrose tumorale induit par le virus (TNF- α), l'interleukine (IL)-6 et d'autres cytokines pro-inflammatoires lors de la tempête de cytokines induisent l'apoptose des lymphocytes.(33, 34)
- Une activation significative des cytokines peut également être associée à **une atrophie des organes lymphoïdes**, y compris la rate, et altérer davantage le renouvellement des lymphocytes.
- Les formes sévères du covid-19 se caractérisent par **une hypoxie sévère**, qui favorise le catabolisme anaérobie du glucose, conduisant à **une acidose lactique**. Des expériences antérieures ont montré que le lactate a un effet inhibiteur sur la prolifération des lymphocytes.(35)
- **La thrombocytopénie** : est due à de multiples facteurs, notamment(36-38) :
 - **La lésion endothéliale** systémique causée **directement** par le virus via le récepteur ECA2 favorise l'activation des plaquettes après l'exposition au facteur tissulaire d'une part et la libération du facteur Willebrand d'autre part.
 - Au niveau pulmonaire, l'infection virale d'une part et **la ventilation mécanique** d'autre part peuvent entraîner des lésions endothéliales, déclenchant l'activation, l'agrégation et la thrombose plaquettaires dans les poumons, entraînant une consommation massive de plaquettes.
 - Le SARS-CoV-1 peut également **infecter directement les cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse**, entraînant une hématopoïèse anormale ou une réponse auto-immune aux composants sanguins formés.
- **Hypercoagulabilité** : la pathogenèse de cette hypercoagulabilité associée est **multifactorielle** et est induite par :

Des dommages directs à médiation virale ou lésion induite par les cytokines de l'endothélium vasculaire conduisant à l'activation des plaquettes, des monocytes et des macrophages, à une expression accrue du facteur tissulaire, du facteur de von Willebrand et du facteur VIII qui entraîne la génération de thrombine et **la formation de caillots de fibrine**.(39)

2.3. Tractus gastro-intestinal :

La pathogenèse des manifestations gastro-intestinales liée à l'infection par le SARS-CoV-2 est considérée comme multifactorielle en raison de plusieurs mécanismes possibles, notamment **la cytotoxicité virale directe** de la muqueuse intestinale médiée par l'ECA 2 et **la dysbiose intestinale**.(40)

2.4. Système nerveux central :

Des nouvelles preuves confirment la présence des récepteurs ECA2 dans le cerveau des humains et des souris, impliquant l'infection potentielle du cerveau par le SARS-CoV-2.

L'envahissement de système nerveux central par le SARS-CoV-2, se fait au niveau de transfert transsynaptique à travers les neurones infectés via **le nerf olfactif**.(41, 42)

E. Diagnostic de l'infection par le SARS-CoV-2 :

1. Signes cliniques :

La symptomatologie est très variable, de la forme asymptomatique au syndrome respiratoire sévère mettant en jeu le pronostic vital :

- Les formes asymptomatiques : sont des atteintes limitées aux voies respiratoires hautes, elles sont fréquentes chez l'enfant et les sujets jeunes.
- Les formes sévères et fatales : s'observent chez les sujets âgés ou présentant une comorbidité (obésité, diabète, affections cardiovasculaires...)(30)

Les symptômes les plus fréquemment signalés sont : **la toux, la fièvre, la fatigue, la myalgie, les maux de tête, l'obstruction nasale, l'asthénie, la rhinorrhée, les maux de gorge, La perte du goût (agueusie) et de l'odorat (anosmie), et La diarrhée, nausées, vomissements.**

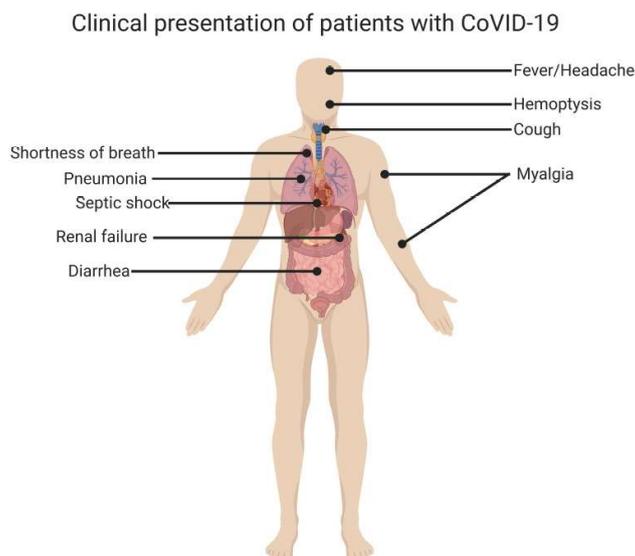


Figure 14: Les symptômes les plus fréquents chez les patients infectés par le SARS-CoV-2.(19)

La sévérité :

La plupart des cas infectés par SARS-CoV-2 présentent des formes légères ou modérées qui ne nécessitent pas d'hospitalisation ou de soins médicaux avancés.

La manifestation sévère la plus courante est la pneumonie avec fièvre, toux, dyspnée et infiltrats pulmonaires. La pneumonie peut être compliquée par une insuffisance respiratoire nécessitant une supplémentation en oxygène et une ventilation mécanique.(29)

-Les autres manifestations extrapulmonaires : comprennent la lymphopénie, la thrombocytopénie, les troubles des fonctions hépatique et rénale, la rhabdomyolyse, la méningo-encéphalite, l'accident vasculaire cérébral, les convulsions, le syndrome de Guillain-Barré, l'arythmie cardiaque ou le bloc cardiaque, la pancréatite, la maladie de Kawasaki telle que la vascularite multisystémique, les éruptions cutanées ou les lésions ressemblant à des engelures, thromboembolie et thyroïdite aiguë.(43)

2. Diagnostic virologique :

2.1. Biologie moléculaire :

Prélèvement :

Les prélèvements effectués dépendent du stade de l'infection :

A la phase précoce : les prélèvements naso- ou oro-pharyngés obtenus par **écouvillonnage** profond du nez ou de la gorge (luette) sont les plus communs et les

plus sensibles, il peut s'avérer sinon douloureux du moins un peu désagréable pour le patient ; il reste néanmoins le mieux standardisé, le plus sensible et constitue le prélèvement de référence, notamment chez les sujets symptomatiques suspects de Covid-19.

Au stade de pneumonie virale : il faut recourir à des crachats induits (et sans salive) chez un patient non intubé et à une aspiration trachéale ou à un lavage broncho-alvéolaire (LBA) chez un malade en réanimation.

Le virus peut également être recherché dans le sang et dans les selles, notamment au cours des infections sévères.(44)

a. RT-PCR :

À la suite de la publication, sur le réseau internet, de la séquence complète du génome du SARS-CoV-2 dès le 12 janvier 2020, des tests moléculaires ciblant différentes régions du génome (principalement celles codant l'ARN polymérase ARN-dépendante et les protéines de structure S, M, E et N) ont été développés afin de permettre la détection du génome viral dans les produits biologiques.

Ces techniques sont essentiellement établies sur le principe de la RT-PCR en temps réel qui comporte 3 étapes :

- a) L'extraction des acides nucléiques de l'échantillon.
- b) La transcription inverse des ARN présents en ADN complémentaire grâce à l'utilisation d'une reverse transcriptase (RT).
- c) L'amplification du génome viral grâce à des amorces spécifiques de certains gènes.(44)

La RT-PCR a l'avantage de **la spécificité** qui serait de **100%** et de passer de grandes séries cependant elle demande entre 3 et 6h pour obtenir le résultat sans compter le délai pour l'acheminement du prélèvement et la durée de l'étape d'extraction de l'ARN viral. Malgré sa grande spécificité, cette technique peut manquer de sensibilité.

Les résultats faussement négatifs sont en rapport avec :

- Une charge virale faible.
- Une mauvaise qualité du prélèvement (prélèvement pauvre en cellules),
- Le moment du prélèvement (trop précoce ou trop tardif).
- Les conditions d'acheminement.(45)

2.2. Sérologie :

a. Tests antigéniques :

Se font sur un **prélèvement nasopharyngé**. C'est une méthode **rapide, peu coûteuse, précoce, simple d'utilisation** et **ne nécessitant pas un personnel spécialisé**. Cependant, étant donné la nature du prélèvement analysé, ces tests doivent être réalisés dans un laboratoire confiné de niveau de sécurité biologique 2 (LSB2).

La plupart des tests rapides proposés sur le marché sont **immunochromatographiques**. Ils pourraient être intéressants pour le dépistage de masse ou les situations d'urgence : si le test revient positif, on peut ne pas continuer par une RT-PCR, vu le taux de spécificité. Par contre, si le test revient négatif, on devrait continuer par une RT-PCR, vu le taux relativement bas de la sensibilité.(46)

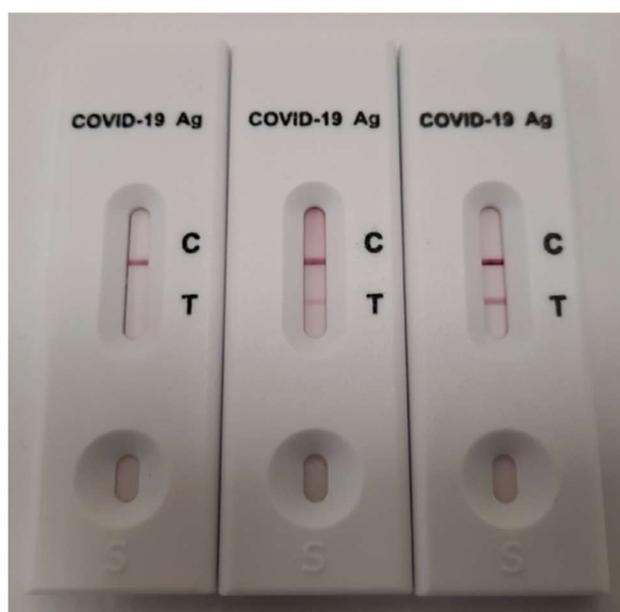


Figure 15: Illustration d'un test immunochromatographique (COVID19Speed-Antigen Test de la Société Biospeedia).

Le prélèvement est déposé dans la cupule S située au bas de la figure. La ligne C correspond au contrôle de bon fonctionnement du test ; son absence est synonyme d'un test invalide. La ligne T (test) correspond à la détection de la protéine N du virus SARS-CoV-2. Le test présenté à gauche montre une réactivité négative. Le test présenté au centre indique une réactivité faiblement positive. Le test présenté à droite révèle une réactivité positive.(44)

b. Tests sérologiques :

Ce test sérologique peut être réalisé sur **sang total** (par ponction veineuse ou au doigt), **sérum** ou **plasma**.

-Les échantillons de sérum et de plasma peuvent être conservés à 2-8 ° C pendant 3 jours maximum. Pour un stockage à long terme, les échantillons doivent être conservés en dessous de -20 ° C.

-Le sang total prélevé par ponction veineuse doit être conservé à 2-8 ° C et le test doit être effectué dans les 2 jours. Il ne faut surtout pas congeler les échantillons de sang total.

Ces tests ne sont pas des tests diagnostiques à proprement parler. D'abord, parce que les anticorps ne sont pas produits dès le début de l'infection, mais un peu plus tard (à partir respectivement du **5ème** jour et du **10ème** jour du début de la symptomatologie pour les **IgM** et les **IgG**) et on peut ainsi passer à côté de cas infectés tout récemment. Ensuite, parce qu'ils ne permettent pas de savoir si une personne est encore contagieuse, contrairement aux tests PCR qui révèlent également la quantité de virus dans l'échantillon. Un résultat **positif** de ces tests prouve cependant qu'une personne a eu le virus, soit qu'elle ait eu des symptômes ou non.

Ce test est donc intéressant :

- Lors des phases plus tardives de la maladie.
- Pour la recherche rétrospective de l'exposition au virus chez des porteurs sains ou en cas de négativité de la RT-PCR, alors que l'on a une forte suspicion de COVID-19 ou après disparition de l'excrétion virale dans les sécrétions respiratoires.
- Surtout pour des études épidémiologiques pour évaluer la proportion d'habitants qui a déjà été infectée.(46)

3. Diagnostic radiologique :

3.1. Radiographie du thorax :

- La radiographie de la poitrine a une faible sensibilité dans l'identification des changements pulmonaires précoces : elle peut sembler normale dans les premiers stades de la maladie.
- Dans les stades les plus avancés de l'infection, l'examen radiographique thoracique montre généralement **des opacités alvéolaires multifocales bilatérales**. L'épanchement pleural peut également être démontré.(19)

3.2. Tomodensitométrie thoracique (TDM) :

Les anomalies scanographiques les plus caractéristiques de la pneumonie liée au SARS-CoV-2 sont :

Les plages d'opacités en verre dépoli, qui peuvent être arrondies ou nodulaires, ils sont généralement **bilatéraux**, **multifocales** et **asymétriques**. L'atteinte prédomine souvent dans les régions périphériques, postérieures et basales, les lobes les plus atteints sont les lobes inférieurs alors que le lobe moyen est le moins touché par la pneumopathie.(47)

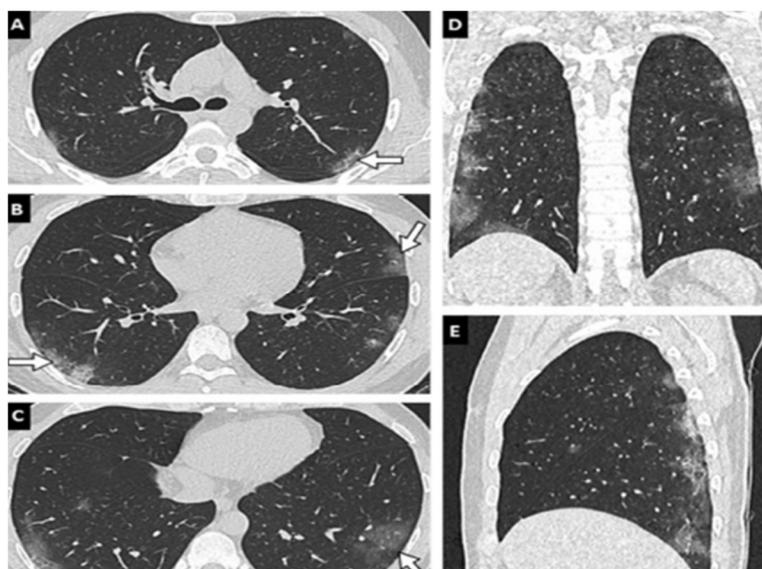


Figure 16: Présentation TDM typique de pneumonie COVID-19 chez un patient âgé de 35 ans. TDM sans injection de produit de contraste en coupes axiales (A, B, C), coronale (D) et sagittale (E). Plages de verre dépoli (flèches) sous-pleurales, bilatérales, prédominant dans les régions postérieures.(48)

4. Diagnostic biologique :

4.1. Le bilan hématologique :

- **Cytologique :** voir chapitre les anomalies hématimétriques associées au SARS-CoV-2.
- **Hémostase :**

Les D-dimères : élevés.

Les D-dimères sont les produits de dégradation spécifiques des polymères de fibrine stabilisée (par le facteur XIIIa) sous l'action de la plasmine, et constituent ainsi un marqueur de formation et de dégradation de la fibrine. Un taux élevé peut donc refléter

une activation pathologique de la coagulation chez les patients infectés par le SARS-CoV-2.(49)

Le temps de prothrombine (TP) : prolongé.

Le temps de céphaline activé (TCA) : prolongé.

Le taux de fibrinogène : élevé.(50)

Vitesse de Sédimentation (VS) : est un biomarqueur inflammatoire qui est élevé dans l'infection par le SARS-CoV-2. La cause exacte n'est pas connue. Cependant, comme la VS dépend du changement de la taille, de la forme des globules rouges et de la concentration du plasma, on suppose que le SARS-CoV-2 peut déclencher le changement des caractéristiques des globules rouges ou du plasma, entraînant une augmentation de la VS.(51)

4.2. Le bilan biochimique :

Protéine C réactive (CRP) : une augmentation de la protéine C-réactive (CRP) est observée. Les niveaux de CRP ont augmenté en raison de la surproduction de cytokines inflammatoires et de la destruction des tissus. Les niveaux de CRP sont influencés et corrélés avec le niveau du processus inflammatoire. Cela peut être utilisé comme un marqueur précoce précieux pour le diagnostic de la pneumonie et prédire la possibilité de progression de la maladie.(51)

Glycémie : une hyperglycémie a été remarquée chez la moitié des patients infectés.(52) Elle peut être expliquée par l'hypersécrétion de glucocorticoïdes endogènes secondaire dans le contexte de stress induit par l'infection ou par l'utilisation de corticoïdes à visée thérapeutique.(53)

Ionogramme : un déséquilibre électrolytique courant trouvé associé au SARS-CoV-2 comprennent l'hyponatrémie et l'hypokaliémie.(52)

ASAT, ALAT : sont généralement augmentés de 1 à 2 fois la limite supérieure de la normale chez les patients infectés.(51)

Procalcitonine (PCT) : la PCT est le précurseur de 116 acides aminés de la calcitonine, une hormone régulatrice du calcium. La PCT est synthétisée et libérée principalement par les cellules C parafolliculaires thyroïdiennes ainsi que de nombreux tissus extra-thyroïdiens lors d'une infection bactérienne, qui est médiée par des niveaux accrus d'IL6

et de TNF α . Plusieurs études ont rapporté une PCT élevée ($\geq 0,5$ ng/mL) chez 6 % à 30 % des patients infectés, ce qui peut représenter une co-infection bactérienne.(51)

Ferritine : la ferritine sérique est un marqueur de l'augmentation de l'inflammation. Les patients atteints de forme sévère présentent des niveaux plus élevés de ferritine sérique que ceux non sévère.(54)

F. Prise en charge :

1. Traitement curatif :

- La prise en charge thérapeutique d'un patient est avant tout **symptomatique** : traitement de la fièvre, hydratation, etc.

- Cependant, plusieurs options thérapeutiques sont actuellement appliquées pour faire face à cette pandémie :

- **Thérapie antivirale** : chloroquine et hydroxychloroquine, Remdesivir, Lopinavir/ritonavir, Umifenovir, Favipiravir et ribavirine.
- **Thérapie antibactérienne** : azithromycine, amoxicilline + acide clavulanique, moxifloxacine, levofloxacine, céphalosporine de 3^{ème} génération.
- **Immunomodulateurs** : corticostéroïdes, Tocilizumab, interférons, Gammaglobuline, Plasma du convalescent.
- **Anticoagulants** : héparine bas poids moléculaire.
- **Vitamines et micronutriments** : vitamine C, vitamine D, Zinc.
- **Oxygénothérapie et ventilation mécanique.** (55)

2. Traitement préventif :

2.1. Mesures non spécifiques :

Pour éviter la contagion, la prévention vise principalement la suspension de tout contact étroit avec une personne suspecte ou malade et en mettant en place les principes de base d'une bonne hygiène.

Ceci passe notamment par l'instauration de certaines règles comme :

- La distanciation physique en respectant une distance d'au moins **un mètre** entre l'un et les autres.
- L'arrêt des embrassades et des échanges manuels.
- Le port du masque.

- Le lavage fréquent des mains avec une solution hydroalcoolique ou à l'eau et au savon.
- Éviter de toucher le nez, les yeux et la bouche.
- L'utilisation de mouchoirs jetables ou encore la pratique de tousser dans son coude pour éviter la génération d'aérosols.
- La désinfection des surfaces potentiellement contaminées telles que la poignée de portes, boutons d'ascenseurs, les écrans de téléphone.(56)

2.2. Les vaccins :

Au 26 novembre 2021, les vaccins suivants avaient obtenu l'autorisation d'utilisation par l'OMS :

- Le vaccin Pfizer/BioNTech Comirnaty®
- Les vaccins SII/COVISHIELD et AstraZeneca/AZD1222.
- Le vaccin Janssen/Ad26.COV 2. S.
- Le vaccin anti-COVID-19 de Moderna (ARNm 1273).(57)

Les vaccins suivantes sont autorisés en Algérie (58) :

Vaccin	Sputnik V® de Gamalaya 	Vaxzevria® D'AstraZeneca 	WUHAN COVID-19 Vaccin Sinopharm 	Coronavac® De Sinovac 
Technologie	Vecteur adénoviral non répliquatif	Vecteur adénoviral non répliquatif	Inerte Entier inactivé	Inerte Entier inactivé
Présentation	Flacon multidose (5 doses de 0,5 mL)	Flacon multidose (10 doses de 0,5 mL)	Seringues pré-remplies de 0,5 mL	Seringues pré-remplies de 0,5 mL
	Dispersion blanche à blanc cassé prête à l'emploi après décongélation	Suspension incolore à légèrement brune ou opaque prête à l'emploi	Suspension incolore à légèrement jaune et limpide prête à l'emploi	Suspension incolore à légèrement jaune et limpide prête à l'emploi
Schéma vaccinal	RCP : 02 doses espacées de 03 à 12 semaines	RCP : 02 doses espacées de 06 à 08 semaines	RCP : 02 doses espacées de 4 semaines	RCP : 02 doses espacées de 4 semaines
Population cible	RCP : 18 ans et plus	RCP : 50 ans et plus	RCP : 18 ans et plus	RCP : 18 ans et plus
Conservation	A l'abri de la lumière			
Flacon non ouvert	2-8°C NA 	06 mois 	24 mois 	24 mois 
	-20°C 06 mois 	NA 	NA 	NA 

Figure 17: Les vaccins contre la covid-19 autorisés en Algérie.(58)

IV. Les anomalies hématimétriques associées au SARS-CoV-2 :

A. Les anomalies de la lignée érythrocytaire :

1. Globules rouges :

Dans le sang, le SARS-CoV-2 infecte les globules rouges par la liaison entre la protéine S1 Spike et la protéine Band-3 sur la membrane érythrocytaire. Le lien entre Band-3 et le virus ne supporte pas la réplication virale, mais peut affecter différentes caractéristiques des globules rouges, également liées à sa fonctionnalité (ainsi que la libération d'oxygène).(59) De plus, l'oxydation accrue des protéines structurelles et l'altération de l'homéostasie des lipides membranaires peut altérer la déformabilité des globules rouges, contribuant potentiellement aux complications thromboemboliques observées dans les formes graves d'infection.(60)

Des niveaux plus élevés d'IDR sont associés à des résultats défavorables chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. De plus, les non-survivants et les patients présentant des symptômes plus graves avaient un IDR significativement plus élevé que les survivants et ceux présentant des symptômes moins graves. Ces résultats suggèrent que la mesure d'IDR lors de l'admission à l'hôpital peut fournir des informations pronostiques chez les patients hospitalisés pour la COVID-19.(61)

Dans le frottis sanguin périphérique, ils ont trouvé des globules rouges en rouleaux, des schizocytes ainsi que des échinocytes, et une anisocytose.(62-65)

2. Hémoglobine :

Des taux d'hémoglobine réduits ou près de l'extrémité inférieure ont été notés chez certains patients infectés par le SARS-CoV-2 dans un état sévère.(66)

Cette diminution d'Hb peut être due à :

- L'attaque directe de l'hème par le virus, ses protéines virales, diminuent le pourcentage d'Hb entièrement fonctionnelle dans le transport de l'oxygène, et donc provoquant une anémie.(67)
- Le métabolisme du fer dérégulé.
- La perte du sang survenue au cours de la thérapie et les saignements gastro-intestinaux.
- Anémie hémolytique auto-immune à cause de la tempête de cytokines induite par le SARS-CoV-2.(51, 68)

La diminution du taux d'Hb pourrait être un facteur prédictif d'aggravation de la pneumonie chez les patients.(59)

La plupart des patients infectés par le SARS-CoV-2 présentent une anémie normocytaire normochrome qui est caractéristique de l'anémie inflammatoire.(69)

B. Les anomalies de la lignée leucocytaire :

1. Les leucocytes :

La leucopénie se définit par une valeur seuil inférieur à 4 giga/l. Elle est due principalement à une lymphopénie. Elle peut être associée à un meilleur pronostic. (8, 70)

La leucocytose dépasse les 10 giga/l, elle est généralement due à une hyperneutrophilie. Les leucocytes sont significativement plus élevés chez les cas sévères que chez les cas non sévères. Le nombre des leucocytes augmente parallèlement à la progression de la maladie.(8, 71)

Les changements leucocytaires associés aux résultats d'infection par le SARS-CoV-2 sont décrits dans la figure suivante.

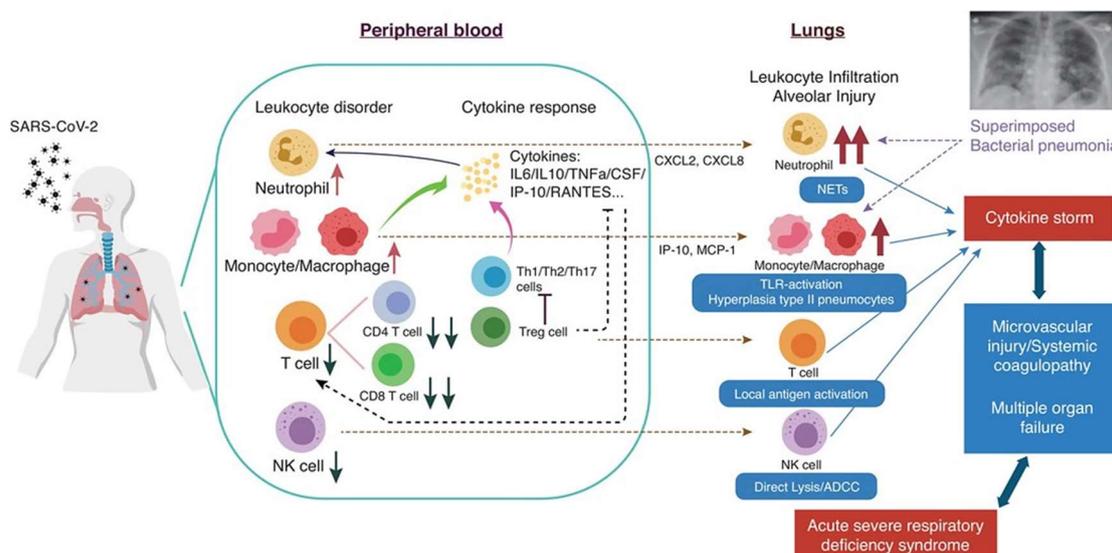


Figure 18: Infection grave à SARS-CoV-2 : résumé de l'activation aberrante des leucocytes et de la production de cytokines contribuant à une tempête de cytokines et à une pathologie. (72)

2. Les polynucléaires neutrophiles :

Les neutrophiles sont impliqués dans de nombreuses maladies respiratoires virales associées au syndrome de détresse respiratoire aigüe.(70)

La neutrophilie, à l'exception des patients atteints d'infections bactériennes ou de surinfections, est corrélée à l'état **hyperinflammatoire** et à **la tempête de cytokines**, partie intégrante du mécanisme pathogène du SARS-CoV-2. Car les neutrophiles jouent un rôle crucial en tant que moteurs de l'hyperinflammation via une dégranulation accrue et la production de cytokines.(73)

Au fur et à mesure que l'infection progresse, le nombre de neutrophiles en circulation **augmente** progressivement, ainsi, elle a été signalée au cours des infections **sévères** par le SARS-CoV-2 ; la raison pour laquelle la neutrophilie a été identifiée comme un marqueur de maladie respiratoire **grave** et de **mauvais pronostic**.(74) L'augmentation des neutrophiles a été observée non seulement dans la circulation sanguine, mais également dans le tissu pulmonaire.(75). Les autopsies pulmonaires ont révélé la présence de neutrophiles dans les capillaires pulmonaires et leur extravasation dans l'espace alvéolaire.(76)

Le jour de l'admission à l'hôpital, le nombre de neutrophiles chez les patients ayant une infection sévère a été trouvé plus élevé que chez les patients avec une infection modérée et légère. En outre, une augmentation du nombre de neutrophiles du jour 7 au jour 9 après l'apparition des symptômes a été mise en évidence. Compte tenu de la relation entre la neutrophilie et les mauvais résultats, il a été proposé que la modification du nombre de neutrophiles dans le sang ou les tissus périphériques puisse être strictement associée à des lésions pulmonaires chez les patients. (77) La confirmation de ces résultats pourrait conduire à cibler les neutrophiles et leurs médiateurs de recrutement pour réduire la gravité de l'infection causée par le SARS-CoV-2 :

Dans le frottis sanguin périphérique, des altérations morphologiques des neutrophiles circulants ont été trouvés, telles que :

- **Les polynucléaires neutrophiles vacuolés :**

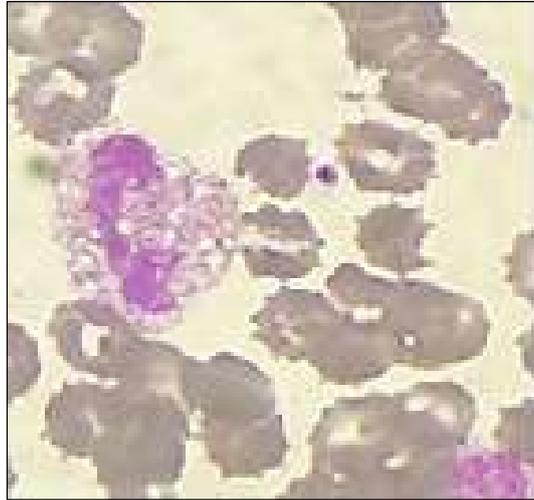


Figure 19: Vacuolisation des polynucléaires neutrophiles observés chez des patients atteints de SARS-CoV-2.(78)

- **Les polynucléaires neutrophiles hypogranuleux :**

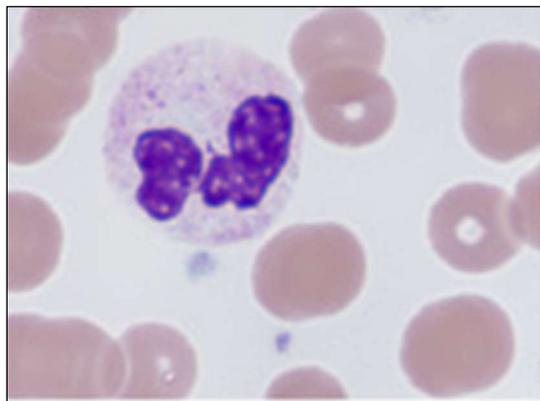


Figure 20: L'hypogranulation des polynucléaires neutrophiles observés chez des patients atteints de SARS-CoV-2. (79)

- **Les polynucléaires neutrophiles hyposegmentés :**

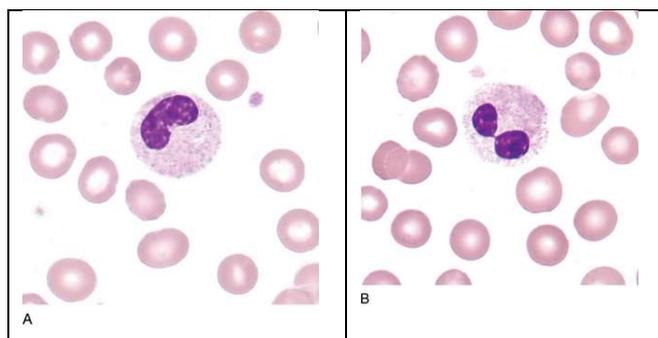


Figure 21: Morphologie des polynucléaires neutrophiles hyposegmentés.(80)

- **Les polynucléaires neutrophiles avec segmentation anormale :**

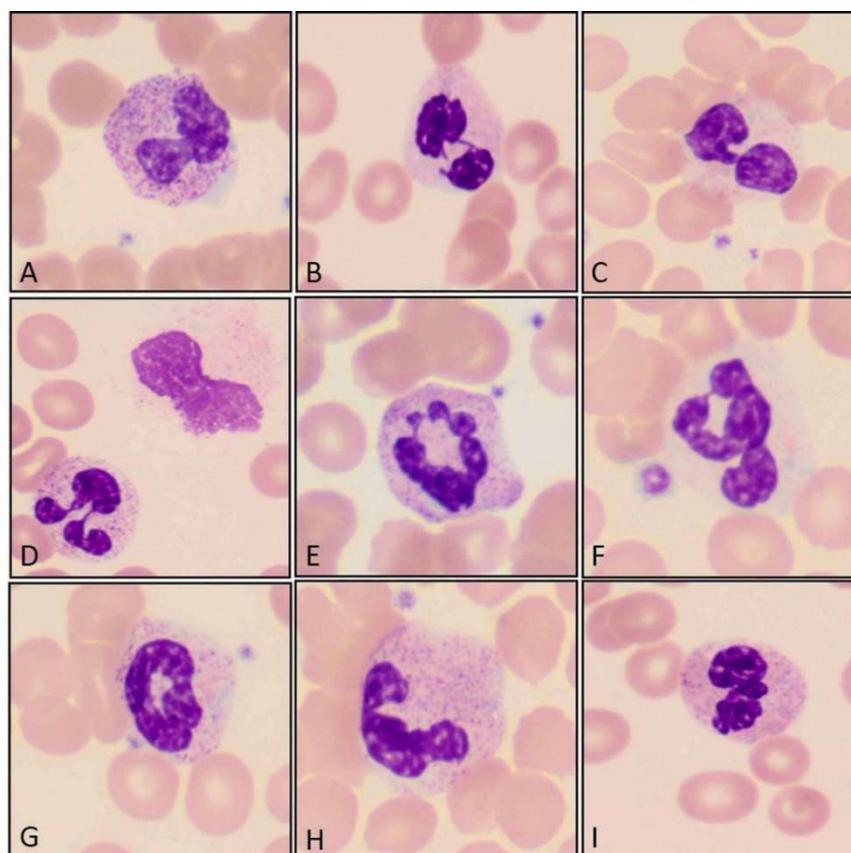


Figure 22: Polynucléaires neutrophiles avec segmentation anormale.

Neutrophiles décalés vers la gauche avec chromatine agglomérée et granulation toxique (A), avec une déformation pseudo-Pelger-Huet (B et C), avec une déformation nucléaire en forme de pi (D) et d'autres formes anormales (E, F et I) comprenant des neutrophiles en anneau (G) et une déformation nucléaire en forme de fœtus (H).(81)

3. Les polynucléaires éosinophiles :

Les éosinophiles représentent moins de 7 % des globules blancs circulants dans le sang varie à l'état normal de 0.02G/l à 0.68 G/l. (82)

Ils peuvent jouer un rôle dans la réponse de l'hôte aux infections virales, en particulier les infections respiratoires virales, par une libération de leurs protéines cationiques (ECP) et des neurotoxines dérivées des éosinophiles (EDN) après activation et dégranulation.(83)

Le rôle des éosinophiles dans la maladie à coronavirus est inconnu. Physiologiquement, les éosinophiles résidant dans les tissus sont principalement représentés dans le tractus gastro-intestinal et dans les poumons, où ils ont des fonctions régulatrices de l'immunité protectrice, ainsi que de la croissance et du métabolisme des organes.(84)

a. Eosinopénie :

L'éosinopénie à l'admission des patients à l'hôpital a été rapportée comme facteur de **mauvais pronostic** dans plusieurs études. Les patients ont présenté un nombre d'éosinophiles indétectable (nombre d'éosinophiles $<0,02 \times 10^9$ cellules/L) ou une éosinopénie absolue (nombre d'éosinophiles = 0), ces patients ont montré un besoin plus important d'assistance respiratoire.(51, 83, 85)

L'éosinopénie n'est pas spécifique au SARS-CoV-2 cependant à l'admission à l'hôpital, c'est un biomarqueur de diagnostic précoce fiable et pratique, aidant à l'identification, au triage et à l'isolement précoces des patients.(86, 87)

b. Eosinophilie :

L'éosinophilie associée au SARS-CoV-2 n'a pas une cause exacte connue, qu'il s'agisse d'une réponse immunitaire dérégulée pendant l'orage cytokinique affronté au cours de l'infection, ou d'une récupération immunitaire excessive.(51)

Chez les asthmatiques, l'éosinophilie préexistante protégeait contre le risque associé au SARS-CoV-2, et le développement de l'éosinophilie pendant l'hospitalisation était associé à une **diminution de la mortalité**.(88)

Les altérations morphologiques des éosinophiles circulants présentent des éosinophiles avec des vacuoles cytoplasmiques.

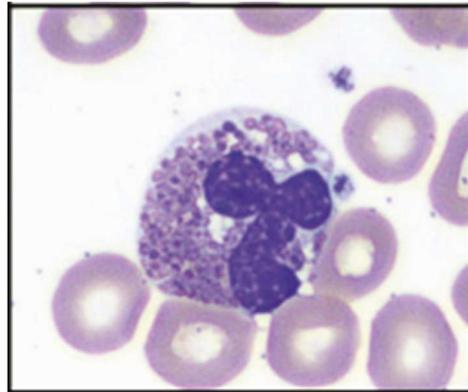


Figure 23: Eosinophile avec vacuoles cytoplasmiques.(89)

4. Les polynucléaire basophiles :

Les basophiles quittent la circulation et migrent vers les sites inflammatoires lors d'une inflammation et d'une infection allergiques, améliorant les réponses de mémoire immunologiques en liant les antigènes à leur surface.(90). La sécrétion d'IgM ou d'un changement de classe en IgG ou IgA par les cellules B est renforcée par les basophiles activés.(91)

Ils ont démontré que les basophiles sont **épuisés** pendant l'infection aiguë et sévère de SARS-CoV-2, suggérant ainsi que le degré d'épuisement des basophiles peut influencer l'efficacité des réponses IgG au coronavirus 19. (92)

Ils ont constaté qu'aux premiers stades de la maladie causée par le SARS-CoV-2, le nombre de basophiles était plus faible chez les patients.(36)

5. Les monocytes :

Les monocytes constituent environ 5 à 9 % des leucocytes périphériques totaux, restent dans la circulation pendant 1 à 2 jours, après ces cellules peuvent se différencier en macrophages résidant dans les tissus.(93)

Le SARS-CoV-2 infecte les monocytes CD14+ via l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA2), mais la réplication virale dans ces cellules est généralement faible ou indétectable. (94, 95) Les monocytes infectés peuvent produire de grandes

quantités de médiateurs inflammatoires qui soutiennent la tempête de cytokines associée au SARS-CoV-2. (94)

Ils ont rapporté que le virus SARS-CoV-2 induit des changements phénotypiques et morphologiques liés à l'inflammation facilement détectables dans les monocytes du sang périphérique. Ils ont détecté un nombre accru de monocytes plus **gros**, **atypiques** et **vacuolisés**, que l'on n'observe généralement pas dans les frottis sanguins périphériques des individus sains.(96)

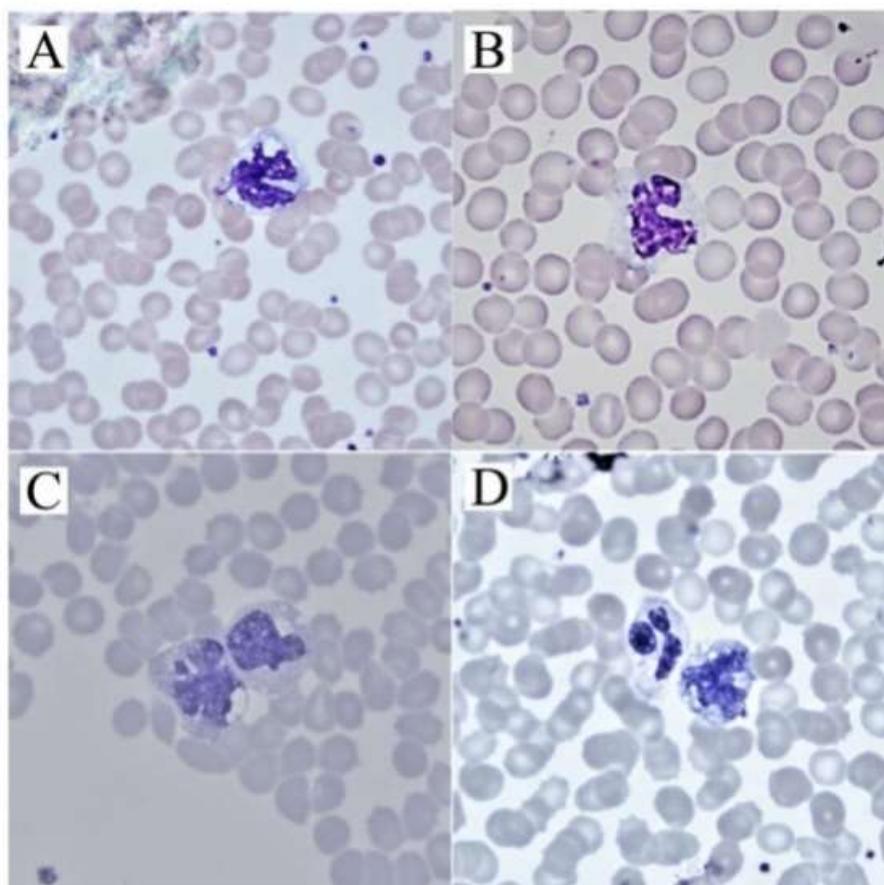


Figure 24: Les anomalies morphologiques des monocytes.

A, B. Les monocytes avec des vacuoles qui augmentent généralement lors des infections. Les vacuoles sont souvent considérées comme des témoins de la lutte contre les agents infectieux. **C.** Une image pour montrer la gravité de la vacuolisation chez les patients. **D.** A côté d'un monocyte avec vacuole, un neutrophile avec dysplasie et vacuole.(97)

6. Lymphocytes :

L'anomalie hématologique la mieux reconnue chez les patients atteints d'une infection au SARS-CoV-2 est la **lymphopénie**, qui est observée jusqu'à **85 %** des cas graves.(98)

La présence de lymphopénie est définie par un nombre absolu de lymphocytes $< 1,0 \times 10^9 /L$, elle est rapportée dans la plupart des séries publiées et est généralement considérée comme une réponse immunologique déficiente à une infection virale.(99) Ces résultats ont montré que le nombre de lymphocytes conserve une signification clinique et biologique spécifique et que la lymphopénie est une anomalie hématologique significative qui affecte négativement le pronostic.(100)

Time-LYM% : Est un modèle sous forme d'une courbe établi dans l'hôpital de Wuhan, dont l'intérêt est :

-La classification de la maladie.

-La prédiction du pronostic.

Ce modèle concerne les patients avec un pourcentage de lymphocytes variable après et durant l'infection par le SARS-CoV-2. On note deux moments après le début de la symptomatologie :

1^{er} moment (TLM-1) : de 10 à 12 jours

Un patient avec un pourcentage de lymphocytes **> 20%** est classé comme de type **modéré** et peut **recupérer rapidement**.

Un patient avec un pourcentage de lymphocytes **<20%** est classé comme de type **sévère**.

2^{ème} moment (TLM-2) : de 17 à 19 jours :

Un patient avec un pourcentage de lymphocytes **> 20%** est en **convalescence**.

Un patient avec un pourcentage de lymphocytes **5% <LYM% <20%** est toujours en danger et **nécessite une surveillance**.

Un patient avec un pourcentage de lymphocytes **<5%** est gravement malade avec un taux de mortalité élevé et **nécessite des soins intensifs. (101)**

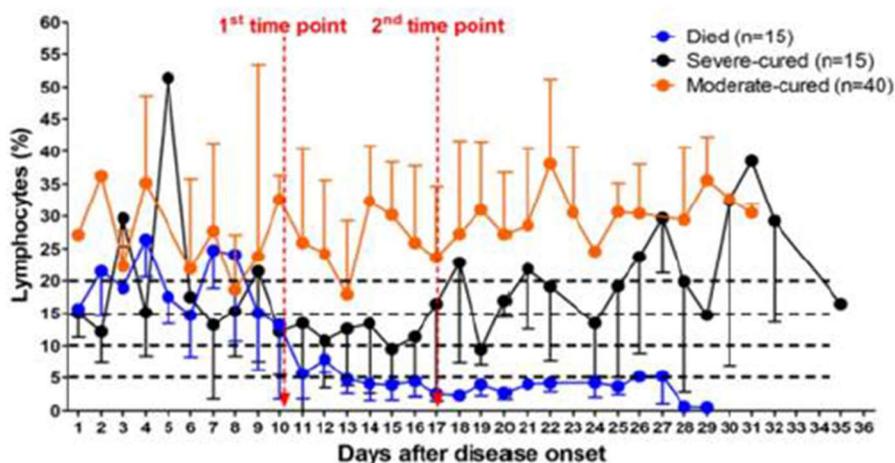


Figure 25: Les changements dynamiques de LYM%.(101)

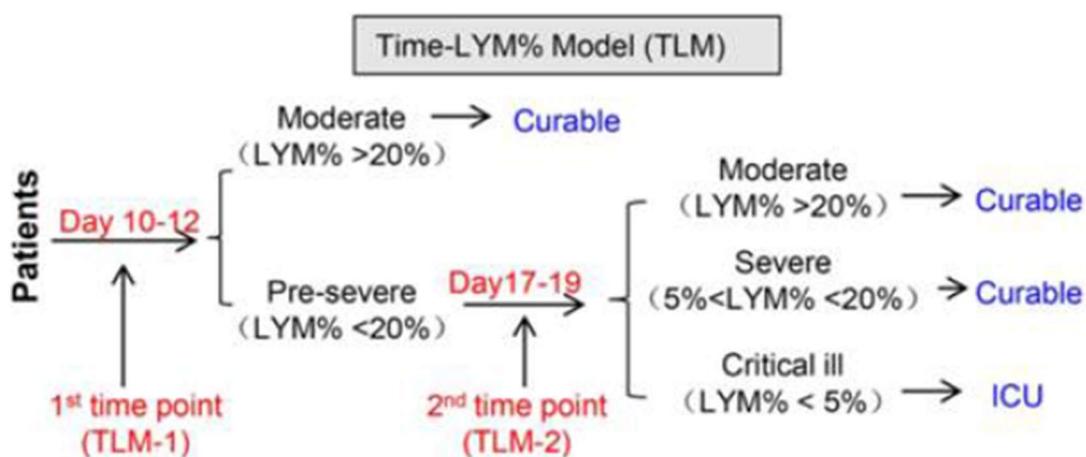


Figure 26: Interprétation de time-LYM%.(101)

Les anomalies morphologiques rencontrées sont :

Les lymphocytes atypiques :

Les lymphocytes atypiques sont de gros lymphocytes de morphologie variée dans le sang périphérique des patients atteints de plusieurs infections virales, telles que l'infection par le virus Epstein-Barr, l'infection par le cytomégalovirus, la rubéole, l'infection par Hantavirus, l'hépatite virale et l'infection par le VIH.(102)

L'infection par le SARS-CoV-2 a tendance à provoquer des lymphocytoses atypiques plus fréquents et plus intenses, (102) ils ont été observés même des lymphocytes plasmacytoïdes.(103) Les lymphocytes atypiques augmentent, mais n'affectent pas significativement la durée d'hospitalisation. (96) Ils sont fréquemment apparus dans le sang périphérique des patients une semaine après le début de la maladie. Les patients

avec des lymphocytes atypiques étaient plus susceptibles d'avoir une pneumonie et d'avoir besoin d'oxygène supplémentaire ; cependant, les deux tiers d'entre eux ont montré une amélioration clinique après l'apparition de lymphocytes atypiques.(104)

Plusieurs études ont montré que des lymphocytes atypiques ont également été trouvés dans les échantillons de lavage bronchoalvéolaire de patients.(105)

Les résultats ont prouvé que les lymphocytes atypiques ont été trouvés dans approximativement la moitié des patients infectés, cependant, il a fallu environ une semaine après le début de la maladie pour qu'ils apparaissent. Compte tenu de leur apparition tardive, les lymphocytes atypiques **ne sont pas utiles pour le diagnostic précoce** du SARS-CoV-2. Ils sont susceptibles d'apparaître après que le diagnostic a été posé sur la base d'un autre test, tel que la PCR.

La présence de lymphocytes atypiques est considérée comme une caractéristique distinctive de SARS-CoV-2 par rapport à d'autres infections respiratoires virales.(105)

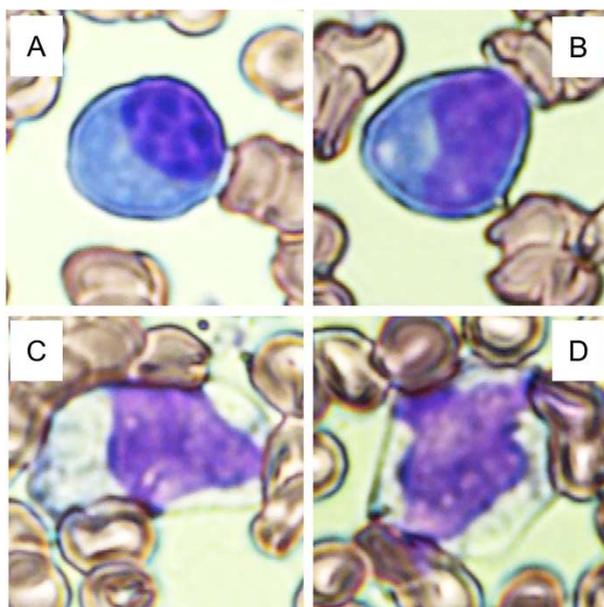


Figure 27: Représentation des lymphocytes atypiques dans le sang périphérique chez les patients Covid-19.(105)

Les lymphocytes activés :

Les lymphocytes réactifs sont de grands lymphocytes stimulés par le système immunitaire avec un cytoplasme bleu foncé et des noyaux irréguliers, festonnés ou

clivés. (106) Ils ont été décrits dans de nombreuses infections virales, dont le SARS-CoV-2.(85)

La présence de lymphopénie avec des lymphocytes réactifs est la découverte la plus courante de frottis sanguin périphérique.(51)

La morphologie des lymphocytes réactifs la plus courante observée chez les patients infectés présentait un cytoplasme bleu pâle abondant distinctif qui jouxte souvent les globules rouges adjacents.

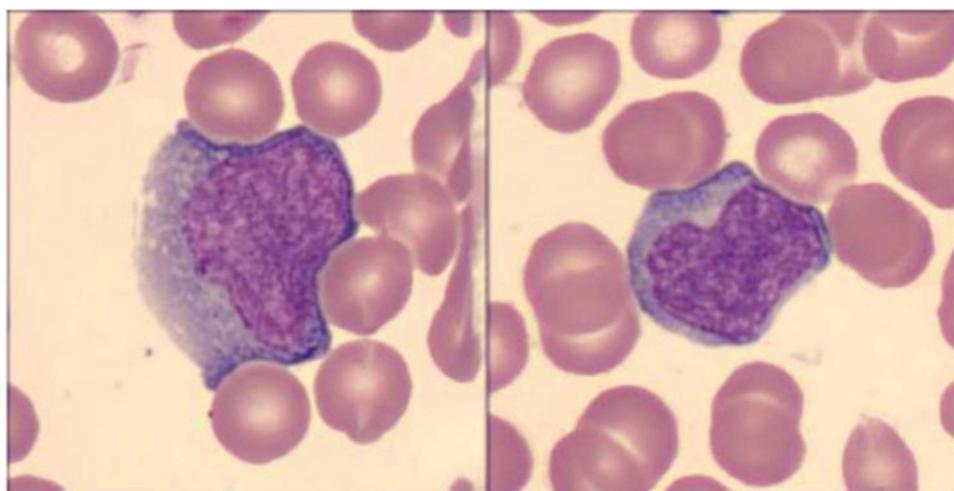


Figure 28: Les lymphocytes réactifs observés chez les patients atteints de Covid-19.
(107)

C. Les anomalies plaquettaires :

La numération plaquettaire est un paramètre important inclus dans de nombreux systèmes de classification qui évaluent la gravité de la maladie.

Dans l'infection par le SARS-CoV-2, la présence d'une **thrombocytopénie** est corrélée à la gravité de la maladie et indique la présence d'une coagulopathie de consommation. (108) Elle a été rapportée chez 5 à 40 % des cas infectés.(109) Le nombre de plaquettes s'est avéré inférieur chez les patients présentant une maladie plus grave et encore plus faible chez les non-survivants, cet aspect pourrait s'expliquer que la thrombocytopénie a tendance à atteindre un niveau significatif au stade clinique tardif de l'infection.(110)

Le mécanisme par lequel le coronavirus interfère avec le système hématopoïétique n'est toujours pas clair. Trois mécanismes d'une cascade peuvent être supposés expliquer la thrombocytopénie dans les infections par le SARS-CoV-2 :

1) Infection directe des cellules de la moelle osseuse par le virus avec inhibition de la synthèse des plaquettes : il a été supposé que le SARS-CoV-2 inhibe l'hématopoïèse de la moelle osseuse via des récepteurs spécifiques pour abaisser la formation primaire des plaquettes.(111)

2) Destruction des plaquettes par le système immunitaire : le SARS-CoV-2 peut stimuler les auto-anticorps et les complexes immuns, entraînant la destruction spécifique des plaquettes.(112)

3) Agrégation des plaquettes dans les poumons avec formation de microthrombus et consommation supplémentaire des plaquettes :

L'infection virale et l'inflammation entraînent des lésions capillaires pulmonaires, les tissus pulmonaires et les cellules endothéliales pulmonaires endommagés peuvent provoquer un processus de rupture des mégacaryocytes et une consommation accrue des plaquettes.(113)

Dans l'infection à SARS-CoV-2, les lésions des tissus pulmonaires et des cellules endothéliales pulmonaires peuvent provoquer des agrégations des plaquettes avec la formation de micro thrombus et une consommation supplémentaire des plaquettes. En effet, la plupart des patients atteints de thrombocytopénie ont des concentrations élevées de D-dimères avec altération des paramètres de coagulation qui confirment l'hypothèse du déclenchement de la coagulation intravasculaire.(114, 115)

4)Une diminution de la production de thrombopoïétine (TPO) à cause des lésions hépatiques. (116, 117)

Une proportion beaucoup plus faible de patients infectés par le SARS-CoV-2 présente une **thrombocytose** qu'une thrombocytopénie. Les patients avec des taux de plaquettes plus élevés étaient plus susceptibles d'être plus jeunes et d'avoir une durée plus longue des symptômes du COVID-19.

La thrombocytose s'accompagne d'une évolution plus favorable de la maladie, avec moins de besoin de ventilation mécanique et moins de décès.(118)

Comme les réponses procoagulantes et la thrombose clinique sont augmentées chez les patients infectés par le SARS-CoV-2, l'agrégation plaquettaire est augmentée chez les patients COVID-19.

L'agrégation plaquettaire en réponse aux **agonistes à faible dose** (2MeSADP, thrombine et collagène) a été significativement **augmentée** chez les patients atteints de SARS-CoV-2 par rapport aux non atteints. La potentialisation de l'agrégation était plus prononcée chez les patients en soins intensifs.

À des **doses plus élevées**, l'agrégation plaquettaire est significativement **plus importante**.(119)

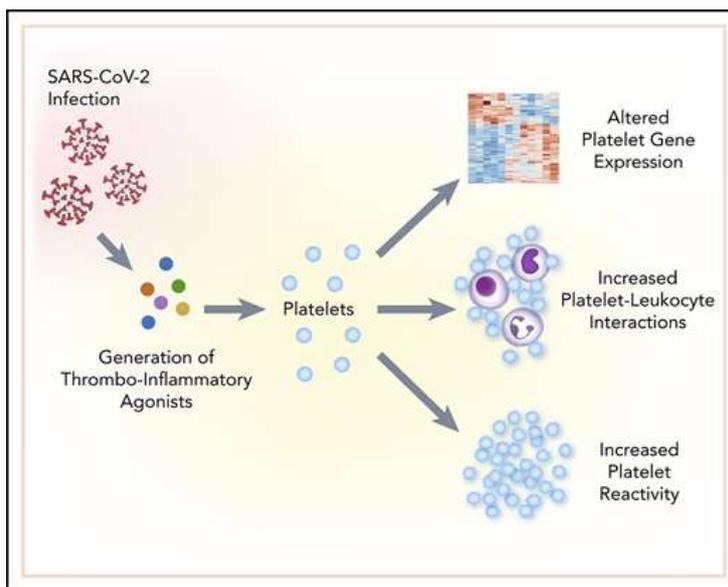


Figure 29: Expression des gènes et fonction des plaquettes chez les patients atteints de Covid-19.(119)

Des découvertes proposent que l'infection par le SARS-CoV-2 est associée à la production accrue de grandes plaquettes immatures, car les mégacaryocytes répondent à la consommation accrue de plaquettes. La raison pour laquelle le SARS-CoV-2 est associé à une augmentation du nombre de plaquettes immatures, même à une numération plaquettaire normale. Comme les plaquettes immatures sont connues pour être plus fonctionnelles, cela pourrait être un autre mécanisme d'augmentation des événements de coagulation dans la COVID-19.(112)

D. L'importance des rapports (NLR), (LMR) et (PLR) dans la prédiction de la gravité de la Covid-19 :

Les paramètres tels que le NLR, PLR et LMR offrent une valeur **pronostique** très précieuse qui pourrait être utilisée dans le monitoring et dans l'évaluation de l'évolution clinique et biologique des patients surtout dans les pays pauvres qui ne disposent pas de moyens. (117)

1. Neutrophils-to-Lymphocytes ratio (NLR) :

Le rapport neutrophile sur lymphocytes (NLR) est déterminé en divisant le pourcentage relatif de neutrophiles par les lymphocytes.(120)

NLR < 3 : sujet normal.

NLR >3 : signifie une infection aiguë.

NLR >9 : révèle une septicémie. (120)

Le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) est **un biomarqueur dominant de l'inflammation systématique** et est couramment utilisé pour **prédire** l'issue des infections bactériennes, en particulier celles des patients atteints de pneumonie. Outre les infections bactériennes, le NLR peut également fournir des informations précieuses sur le pronostic des patients dans d'autres maladies inflammatoires telles que les cancers, le syndrome coronarien aigu, les saignements intracérébraux, la polymyosite et la dermatomyosite. Il est suggéré que dans les cas graves de l'infection par le SARS-CoV-2, **le déplacement des globules blancs vers les neutrophiles plutôt que les lymphocytes se produit**, et peut-être que le calcul du NLR peut aider le clinicien à traiter correctement les patients. (121, 122)

L'augmentation du NLR signifie : **l'augmentation** progressive des neutrophiles et/ou **la diminution** des lymphocytes. L'augmentation des neutrophiles suggère souvent une infection bactérienne sous-jacente.(123). Ceux-ci suggèrent qu'il est nécessaire de faire attention aux patients avec un NLR augmenté.(124)

Pour optimiser la prédiction des patients gravement malades et la prise en charge de ces patients, la gestion se fait en fonction de l'âge et du NLR comme suit :

Âge <50 ans et NLR <3,13 : ces patients sont **très peu susceptibles de développer une maladie grave**, et peuvent être traités dans un hôpital communautaire ou en isolement à domicile.

Âge <50 ans et NLR \geq 3,13 : ces patients ont **un faible risque** de développer une maladie grave, doivent être traités dans un service d'isolement général et doivent être étroitement surveillés.

Âge ≥ 50 ans et NLR $< 3,13$: ces patients ont **un risque modéré** de développer une maladie grave, et l'admission en salle d'isolement avec surveillance respiratoire et mesures de soins générales étaient nécessaires pour ces patients.

Âge ≥ 50 ans et NLR $\geq 3,13$: ces patients ont **un risque élevé** de développer une forme sévère, et doivent être préparés pour le transfert en unité de soins intensifs pour une éventuelle ventilation mécanique.(125)

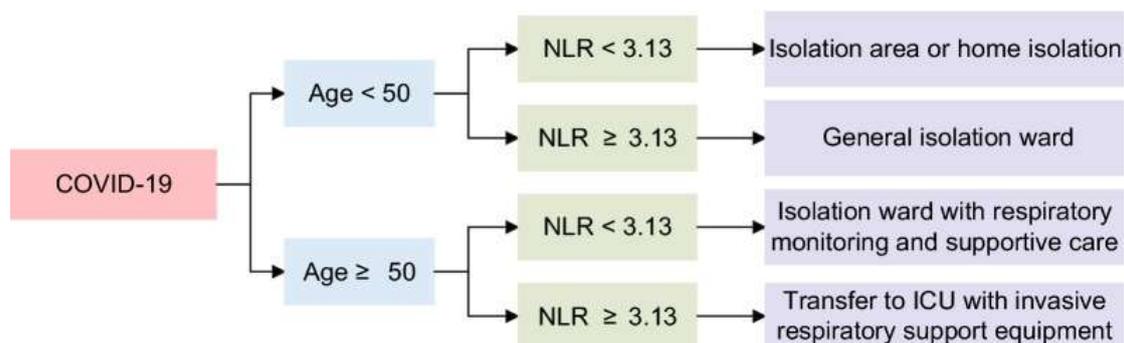


Figure 30: Processus de gestion de la pneumonie COVID-19 en fonction de l'âge et du NLR (rapport neutrophiles/ lymphocytes). (125)

Avantage de NLR :

A cause de l'absence de matériel de test spécifique et le faible coût, le NLR reste un biomarqueur simple, accessible et rentable, particulièrement pour les établissements de santé aux ressources médicales limitées. Il permet une détection précoce des risques aux premiers stades de la maladie, et l'amélioration de la pénurie de ressources médicales.(125)

2. Lymphocytes to Monocytes ratio (LMR) :

Le rapport lymphocytes sur monocytes (LMR) est défini comme le rapport entre le nombre absolu de lymphocytes et le nombre absolu de monocytes. La valeur normale est de **3 à 9**.(120)

Le LMR, est un nouveau biomarqueur inflammatoire aussi simple et peu coûteux peut faciliter la catégorisation de la gravité des patients infectés par le coronavirus 19. Un **faible** niveau de LMR à l'admission à l'hôpital **augmente le risque de progression de la pneumonie** de 5,1 fois, il permet ainsi de prendre des décisions cliniques appropriées et éclairées. (126)

La diminution du nombre de lymphocytes et l'augmentation du nombre de monocytes entraînent une diminution du rapport lymphocytes/monocytes chez les patients en soins intensifs ou décédés, faisant ainsi de **la diminution** du rapport lymphocytes/monocytes un indicateur de **mauvais pronostic** et de risque accru de mortalité chez les patients infectés par le virus SARS-CoV-2.(127)

3. Platelets to Lymphocytes ratio (PLR) :

Le rapport plaquettes sur lymphocytes est défini comme le rapport entre le nombre absolu de plaquettes et le nombre absolu de lymphocytes. La valeur normale est généralement de 50 à 150.(120)

Le PLR un biomarqueur inflammatoire non spécifique, implique une interaction simultanée entre la numération plaquettaire et la numération lymphocytaire, reflète l'**agrégation**, ainsi que l'**inflammation**. En raison du déclenchement rapide des processus inflammatoires dans l'infection par le SARS-CoV-2, les patients dans un état sévère ont montré des niveaux **élevés** de PLR, et les études ont prouvé qu'une **augmentation** de PLR est en corrélation avec la **gravité** et la **mortalité** de la maladie chez les patients infectés, cela suggère l'utilisation potentielle de ce marqueur inflammatoire pour déterminer le pronostic des patients, en particulier dans les milieux à ressources limitées.

Bien qu'il soit largement reconnu que la lymphopénies, ainsi que la thrombocytopenie, sont associées à de mauvais résultats dans l'infection par le SARS-CoV-2, le mécanisme exact de la PLR élevée n'est toujours pas clair.(128)

LA PARTIE PRATIQUE

I. Objectifs d'étude :

1. Objectif principale :

Détecter les anomalies de l'hémogramme quantitatives et qualitatives chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés au niveau de CHU Tlemcen.

2. Objectifs secondaires :

- Comparer entre les anomalies de l'hémogramme associées au SARS-CoV-2 chez les patients hospitalisés au niveau de CHU Tlemcen et celles trouvées dans les autres études.

- Evaluer les indices de prédiction de la gravité NLR (Neutrophils-to-Lymphocytes Ratio) LMR (Lymphocytes-to-Monocytes Ratio) PLR (Platelet-to-Lymphocytes Ratio)

II. Cadre de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive transversale.

L'étude s'est déroulée au niveau de service d'hémodiagnostic du Centre Hospitalo-Universitaire Tlemcen sur une durée de deux (2) mois allant du 1er septembre au 31 octobre 2021.

III. Patients :

Il s'agit d'une population de 53 patients hospitalisés dans des différents services réservés pour recueillir les patients infectés par le SARS-CoV-2 au niveau de CHU Tlemcen.

1. Critères d'inclusion :

Les patients inclus dans notre étude sont des cas confirmés covid positive admis au CHU dans un état **grave** et désaturés en oxygène. Ces patients ont bénéficié d'examen de Formule de Numération Sanguine (FNS) pendant leur période d'hospitalisation.

2. Critères d'exclusion :

-Les patients covid positive qui ont bénéficié d'examen de Formule de Numération Sanguine (FNS) au niveau de laboratoire covid dans laboratoire centrale, mais qui ne sont **pas hospitalisés**.

-Les patients dont on n'a pas pu accéder à leurs données médicales.

-Les patients présentant des hémopathies malignes.

3. Critères de non-inclusion :

105 patients ont été initialement inclus pendant la période d'étude. Parmi ces patients 50 patients n'ont pas été inclus à cause de la non réalisation de frottis sanguin périphérique. 2 autres patients ont été écartés, car ils présentent un cancer.

IV. Matériels :

1. Matériels de prélèvement :

Tubes EDTA, gants, seringues (5cc, 10cc...), alcool, garrot, coton, sparadrap, portoire...

2. Automates pour Numération de Formule Sanguine (FNS) :

2.1. ADVIA® 2120i :



Figure 31: Automate ADVIA® 2120i.(129)

-Description :

L'ADVIA® 2120i est un appareil de cytologie hématologique comprenant trois modules : **le module analytique, la station de travail informatique et l'imprimante.**

Cet automate peut exécuter cinq types d'analyses sanguines :

- 1- Numération complète (érythrocytes, leucocytes, plaquettes),
- 2- Numération complète + formule leucocytaire (différentiation des leucocytes),
- 3- Numération complète + formule leucocytaire + numération de réticulocytes,
- 4- Numération complète + numération de réticulocytes,
- 5- Numération de réticulocytes seule.

La cadence de L'ADVIA® 2120i est de **120** analyses par heure en mode numération complète + formule leucocytaire ou **74** analyses par heure en mode réticulocytes.

Trois modes d'aspiration de l'échantillon sont disponibles :

- Automatique en rack (15 racks universels de 10 tubes).
- Manuelle en tube fermé pour les prélèvements urgents ou à risque.
- Manuelle en tube ouvert pour les prélèvements de faible volume.

Le volume prélevé est de **175 µL** et est indépendant des analyses demandées et du mode d'échantillonnage.

-Fonctionnement :

L'ADVIA® 2120i est un **cytomètre de flux** qui utilise la diffraction lumineuse sous deux angles, la lyse différentielle des leucocytes et la coloration de la myéloperoxydase pour caractériser les cellules.

L'appareil utilise 5 canaux d'analyse :

- Le canal de l'Hb :

Une méthode colorimétrique de mesure de l'Hb sans cyanure, est utilisée sur l'ADVIA® 2120i où l'Hb est convertie en un dérivé sulfaté par l'ajout dodécyl sulfate de sodium et la densité optique est mesurée à 546 nm.

- Le canal des GR et des plaquettes :

Après une sphérisation isovolumétrique avec du dodécyl sulfate de sodium et du glutaraldéhyde, les érythrocytes et les plaquettes sont comptés, leur taille est mesurée lors de leur passage individuel devant un faisceau laser.

La lumière diffractée est mesurée sous 2 angles, celle à petit angle (2° - 3°) étant indicative du volume cellulaire et celle à grand angle (5° - 15°) indiquant l'indice de réfraction reflétant la concentration interne en Hb.

- Le canal de réticulocytes :

L'analyse des réticulocytes est effectuée avec l'oxazine 750, un colorant d'acide nucléique qui colore sélectivement les réticulocytes et les distingue des GR. Ensuite, ils sont comptés selon le même principe des GR et les plaquettes.

La numération des leucocytes nécessite au préalable la lyse des hématies. Ainsi, les leucocytes sont comptés et analysés sur 2 canaux : peroxydase et basophile :

- Le canal de peroxydase :

Ce canal réalise la numération des leucocytes totaux ainsi que le compte différentiel sur la base d'un diagramme taille/intensité de coloration.

Le compte différentiel est livré en 5 populations : granulocytes neutrophiles, lymphocytes, monocytes, granulocytes éosinophiles et les grandes cellules non identifiées-peroxydase négatives.

- Le canal basophile :

Ce canal mesure les leucocytes totaux par un canal laser après immersion des cellules dans un réactif de perforation auquel les basophiles résistent, ce qui permet leur numération.

Il réalise également l'analyse des noyaux de leucocytes en les répartissant en cellules mononucléées (lymphocytes, monocytes, granulocytes immatures et blastes) et cellules polymorphonucléaires (PNN et PNE). Les érythroblastes sont également identifiés dans ce canal.

2.2. ADVIA® 560 :



Figure 32: Automate ADVIA® 560. (130)

-Description :

L'automate ADVIA® 560 un appareil de cytologie hématologique. Cet automate peut mesurer 26 paramètres, dont la formule leucocytaire à 5 populations avec deux histogrammes et deux cytogrammes pour les globules rouges et les plaquettes :

GB, LYMPHO, MONO, NEUTRO, EOSINO, BASO, LYMPHO%, MONO%, NEUTRO%, EOSINO%, BASO%, GR, HT, VGM, ETGR*, CVGR, HB, CCMH, TGMH, PLT, PCT*, VPM, CVPlaQ, CVPlaQET, P-LCR (% de grandes plaquettes), P-LCC (compte de grandes plaquettes).

La capacité de l'ADVIA® 560 est de 100 tubes : 10 portoirs de 10 tubes chacun et la cadence est de **60** échantillons par heure.

Le volume prélevé est de **110 µL** et est indépendant des analyses demandées et du mode d'échantillonnage.

-Fonctionnement :

L'automate ADVIA® 560 utilise :

La diffraction laser pour les formules leucocytaires à cinq populations.

La méthode par impédance pour les numérations des globules blancs (80 µm), globules rouges et plaquettes (70 µm).

L'absorption lumineuse pour les mesures de l'hémoglobine.

3. Matériels pour le frottis de sang périphérique (FSP) :

Lames en verre, pipettes, embout pour pipettes, crayon, un conteneur DASRI, microscope optique, huile à immersion...

Hematek 3000 :



Figure 33: Automate Hematek 3000.(131)

L'automate Hematek 3000 est destiné à la coloration uniformisée semi-automatique des lames elle peut effectuer jusqu'à 60 lames par heure.

Application cellulaire : frottis de sang périphérique et de moelle osseuse.

Cet automate supporte de « pack » de coloration, Wright ou Wright Giemsa. Chaque pack est prévu pour colorer 1000 lames.

Les colorants pour coloration manuelle des frottis :

- Colorant de May-Grunwald : éosinate de bleu de méthylène en solution dans du méthanol.
 - Colorant acide : éosine.
 - Colorant basique : bleu de méthylène.
- Colorant de Giemsa : éosinate d'azur de méthylène en solution dans du méthanol.
 - Colorant acide : éosine.
 - Colorant basique : azurs de méthylène.

V. Méthodes :

1. Recueil des données des patients :

Des fiches de renseignements cliniques ont été remplies en posant une série des questions aux membres de famille des patients à cause de la difficulté de contacter les patients eux-mêmes. (Annexe I)

- Les informations générales : le nom, le prénom, le sexe, la profession,
- Les informations d'ordre clinique : les comorbidités, les habitudes toxiques, les antécédents, les symptômes.
- Les informations d'ordre thérapeutique : les médicaments utilisés hors covid, les médicaments administrés pendant l'hospitalisation, la notion de transfusion sanguine et la vaccination.
- Les informations d'ordre chronologique : la période d'hospitalisation, la date de vaccination.
- Les informations concernant le diagnostic.

2. Hémogramme :

2.1. Prélèvement et acheminement :

Les patients ont été prélevés dans les services où ils étaient hospitalisés.

L'échantillon sanguin est obtenu par ponction veineuse franche, au niveau du pli du coude.

Le sang a été recueilli dans un tube de 4 ml qui contient comme anticoagulant l'acide éthylène diamine tétra-acétique dipotassique (EDTA). La quantité de sang recueillie est de 3 à 4 ml.

Les tubes d'analyses sont conservés à une température ambiante pour être analysés dans un délai de 4 heures après le prélèvement.

Ces échantillons ont été acheminés immédiatement au laboratoire covid au niveau de service d'hémobiologie muni d'une demande d'analyse.

Les échantillons ont été analysés afin de détecter des éventuelles anomalies quantitatives et qualitatives de l'hémogramme associées au SARS-CoV-2.

2.2. Formule de numération sanguine (FNS) :

Dès que les échantillons sanguins sont arrivés au laboratoire covid, ils sont enregistrés, les paramètres de la numération sanguine sont programmés et les formules de numération sanguine sont réalisées sur l'automate ADVIA® 2120i et ADVIA® 560.

Les paramètres analysés sont :

-GB, NEU, LYM, MON, EO, BAS, NEU%, LYM%, MON%, EO, BAS%.

-GR, Hb, HCT, VGM, CCMH, IDR.

-Plaquette, VPM.

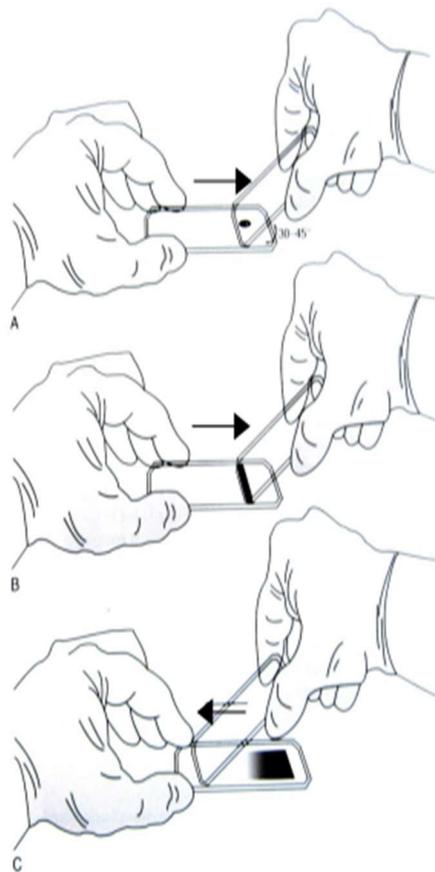
2.3. Frottis Sanguin Périphérique (FSP) :

➤ Confection de frottis sanguin :

- Préparer les matériels (champ opératoire, lames dégraissées, pipettes, embouts pour pipettes, des compresses non stériles, conteneur DASRI, crayon ...)
- Porter des gants.

PARTIE PRATIQUE

- Poser la lame de verre horizontalement sur le champ opératoire.
- Déposer une goutte de sang (de 2 mm environ de diamètre) à l'aide d'une pipette à 1 cm du bord de la lame de verre. (A)
- Placer le bord de la lame de l'étalement en contact avec la lame, en avant de la goutte de sang. Faire glisser la lame de l'étalement inclinée à 45° vers la goutte de sang, jusqu'à la toucher. (A) et (B)
- Laisser le sang s'étendre par capillarité le long de bord de la lame de l'étalement. (B)
- Pousser la lame de l'étalement d'un mouvement continu et régulier vers l'autre extrémité de la lame, sans trop appuyer. Tout le sang doit être étalé avant qu'on atteigne l'extrémité de la lame. (C)
- Sécher immédiatement le frottis par agitation à l'air.
- Marquer le frottis avec un crayon de papier (réservé à cet effet) en tête du frottis.
- Jeter les frottis non conformes et les embouts dans le conteneur DASRI.(13)



Critères d'un bon frottis :

- De bonne taille (1/2 ou 3/4 de la lame).
- De bonne densité (ni trop mince, ni trop épais).
- Goutte étalée en entier.
- Distant des bords de la lame donc accessible en tout point à l'observation microscopique.
- Se termine si possible par une extrémité arrondie.(13)

➤ **Coloration May-Grünwald Giemsa :**

- Soit semi-automatique par l'automate HEMATEK 3000.
- Soit manuellement :

-Placer la lame du frottis sur un support horizontal.

-Verser sur la lame quelques gouttes de colorant de **May-Grunwald** pur de façon à recouvrir complètement le frottis.

-Laisser agir 3 min.

-Rincer le frottis par un jet d'eau projeté délicatement sur la lame au-dessus du frottis.

-verser sur la lame quelques gouttes de colorant **Giemsa** dilué extemporanément (1/5^{ème})

-Laisser agir 20 min.

- Rincer délicatement sous un jet d'eau.

-Séchage :

Laisser sécher la lame a l'air en position inclinée

Attendre au moins 5 min avant l'observation microscopique du frottis.(13)

➤ **Observation microscopique :**

L'examen microscopique des frottis de sang au faible grossissement (X10) permet d'apprécier la richesse cellulaire et de choisir les champs de lecture les plus représentatifs.

L'examen microscopique au fort grossissement (X100) après avoir déposé une goutte d'huile d'immersion, permet de voir l'aspect **qualitatif** des cellules sanguines : GR, GB, plaquettes, de réaliser l'équilibre leucocytaire et la recherche de toutes anomalies.

3. Calcule des indices de prédiction de la gravité :

Neutrophils-to-Lymphocytes ratio (NLR) :

$$NLR = \frac{\text{Pourcentage relat de neutrophiles}}{\text{Pourcentage relatif de lymphocyte}}$$

NLR < 3 : sujet normal

NLR > 3 : une infection aigue

NLR > 9 : une septicémie

Lymphocytes-to-Monocytes ratio (LMR) :

$$\text{LMR} = \frac{\text{Nombre absolu de lymphocytes}}{\text{Nombre absolu de monocytes}}$$

Valeur normale : 3 à 9.

Platelets-to-Lymphocytes ratio (PLR) :

$$\text{PLR} = \frac{\text{Nombre absolu de plaquettes}}{\text{Nombre absolu de lymphocytes}}$$

Valeur normale : 50 à 150.

4. Analyses statistiques :

Nous avons procédé aux modalités d'analyse descriptive de la population d'étude.

La saisie des données, les différents calculs ainsi que l'ensemble des graphiques ont été réalisés à l'aide des supports informatiques utilisant le logiciel Statistical Package of Social Sciences « SPSS » version 23 et logiciel Excel 2016.

VI. Résultats :

A. Résultats démographiques :

1. Selon le genre :

Tableau 1: Répartition de la population d'étude selon le genre.

	Effectifs	%
Homme	32	60,4
Femme	21	39,6
Total	53	100

32 hommes (60.4%) et 21 femmes (39.6%) sont inclus dans notre population, correspondent à un sexe ratio de 1,52.



Figure 34: Répartition de la population d'étude selon le genre.

2. Selon l'âge :

Tableau 2: Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.

Tranches d'âge	Effectifs	%
20-39 ans	6	11,3
40-59 ans	18	34,0
60-79 ans	21	39,6
80 ans et plus	8	15,1
Total	53	100

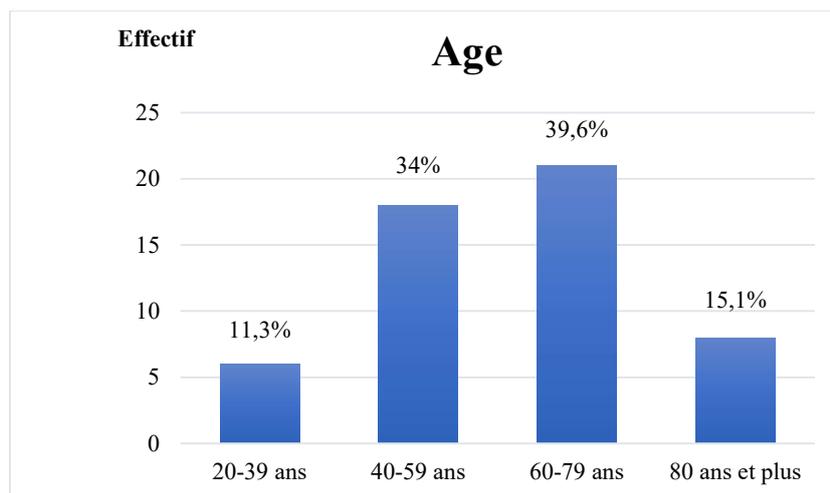


Figure 35: Répartition de la population d'étude selon les tranches d'âge.

Nous avons réparti la population étudiée en 4 tranches d'âge donnant les intervalles suivants :

- Une classe de 20 à 39 ans : c'est la classe avec le plus faible pourcentage (11.3%).
- Une classe de 40 à 59 ans : avec pourcentage de (34%).
- Une classe de 60 à 79 ans : qui est la classe modale (39.6%)
- Une classe de 80 ans et plus : avec pourcentage de (15.1%).

L'âge médian est 60 ans et la moyenne d'âge de tous les patients est $60,60 \pm 15,40$ avec un âge minimal de 27 ans et un âge maximal de 87 ans.

3. Selon l'âge et le sexe :

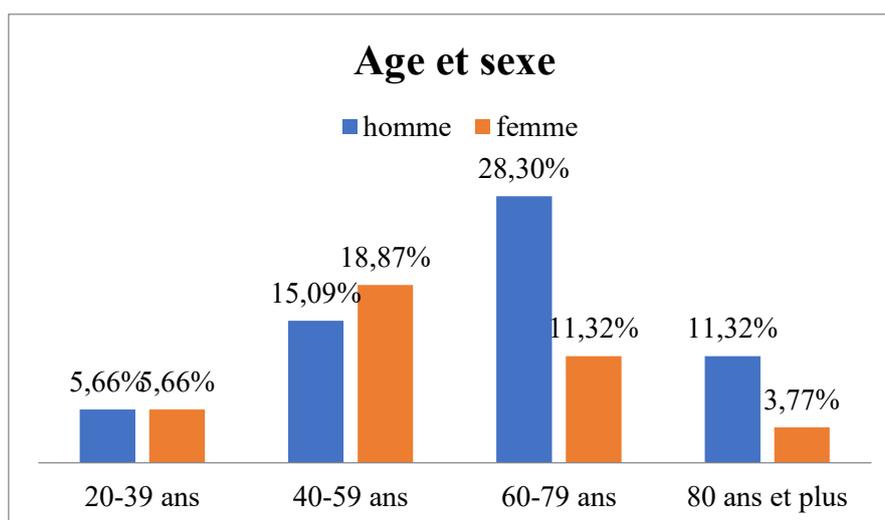


Figure 36: Répartition de la population d'étude selon l'âge et le sexe.

Les patients âgés de 60 ans et plus, sont majoritairement des hommes, les patients âgés de 40 à 59 ans sont majoritairement des femmes ; les patients âgés de 20 à 39 ans sont en proportion égaux.

B. Résultats cliniques :

1. Répartition de la population selon la date de prélèvement :

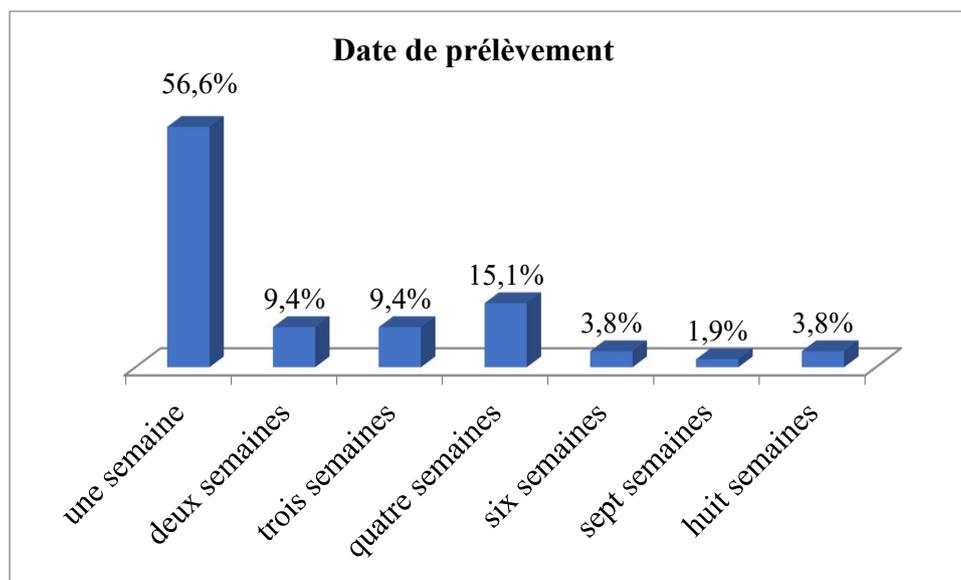


Figure 37: Répartition de la population selon la date de prélèvement.

La durée entre le jour d'admission à l'hôpital et la date de la réalisation de l'étude était **une semaine** dans 56,6% des cas.

2. Répartition de la population selon les signes cliniques :

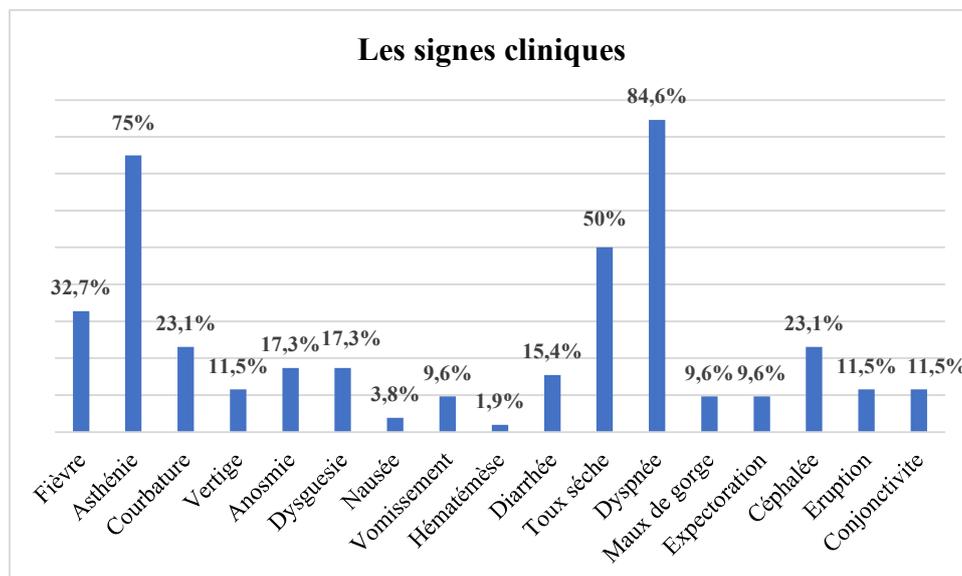


Figure 38: Répartition de la population selon les signes cliniques.

Dans notre population, les signes cliniques les plus présents sont la dyspnée (84,6%), l'asthénie (75%), la toux sèche (50%) et la fièvre (32,7%).

3. Répartition de la population selon les comorbidités :

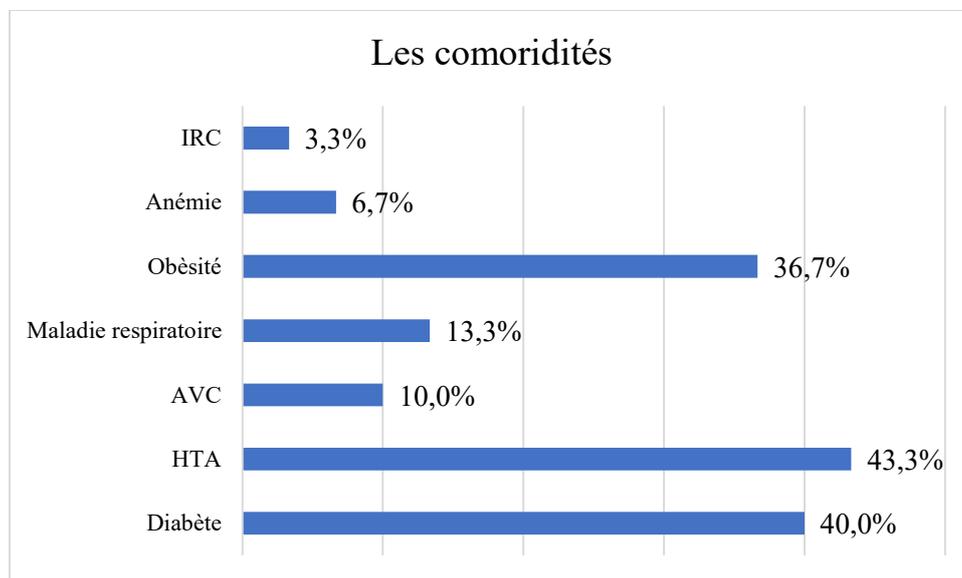


Figure 39: Répartition de la population selon les comorbidités.

Les comorbidités les plus fréquentes dans notre population sont l'HTA (43,3%), le diabète (40%) et l'obésité (36,7%).

4. Répartition de la population selon les traitements utilisés pendant l'hospitalisation :

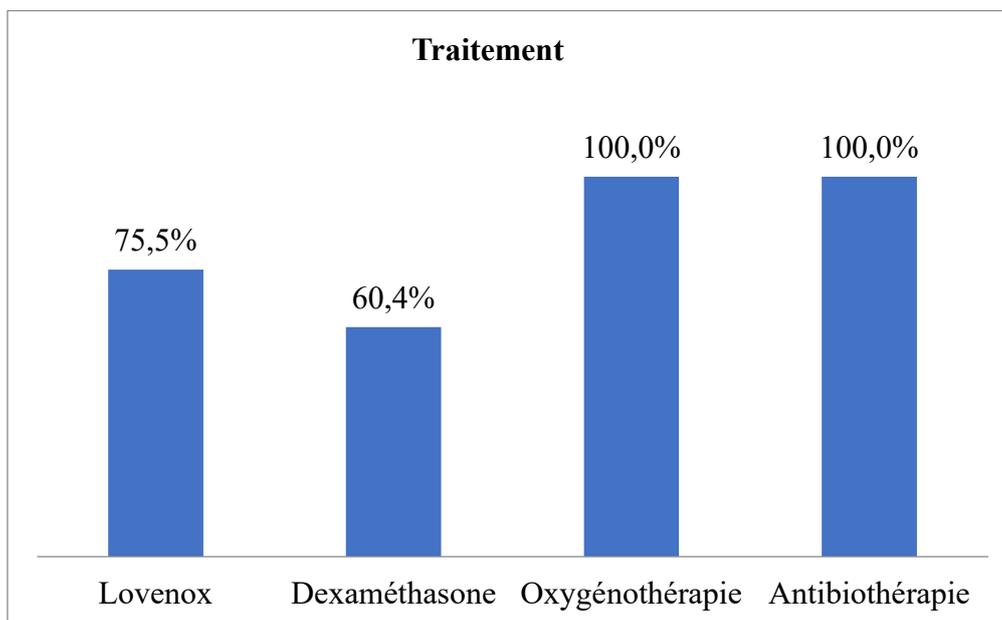


Figure 40: Répartition de la population selon les traitements utilisés pendant l'hospitalisation.

L'oxygénothérapie et l'antibiothérapie sont les traitements les plus utilisés (100 %). 75,5 % des patients sont traités par l'héparine de bas poids moléculaire « Lovenox ». La corticothérapie « dexaméthasone » est utilisée chez 60,4 % des patients.

C. Résultats biologiques :

1. Les paramètres de la lignée érythrocytaire :

1.1. Les Globules rouges :

Tableau 3: Répartition de la population d'étude selon le taux des globules rouges (GR).

GR (T/L)	<4	4-5,5	>5,5	Total
Effectifs	18	34	1	53
%	34	64	2	100

Tableau 4: Variation du nombre des globules rouges dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
GR (T/L)	2,52	5,6	4,29	0,76

64% des patients ont un taux de globules rouges dans la norme avec un taux moyen de GR à $4,29 \pm 0,76$. 34% des patients ont un taux de GR diminué tandis qu'un seul patient a un taux de GR augmenté.

1.2. Hémoglobine :

Tableau 5: Répartition de la population d'étude selon le taux d'Hémoglobine (Hb).

Hb (g/dL)	Homme			Femme			Total
	<13	13-18	>18	<12	12-16	>16	
Effectifs	11	21	0	5	16	0	53
%	20,75	39,62	0	9,43	30,18	0	100

Tableau 6: Variations des valeurs de l'Hémoglobine de la population d'étude.

Hb (g/dL)	Min	Max	Moyenne	Ecart type
Homme	9,10	17,50	13,67	2,25
Femme	9	14,90	12,64	1,65

11 hommes (20,75% de la population) et 5 femmes (9,43% de la population). Un total de 16 patients (30,18%) de la population présentent une anémie.

1.3. Hématocrite (Ht) :

Tableau 7: Répartition de la population d'étude selon le taux d'hématocrite (Ht).

Ht (%)	<36	36-52	>52	Total
Effectifs	17	35	1	53
%	32	66	2	100

Tableau 8: Variation du taux d'hématocrite dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
Ht (%)	24	52,8	39,13	6,32

66% des patients ont un taux d'hématocrite dans la norme avec un taux moyen à $39,13 \pm 6,32$. 32% des patients ont un taux d'Ht diminué tandis qu'un seul patient a un taux d'Ht augmenté.

1.4. Volume globulaire moyen (VGM) :

Tableau 9: Répartition de la population d'étude selon le VGM.

VGM fL	<80	80-96	>96	Total
Effectifs	0	39	14	53
%	0	74	26	100

Tableau 10 : Variation de VGM dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
VGM fL	80,1	112,5	91,76	6,51

74% des patients ont un VGM dans les normes et 26% ont un VGM augmenté.

Tableau 11: Répartition des patients anémiques selon le VGM.

VGM fL	<80	80-96	>96	Total
Effectifs	0	10	6	16
%	0	62,5	37,5	100

62,5% des patients présentent une anémie normocytaire et 37,5% présentent une anémie macrocytaire.

1.5. Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) :**Tableau 12:** Répartition de la population d'étude selon la CCMH.

CCMH g/dl	<32	32-36	>36	Total
Effectifs	4	49	0	53
%	8	92	0	100

Tableau 13: Variation de CCMH dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
CCMH g/dl	30,9	38	33,99	1,86

92% des patients ont une CCMH dans la norme et 8% ont une CCMH diminuée.

Tableau 14: Répartition des patients anémiques selon la CCMH.

CCMH g/dl	<32	32-36	>36	Total
Effectifs	3	13	0	16
%	18,75	81,25	0	100

81,25% des patients présentent une anémie normochrome et 18,75% présentent une anémie hypochrome.

1.6. Indice de distribution des globules rouges (IDR) :**Tableau 15:** Répartition de la population d'étude selon l'IDR.

IDR%	<11	11-15	>15	Total
Effectifs	0	30	23	53
%	0	56,60	43,39	100

Tableau 16 : Variation d'IDR dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
IDR%	11,90	26,20	15,44	2,69

56,60% des patients présentent un IDR dans les normes et 43,39% des patients présentent un IDR augmentée.

Tableau 17: Profil de la lignée érythrocytaire des patients infectés par le SARS-CoV-2.

	Variations				Normale Nbre et %	Augmenté Nbre et %	Diminué Nbre et %
	MIN	MAX	M	σ			
GR (T/L)	2,52	5,6	4,29	0,76	(34) 64%	(1) 2%	(18) 34%
Hb (g/dl)	9	17,5	13,26	2,08	(37) 69,81%	(0) 0%	(16) 30,18%
Ht (%)	24	52,8	39,13	6,32	(35) 66%	(1) 2%	(17) 32%
VGM (fL)	80,1	112,5	91,76	6,51	(10) 62,5%	(6) 37,5%	(0) 0%
CCMH (g/dl)	30,9	38	33,99	1,86	(13) 81,75%	(0) 0%	(3) 18,75%
IDR (%)	11,90	26,20	15,44	2,69	(30) 56,60%	(23) 43,39%	(0) 0%

M : Moyenne. σ : Ecart type

2. Les paramètres de la lignée leucocytaire :

2.1. Les leucocytes :

Tableau 18: Répartition de la population d'étude selon le taux des leucocytes.

Leucocytes (10^9)	<4	4-10	>10	Total
Effectifs	3	21	29	53
%	6	39	55	100

Tableau 19: Variation du nombre des leucocytes dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
Leucocytes (10^9)	2,44	25,72	10,67	5,09

55% des patients présentent une leucocytose avec un taux moyen de leucocytes à ($10,67 \pm 5,09$). Alors que 6% des patients présentent une leucopénie (3 patients seulement), et 39% des patients ont un taux de leucocytes dans la norme.

2.2. Les polynucléaires neutrophiles (PNN) :

Tableau 20: Répartition de la population d'étude selon le taux des PNN.

PNN (10^9)	<2	2-7,5	>7,5	Total
Effectifs	1	23	29	53
%	2	43	55	100

Tableau 21: Variation du nombre des PNN dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
PNN (10^9)	1,81	22,5	8,8	4,71

L'hyperneutrophilie est présente chez 55% des patients avec un taux moyen de polynucléaires neutrophiles à ($8,8 \pm 4,71$). Alors que la neutropénie est présente chez un seul patient uniquement. 43% des patients ont un taux des polynucléaires neutrophiles dans la norme.

2.3. Les lymphocytes :

Tableau 22: Répartition de la population d'étude selon le taux des lymphocytes.

Lymphocytes (10^9)	<1,3	1,3-4	>4	Total
Effectifs	36	15	2	53
%	68	28	4	100

Tableau 23: Variation du nombre des lymphocytes dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
Lymphocytes (10^9)	0,2	7,02	1,22	1,22

La lymphopénie est présente chez 36 patients (68%) avec un taux moyen de lymphocytes de $(1,22 \pm 1,22)$. 2 patients présentent une lymphocytose et 15 ont un taux des lymphocytes dans les normes.

2.4. Les monocytes :

Tableau 24: Répartition de la population d'étude selon le taux des monocytes.

Monocytes (10^9)	<0,15	0,15-0,7	>0,7	Total
Effectifs	8	37	8	53
%	15	70	15	100

Tableau 25: Variation du nombre des monocytes dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
Monocytes (10^9)	0,07	3,60	0,43	0,51

70% des patients ont un taux normal de monocytes avec un taux moyen de monocytes à $(0,43 \pm 0,51)$ alors que 15% des patients présentent une monocytose et le reste 15% des patients présentent une monocytopenie.

2.5. Les polynucléaires éosinophiles (PNE) :**Tableau 26:** Répartition de la population d'étude selon le taux des PNE.

PNE (10 ⁹)	<0,02	0,02-0,5	>0,5	Total
Effectifs	14	39	0	53
%	36	74	0	100

Tableau 27: Variation du nombre des PNE dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
PNE (10 ⁹)	0,0	0,42	0,06	0.07

39 patients ont un taux d'éosinophile dans la norme avec un taux moyen des PNE à (0.06 ± 0.07) et 14 patients ont une éosinopénie, alors qu'aucun patient présente une éosinophilie.

2.6. Les polynucléaires basophiles (PNB) :**Tableau 28:** Répartition de la population d'étude selon le taux des PNB.

PNB (10 ⁹)	<0,1	0-0,15	>0,15	Total
Effectifs	2	35	16	53
%	4	66	30	100

Tableau 29: variation du nombre des PNB dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
PNB (10 ⁹)	0,0	0,34	0,06	0,07

66% des patients ont un taux des polynucléaires basophiles dans la norme avec un taux moyen à $(0,06 \pm 0,07)$ et 30% des patients ont une basophilie, alors que 2 patients présentent une basopénie.

Tableau 30: Profil de la lignée leucocytaire des patients infectés par le SARS-CoV-2.

	Variations				Normale Nbre et %	Augmenté Nbre et %	Diminué Nbre et %
	MIN	MAX	M	σ			
GB (G/l)	2,44	25,72	10,67	5,09	(21) 39%	(29) 55%	(3) 6%
PNN (G/l)	1,81	22,5	8,8	4,71	(23) 43%	(29) 55%	(1) 2%
LYM (G/l)	0,2	7,06	1,22	1,22	(15) 28%	(2) 4%	(36) 68%
MONO (G/l)	0,07	3,60	0,43	0,51	(37) 70%	(8) 15%	(8) 15%
PNE (G/l)	0	0,42	0,06	0,07	(39) 74%	(0) 0%	(14) 36%
PNB (G/l)	0	0,34	0,06	0,07	(35) 66%	(16) 30%	(2) 4%

M : Moyenne. σ : Ecart type.

3. Les paramètres de la lignée plaquettaire :

3.1. Les plaquettes :

Tableau 31: Répartition de la population d'étude selon le taux des plaquettes.

Plaquette (10 ⁹)	<150	150-400	>400	Total
Effectifs	12	36	5	53
%	23	68	9	100

Tableau 32: Variation du nombre des plaquettes dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
Plaquette (10 ⁹)	6	565	228,72	119,52

68% des patients ont un taux de plaquettes dans la norme avec un taux moyen (228,72 ± 119,52). La thrombopénie est présente chez 23% des patients alors que la thrombocytose est présente chez 9% des patients.

3.2. Le volume plaquettaire moyen (VPM) :

Tableau 33: Répartition de la population d'étude selon le VPM.

VPM fL.	<7,2	7,2-11,1	>11,1	Total
Effectifs	30	23	0	53
%	57	43	0	100

Tableau 34: Variation de VPM dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type
VPM fL.	5,30	10	7,18	1,05

57% des patients présentent un VPM diminué et 43% présentent un VPM dans la norme.

Tableau 35: Profil de la lignée plaquettaire des patients atteints de COVID-19.

	Variations				Normale Nbre et %	Augmenté Nbre et %	Diminué Nbre et %
	MIN	MAX	M	σ			
PLQ (G/l)	6	565	228,72	119,52	(36) 68%	(5) 9%	(12) 23%
VPM (fL)	5,30	10	7,18	1,05	(37) 70%	(2) 4%	(14) 26%

M : Moyenne. σ : Ecart type

4. Résultats des indices de la prédiction de la gravité :

4.1. Neutrophils-to-Lymphocytes ratio (NLR) :

Tableau 36: Répartition de la population d'étude selon le NLR.

NLR	< 3,13	≥ 3,13	Total
Effectifs	8	45	53
%	15	85	100

Tableau 37: Variation de NLR dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type	Médiane
NLR	0,02	108	12,76	15,96	8,42

85% des patients présentent un NLR augmenté avec un moyen de $12,76 \pm 15,96$. 15% des patients présentent un NLR diminué.

Tableau 38: Répartition de la population selon l'âge et le NLR.

Âge	NLR	Effectifs	%
< 50	< 3,13	2	4
	≥ 3,13	10	19
≥ 50	< 3,13	6	11
	≥ 3,13	35	66

4% des patients ont un âge < 50 et un $NLR < 3,13$.

19% des patients ont un âge < 50 et un $NLR \geq 3,13$.

11% des patients ont un âge ≥ 50 et un $NLR < 3,13$.

66% des patients ont un âge ≥ 50 et un $NLR \geq 3,13$.

4.2. Lymphocytes to Monocytes ratio (LMR) :**Tableau 39:** Répartition de la population d'étude selon le LMR.

LMR	< 3	3-9	>9	Total
Effectifs	24	23	6	53
%	45	44	11	100

Tableau 40: Variation de LMR dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type	Médiane
LMR	0,32	31	4,21	4.61	3,13

44% des patients ont un LMR dans la norme. 45% des patients présentent une diminution de LMR, alors que 11% présentent un LMR augmenté.

4.3. Platelet-to-Lymphocytes ratio (PLR) :**Tableau 41:** Répartition de la population d'étude selon le PLR.

PLR	<50	50-150	>150	Total
Effectifs	3	15	35	53
%	6	28	66	100

Tableau 42: Variation de PLR dans la population d'étude.

	MIN	MAX	Moyenne	Ecart type	Médiane
PLR	15,38	1455	298,40	255,75	250,79

66% des patients présentent une augmentation de PLR avec un moyen de PLR de $298,40 \pm 255,75$. 3 patients seulement présentent un PLR diminué.

5. Résultats de frottis sanguin périphérique :

5.1. La lignée érythrocytaire :

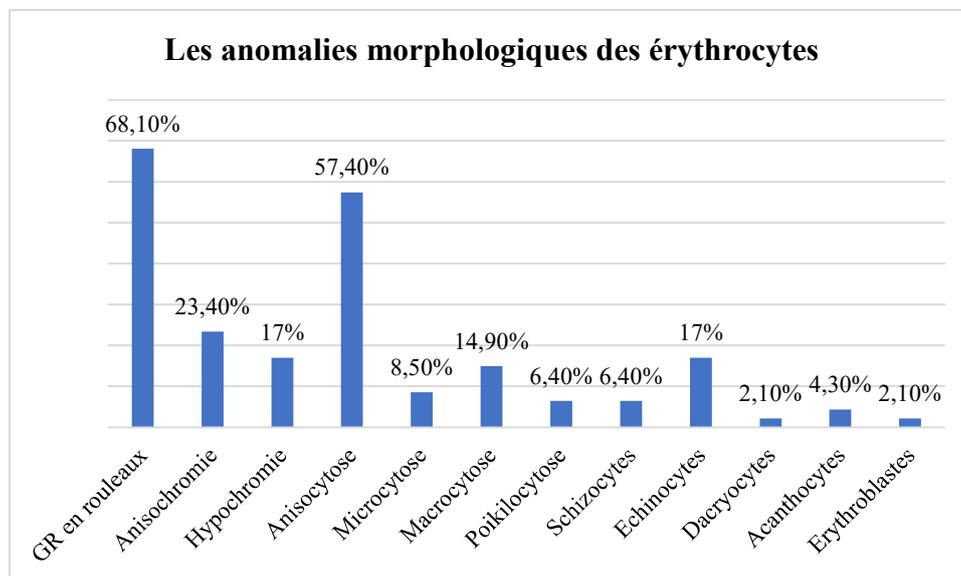


Figure 41: Répartition des anomalies morphologiques des érythrocytes dans la population d'étude.

Les anomalies morphologiques des érythrocytes les plus présentes sont les globules rouges en rouleaux (68,1%), l'anisocytose (57,4%) et l'anisochromie (23,4%).

D'autres anomalies sont aussi présents tels que : l'hypochromie (17%), les échinocytes (17%) et la macrocytose (14,9%).

La microcytose, la poikilocytose, les schizocytes, les dacryocytes, les acanthocytes et les érythroblastes sont présents avec un moindre degré.

5.2. La lignée leucocytaire :

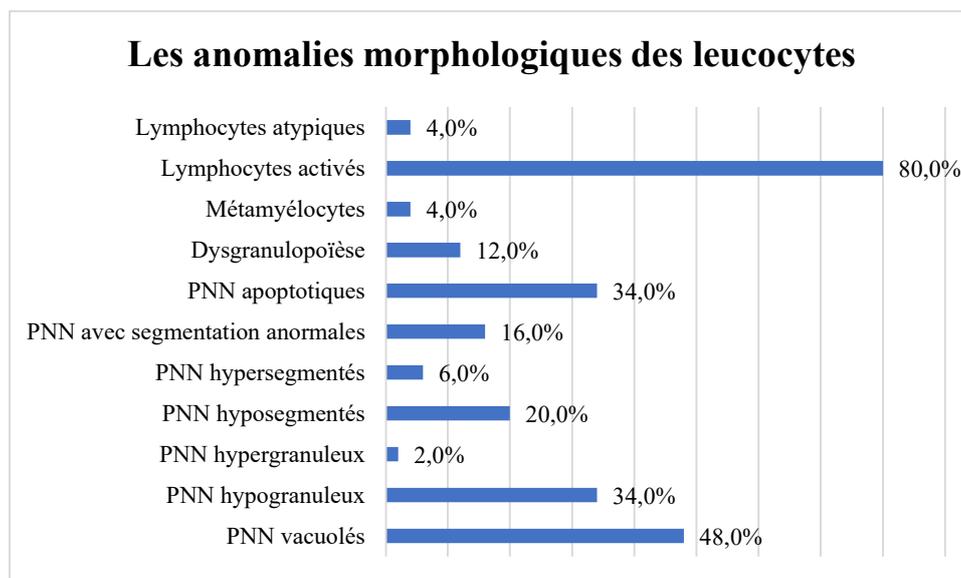


Figure 42: Distribution des anomalies morphologiques des leucocytes dans la population d'étude.

Les anomalies morphologiques des leucocytes les plus présentes sont les lymphocytes activés (80%), les PNN vacuolés (48%), les PNN hypogranuleux (34%), les PNN apoptotique (34%) et les PNN hyposégmentés (20%).

5.3. La lignée plaquettaire :

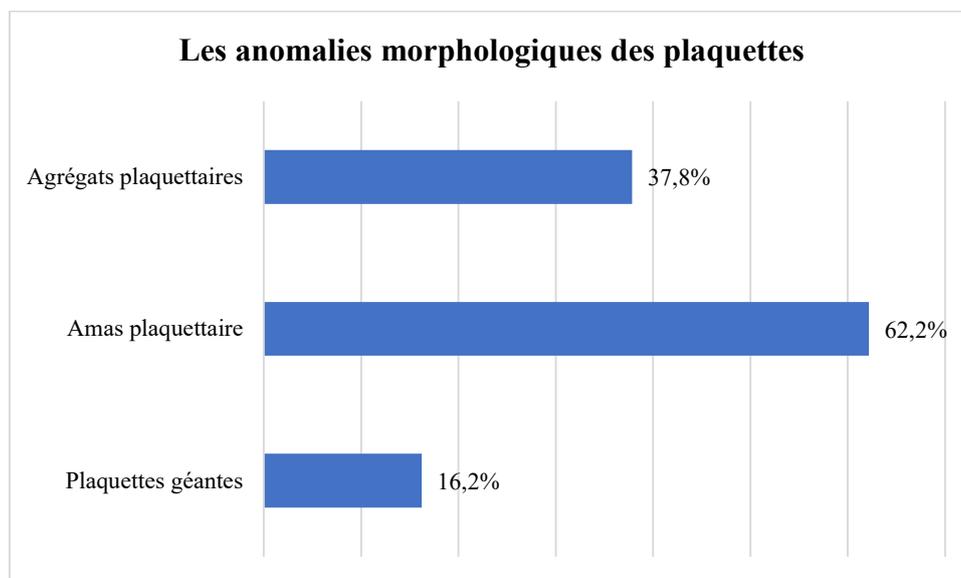


Figure 43: Les anomalies morphologiques des plaquettes dans la population d'étude.

Les anomalies morphologiques des plaquettes présentes sont les amas plaquettaires (62,2%), les agrégats plaquettaires (37,8%) et les plaquettes géantes (16,2%)

VII. Discussion :

Les études et les données actuelles de la littérature semblent décrire plusieurs anomalies de l'hémogramme au cours de l'infection par SARS-CoV-2. Ainsi, des indices de prédiction de gravité et de pronostic sont établis tels que le NLR (Neutrophils-to-lymphocytes ratio), le LMR (Lymphocytes-to-monocytes ratio), et PLR (Platelet-to-lymphocytes ratio).

De ce fait, dans notre étude qui a duré 2 mois allant du 1er septembre à 31 octobre, nous avons analysé les résultats des FNS et des FSP de 53 patients afin de déterminer les anomalies de l'hémogramme et d'évaluer les indices de gravité et de pronostic chez une population des patients infectés par le SARS-CoV-2 hospitalisés dans un état grave au niveau de Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen.

Nous avons constaté une prédominance masculine dans notre population d'étude (60,4%) avec un sexe-ratio 1,52. Cette prédominance a été retrouvée dans d'autres études avec des proportions variables :

Tableau 43: Les variables proportions de la prédominance masculine.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	Chine (Wang et al) (132)	Pakistan (Waris et al) (120)	Turquie (Mertoglu et al) (133)
Prédominance masculine	60,4%	67,2%	54,3%	68,3%	57%

Nous avons observé que le SARS-CoV-2 infecte moins de femmes que d'hommes grâce à la sensibilité réduite des femmes aux infections virales qui pourrait être attribuée à la protection du chromosome X et des hormones sexuelles, qui jouent un rôle important dans l'immunité innée et adaptative.(134)

La médiane d'âge de notre population était de 60 années, et la moyenne était de 60,60 ± 15,40 avec un âge minimal de 27 ans et un âge maximal de 87 ans.

Tableau 44: Comparaison entre la médiane d'âge de notre étude et celles des autres études.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	Chine (Wang et al) (132)	Maroc (Daoui) (135)	Turquie (Mertoglu et al) (133)
Médiane d'âge	60	65	56	51	49

Nos résultats suggèrent que le SARS-CoV-2 est plus susceptible d'infecter les sujets âgés. L'explication potentielle pour laquelle le SARS-CoV-2 progresse plus chez les patients âgés et moins chez les patients jeunes est : le système immunitaire vieillissant. Le système immunitaire change de deux manières principales. L'un est un déclin progressif de la fonction immunitaire appelée **immunosénescence**. L'autre est l'augmentation chronique de l'inflammation systémique appelée **inflammaging**.(136)

La dyspnée, l'asthénie, la toux et la fièvre étaient les signes cliniques les plus fréquents dans notre population.

Tableau 45: Les variables proportions des signes cliniques les plus fréquents.

Les signes cliniques	Notre étude	Algérie (Raiah et al) (137)	Maroc (Daoui) (135)	Chine (Zhang et al) (138)
Dyspnée	84,6%	50,8%	34%	45,3%
Asthénie	75%	66,6%	87%	73,6%
La toux	50%	70,1%	81%	84,9%
La fièvre	32,7%	68%	45%	96,2%

L'hypertension artérielle (43,3%) et le diabète (40%) étaient les principales comorbidités retrouvées dans notre étude, cela peut être dû au grand nombre de patients âgés atteints de SARS-CoV-2. Ces comorbidités ont également été signalées par d'autres études :

Tableau 46: Les variables proportions des comorbidités les plus présentes.

Les comorbidités	Notre étude	Cameroun (Mekolo et al) (139)	Pakistan (Waris et al) (140)	Detroit USA (Suleyman et al) (141)
HTA	43,3%	68,5%	51,4%	72,7%
Diabète	40%	37,1%	50,4%	43,4%

Les autres comorbidités signalées étaient : l'obésité, l'asthme, AVC et insuffisance rénale chronique.

100% des patients étaient sous une oxygénothérapie pour corriger l'hypoxémie qui résulte en raison des altérations des fonctions respiratoires causées par le SARS-CoV-2 et sous une antibiothérapie pour traiter les co-infections ou les infections croisées d'agents pathogènes bactériens comme le staphylococcus aureus qui sont rencontrées chez les patients atteints de pneumonie dans un état grave. 75,5% des patients sont traités par l'héparine de bas poids moléculaire « Lovenox » à titre préventif pour prévenir le risque de coagulopathie associée au SARS-CoV-2. La corticothérapie « dexaméthasone » est utilisé chez 60,4% des patients pour moduler les réponses inflammatoires.(55)

Les résultats biologiques :

- **La lignée érythrocytaire :**

Une anémie a été signalée chez 16 patients (30,18%). On peut expliquer la baisse de l'hémoglobine et le développement de l'anémie pendant l'hospitalisation par l'activation immunitaire et aux altérations médiées par les cytokines de l'homéostasie du fer.(69) Elle pourrait être liée aussi à d'autres facteurs de comorbidité tels qu'une insuffisance rénale et un âge très avancé expliquant ainsi la disparité des pourcentages de l'anémie dans les différentes études(117) :

Tableau 47: Les différentes proportions de l'anémie observées.

	Notre étude.	Algérie (Moueden et al) (117)	Maroc (Daoui) (135)	Ohio USA (Benoit et al) (142)
Anémie	30,18%	38,2%	15,43%	43,8%

Cette anémie est confirmée par une diminution de taux des globules rouges chez 34% des patients et de taux d'hématocrite chez 32% des patients. Cette diminution a été aussi observée dans l'étude faite à Riyad Royaume d'Arabie Saoudite(143), à la Chine(144) et aussi chez une cohorte du service des urgences COVID-19 de Cincinnati Ohio USA.(145)

Chez la population anémique, on a observé des valeurs de VGM dans la norme chez 62,5% des patients et des valeurs de CCMH dans la norme chez 81,25% des patients ce qui signifie que cette anémie était majoritairement normocytaire normochrome. Cela explique une anémie inflammatoire.(69)

Concernant l'indice de distribution des globules rouges, nous avons constaté une valeur augmentée chez 43,39% des patients, ce qui signifie la présence d'une anisocytose. Les explications probables de cette anisocytose peuvent être attribuées à des lésions cytopathiques directes dues à l'infection des érythrocytes circulants ou de leurs précurseurs de la moelle osseuse, des lésions érythrocytaires indirectes consécutives à l'anémie hémolytique ou à la coagulopathie intravasculaire, et une perturbation profonde du métabolisme du fer en raison de la réponse inflammatoire soutenue. Toutes ces conditions contribuent finalement à expliquer la variation de taille considérable des globules rouges dans la circulation.(145)

D'autres études ont aussi observé cette augmentation avec des différentes proportions :

Tableau 48: Les différentes proportions d'IDR observées.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	New York (Ramachandran et al) (65)	Turquie (Mertoglu et al) (133)
IDR	43,39%	27,9%	49,7%	25,2%

- **La lignée leucocytaire :**

Concernant la lignée leucocytaire, nous avons observé une hyperleucocytose chez 55% des patients, elle est due principalement à une hyperneutrophilie.(117) Nos résultats discordent avec les autres études où l'hyperleucocytose était supérieure à celle trouvée par Wu et al en Chine et par Daoui en Maroc. Inférieure à celle trouvée par Moueden et al en Algérie. Et proche de celle trouvée par Garrouche et al en Tunisie.

Tableau 49: Les variables proportions de la leucocytose observées.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	Maroc (Daoui) (135)	Tunisie (Garrouche et al)(146)	Chine (Wu et al) (147)
Leucocytose	55%	66,2%	12,41%	56,5%	23,4%

Le nombre de leucocytes était diminué chez 3 patients à l'admission à l'hôpital et semble être augmenté avec la progression de la maladie allant vers une hyperleucocytose. Lorsque cette dernière est présente, elle pourrait également être due à des co-infections, à des médicaments comme les glucocorticoïdes (la dexaméthasone qui est un médicament connu pour induire une leucocytose, actuellement recommandé dans la prise en charge de formes graves de Covid-19), ou à une variante de la réponse immunitaire.(148)

La diminution des leucocytes remarquée dans notre étude était aussi remarquée dans d'autres études, les proportions étaient variables, mais toujours faibles ce qui concorde avec notre étude.

Tableau 50: Les variables proportions de la leucopénie observées.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	Maroc (Daoui) (135)	Tunisie (Garrouche et al)(146)	Chine (Chen et al) (134)
Leucopénie	6%	1,5%	3%	8,4%	9%

55% des patients présentaient une hyperneutrophilie qui pourrait être due soit à la tempête cytokinique et l'exagération des processus inflammatoires observés au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, soit à une surinfection bactérienne. Nos résultats étaient discordants avec les données de la littérature où l'hyperneutrophilie était inférieure à celle trouvée par Moueden et al au CHU Oran, mais nettement supérieure à celle trouvée dans l'étude faite en Turquie par Mertoglu et al, et aussi supérieure à celle rencontrée en chine par Chen et al. On peut expliquer cette diversité entre les résultats de la neutrophilie observée par les différents stades de la progression de la maladie chez les patients infectés.(149)

Tableau 51: Les différentes proportions de la neutrophilie observées.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	Turquie (Mertoglu et al) (133)	Chine (Chen et al) (134)
Neutrophilie	55%	72,1%	16,1%	38%

La lymphopénie est présente chez 36 patients (68%), elle s'explique par une consommation excessive de lymphocytes, un dysfonctionnement du système immunitaire et une hématopoïèse défectueuse.(117)

Nos résultats étaient proches de ceux trouvés dans les autres études :

Tableau 52: Les proportions de la lymphopénie observées.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	Maroc (Merbouh et al) (150)	Tunisie (Garrouche et al) (146)	Chine (Liu et al) (151)
Lymphopénie	68%	66,2%	60,06%	72,9%	72,3%

Concernant les monocytes, la majorité des patients présentent un taux normal (70%). La monocytose était présente seulement chez 15% des patients, d'autres études ont aussi rencontré cette monocytose où notre résultat était supérieur à celui trouvé en Algérie par Moueden et al, celui trouvé par Mertoglu et al en Turquie et à celui trouvé en Iraq par HS Mohammed et al.

La monocytopénie était aussi signalée chez seulement 15% des patients, cette monocytopénie était supérieure à celle trouvée en Algérie par Moueden et al et celle trouvée par Mertoglu et al en Turquie, et inférieure à celle trouvée par HS Mohammed et al en Iraq.

On peut expliquer ces changements de numération des monocytes par l'hypothèse que les monocytes pourraient proliférer pour éliminer les virus chez les patients bénins, tandis que la perte de monocytes suggérait que l'immunité innée pourrait être supprimée dans une certaine mesure lorsque l'infection par le SARS-CoV-2 était dans un état critique.(152)

Tableau 53: Les proportions de la monocytose et la monocytopénie observées.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al)(117)	Turquie (Mertoglu et al)(133)	Iraq (HS Mohammed et al)(153)
Monocytose	15%	7,4%	10,3%	8%
Monocytopénie	15%	8,8%	0,5%	66%

L'éosinopénie dans notre étude était présente chez 36% des patients, elle peut être liée à la migration de ces cellules dans les tissus périphériques ou à une diminution de la production d'éosinophiles dans la moelle osseuse. La lymphopénie pourrait être une autre explication potentielle de l'éosinopénie, car les patients présentent une diminution de nombre de lymphocytes, et les lymphocytes de sous-type Th2 sont responsables de la production d'IL-5, qui stimule l'activation et la production d'éosinophile.(154) Nos résultats étaient inférieurs à ceux trouvés dans la littérature :

Tableau 54: Les proportions de l'éosinopénie observées.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	Tunisie (Saidani et al) (155)	Belgique (Ndieugnou et al) (154)	Chine (Zhang et al) (138)
Eosinopénie	36%	58,8%	83,1%	95%	52,9%

La basophilie était remarquée dans notre population chez 30% des patients. Nos résultats discordent avec la littérature où la basophilie était présente chez la majorité des patients (70,8%) dans l'étude faite sur les patients hospitalisés en Algérie par Ketfi et al. Et nous avons trouvé des résultats supérieurs à ceux trouvés en Maroc par Daoui et en Turquie par Mertoglu et al.

Tableau 55: Les proportions de la basophilie observées.

	Notre étude	Algérie (Ketfi et al) (53)	Maroc (Daoui) (135)	Turquie (Mertoglu et al) (133)
Basophilie	30%	70,8%	0,33%	6,5%

La basopénie était présente chez 2 patients seulement (4%), les autres études ont aussi remarqué un faible pourcentage de la basopénie où elle était présente chez 0,2% des patients en Turquie dans l'étude faite par Mertoglu et al et chez 13,39% en Chine dans l'étude faite par Mao et al.

- **La lignée plaquettaire :**

Concernant la lignée plaquettaire, la thrombopénie était présente chez 23% des patients dans notre étude. Les causes réelles de cette thrombopénie restent non claires, néanmoins plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cette thrombopénie, dont les 03 principaux mécanismes sont : premièrement, le SARS-CoV-2 pourrait attaquer directement la moelle osseuse entraînant ainsi une réduction de la production plaquettaire. Deuxièmement, la destruction des plaquettes par le système immunitaire. Enfin, la diminution du taux de plaquettes circulantes pourrait être aussi due à une hyperconsommation des plaquettes au cours de la maladie de COVID-19 suite à l'agrégation plaquettaire avec formation des microthrombi.(117) Nos résultats n'étaient pas concordants avec les autres études, nous avons trouvé des résultats proches de ceux trouvés par Moueden et al en Algérie, diminué de ceux trouvés par Garrouche et al en Tunisie, et augmenté de ceux trouvés en Maroc, Turquie et en Chine.

La thrombocytose était remarquée dans notre étude chez 9% des patients, on peut l'expliquer par le renouvellement élevé des plaquettes pour palier à la consommation accrue des plaquettes liée aux événements thrombotiques associés aux SARS-CoV-2. (156) Les proportions du thrombocytose étaient aussi trouvées diminuées dans les différentes études :

Tableau 56: Les proportions de la thrombopénie et la thrombocytose observées.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	Maroc (Daoui) (135)	Tunisie (Garrouche et al) (146)	Turquie (Mertoglu et al) (133)	Chine (Chen et al) (134)
Thrombopénie	23%	20,6%	5,7%	52,6%	9,1%	12%
Thrombocytose	9%	14,7%	0,67%	10%	0,9%	4%

Le volume plaquettaire moyen (VPM) était diminué chez 26% des patients dans notre population, cette diminution s'explique par le fait que dans le cas d'une inflammation active, le nombre de plaquettes augmente en raison de l'activité accrue des cytokines inflammatoires et que la dégradation de ces jeunes plaquettes plus grosses au site de l'inflammation abaisse le VPM.(157)

Tableau 57: Les proportions de VPM observés.

		Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	Turquie (Mertoglu et al) (133)	Chine (Tian et al) (158)
VPM	Diminué	26%	0%	9,7%	0%
	Augmenté	4%	27,9%	3,7%	0%

- **Les indices de prédiction de la gravité :**

Concernant les indices de prédiction de gravité, nous avons observé un NLR supérieur à 3,13 chez 85% des patients, ces patients présentent **une évolution défavorable** de la maladie. Tandis que 15% des patients présentent un NLR inférieur à 3,13 ce qui est associé à **une évolution favorable** de la maladie.

D'autres études ont aussi trouvé un NLR augmenté dont la médiane de notre population était inférieure à celle trouvée par Moueden et al au CHU Oran, et supérieure de celles trouvées en Turquie, en Indonésie et au Pakistan.

Tableau 58: Les différentes médianes de NLR observées.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al) (117)	Turquie (Erdogan et al) (159)	Indonésie (Fuad et al) (160)	Pakistan (Waris et al) (120)
NLR	8,42	10,56	4,85	6,54	6,87

Pour optimiser la prédiction de gravité chez les patients gravement malades et leurs prises en charge, nous avons classé ces patients en fonction de l'âge et du NLR :

4% des patients ont un âge <50 ans et $NLR < 3,13$: ils sont **très peu susceptibles de développer une maladie grave**, et peuvent être traités dans un hôpital communautaire ou en isolement à domicile.

19% des patients ont un âge <50 ans et $NLR \geq 3,13$: ils ont **un faible risque** de développer une maladie grave, doivent être traités dans un service d'isolement général et doivent être étroitement surveillés.

11% des patients ont un âge ≥ 50 ans et $NLR < 3,13$: ils ont **un risque modéré** de développer une maladie grave, et l'admission en salle d'isolement avec surveillance respiratoire et mesures de soins générales étaient nécessaires pour ces patients.

66% des patients ont un âge ≥ 50 ans et $NLR \geq 3,13$: ils ont **un risque élevé** de développer une forme sévère, et doivent être préparés pour le transfert en unité de soins intensifs pour une éventuelle ventilation mécanique.

Notre étude avait trouvé un LMR **diminué** chez 45% des patients. La médiane de LMR dans notre population était de 3,13. C'est une valeur augmentée si on la compare avec la médiane trouvée dans l'étude de Erdogan et al en Turquie (2,30). Cette même étude avait trouvé que la médiane du LMR des patients dans un état sévère est **faible** par rapport à la médiane du LMR trouvée chez les patients dans un état non sévère. Ceci pourrait donner au LMR une valeur diagnostique dans le cas de l'infection par le SARS-CoV-2.(159)

66% des patients présentent une augmentation de PLR dont la médiane dans notre population est proche de celle trouvée par Moueden et al au CHU Oran et inférieure de celle trouvée par Erdogan et al en Turquie.

Tableau 59: Les différentes médianes de PLR observés.

	Notre étude	Algérie (Moueden et al)	Turquie (Erdogan et al)
		(117)	(159)
PLR	250,79	243,07	300,50

Les médianes des LMR et PLR ne diffèrent pas entre les patients avec une infection sévère nécessitant des soins intensifs et les patients avec une infection sévère ne nécessitant pas de soins intensifs. Contrairement au NLR, ce qui donne à ces 02 paramètres à savoir le LMR et le PLR une valeur pronostique moins importante par rapport à celle du NLR.(117)

- **Les anomalies morphologiques :**

Concernant les anomalies morphologiques, nous avons remarqué des globules rouges en rouleaux chez 68,1% des patients, cela peut être dû au taux élevé de fibrinogène et aux immunoglobulines observés chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Le fibrinogène et l'immunoglobuline neutralisent la charge négative membranaire et permettent aux érythrocytes de s'agréger dans les états pathologiques avec réaction inflammatoire.(63) Notre résultat était supérieur à celui remarqué en Bejaïa par Lakhdari et al où ils ont observé des globules rouges en rouleaux chez 33,33% des patients et inférieur à celui remarqué en Italie par Berzuini et al où les globules rouges sont observés chez la majorité des patients.(64)

Tableau 60: Les variables proportions des globules rouges en rouleaux observés.

	Notre étude	Algérie Bejaïa (Lakhdari et al) (63)	Italie (Berzuini et al) (64)
GR en rouleaux	68,1%	33,33%	85%

Nous avons observé une anisocytose chez 57,4% des patients, ce qui est expliqué par une valeur d'IDR augmenté trouvée chez 43,39% des patients, cette anisocytose peut être attribuer à des lésions cytopathiques directes dues à l'infection des érythrocytes circulants ou de leurs précurseurs de la moelle osseuse, des lésions érythrocytaires indirectes consécutives à l'anémie hémolytique ou à la coagulopathie intravasculaire, et une perturbation profonde du métabolisme du fer en raison de la réponse inflammatoire. L'anisocytose observée avait une prédominance macrocytaire dans 14,9% des cas. Cette anisocytose était aussi remarquée dans l'étude faite à l'hôpital universitaire de Ratisbonne en Allemagne.(161)

Nous avons aussi remarqué des échinocytes causées par le stress oxydant chez 17% des patients. La présence des échinocytes était parmi les altérations morphologiques majeurs observées par Lakhdari et al en Bejaïa.(63)

La présence des schizocytes chez 6,4% des patients est un indicateur des microangiopathies thrombotiques et de l'hémolyse, leurs présences dans le frottis de sang périphérique est une urgence hématologique. Les schizocytes sont remarqués chez 27% des patients dans l'étude Iranien par Pezeshki et al.(62)

L'anisochromie et l'hypochromie sont observées respectivement chez 23,4% et 17% des patients de notre population à cause de carence martiale des patients âgés. La microcytose, la poikilocytose, les dacryocytes, les acanthocytes et les érythroblastes sont rarement rencontrés.

Les lymphocytes activés étaient présents chez la majorité des patients de notre population (80%), ils sont couramment associés aux infections virales. Nous avons observé un résultat proche de celui remarqué dans l'étude singapourienne où les lymphocytes activés sont présents chez 72% des patients.(107) Le Maroc(162) et la Tunisie(146) ont également signalé ces lymphocytes activés dans leurs études.

Des lymphocytes atypiques étaient présents chez une minorité des patients (4%). Au contraire de notre étude, ces lymphocytes atypiques avaient une présence significative dans l'étude iranienne. (36%) Ils sont aussi signalés en Turquie par Berber et al.(97)

Nous avons observé la présence des polynucléaires neutrophiles vacuolés chez 48% des patients. Cette vacuolisation des PNN est généralement associée à un sepsis sévère.(163) L'hôpital de Danbury au Etats Unis(81) et l'hôpital universitaire de Giessen et Marburg en Allemagne(164) ont aussi constaté la présence de ces PNN vacuolés.

Des polynucléaires neutrophiles hypogranuleux sont observés chez 34% des patients de notre population. L'hypogranularité des PNN est probablement liée à l'hyperinflammation systémique et à la tentative d'élimination du virus.(164) Les PNN hypogranuleux sont aussi remarqués dans l'étude faite en Casablanca(162), en Italie(79) et en Turquie (97).

Des polynucléaires neutrophiles apoptotiques sont remarqués dans notre population chez 34 % des patients, se sont souvent associés aux infections graves, une étude indienne a aussi observé cette anomalie chez 27,5 % des cas.(78)

Les polynucléaires neutrophiles hyposegmentés sont présents dans 20% des frottis. On peut expliquer l'hyposegmentation des PNN par la sortie prématurée de la moelle osseuse et par un retard de maturation qui aboutit à une modification de la morphologie nucléaire des neutrophiles lors d'une infection grave par le SARS-CoV-2.(165) Les PNN hyposegmentés sont remarqués chez la plupart des patients (94,7%) dans l'étude allemand, ce qui est un résultat très supérieur à celui trouvé dans notre étude. Les autres études qui ont trouvé des résultats similaires sont celles de Tunisie et de Turquie.(97)

Nous avons observé des polynucléaires neutrophiles avec une segmentation anormale chez 16% des patients. D'autres études ont aussi remarqué cette anomalie de segmentation des PNN, on peut mentionner celle de l'Allemagne(164), des Etats Unis(81) et de l'Inde(166).

Les polynucléaires neutrophiles hypersegmentés ont été signalés chez 6% des patients, notre résultat n'était pas concorde avec celui remarqué en Bejaïa par Lakhdari et al où l'hypersegmentation des PNN était observée dans 66,66% des cas. Cette hypersegmentation des neutrophiles a déjà été rapportée dans les infections respiratoires virales sévères.(63)

Des métamyélocytes sont observés chez 4% de notre population. Nazarullah et al ont rapporté la présence des métamyélocytes chez 62% des patients, ce qui est un résultat très supérieur de celui noté dans notre étude.(167) Ces métamyélocytes sont aussi remarqués à l'hôpital de Danbury en Etats Unis (81) et en Italie.(79)

Concernant les anomalies morphologiques de la lignée plaquettaire, nous avons observé des amas et des agrégats plaquettaires chez 62,2% et 37,8% des patients respectivement. On peut expliquer cette agrégation par l'activité accrue des plaquettes liée à l'hypercoagulabilité associée au SARS-CoV-2. L'agrégation plaquettaire était aussi remarquée dans l'hôpital universitaire d'Oxford.(156)

L'observation des plaquettes géantes chez (16,2%) des patients de notre population peut être liée à une fragmentation anormale des mégacaryocytes. Les poumons ont été identifiés comme un site principal de production terminale des plaquettes, on peut donc

dire que les lésions pulmonaires causées par le SARS-CoV-2 entraînent une fragmentation désordonnée des mégacaryocytes. (156) Ces plaquettes géantes ont été aussi remarquées dans une étude iranienne(62) et marocaine(162).

Limites de l'étude

Comme toutes les études, plusieurs limites ont influencé notre recherche, il est important de les citer afin de pouvoir les dépasser dans les futurs travaux :

La durée limitée de l'étude (2 mois ne sont pas suffisants pour obtenir un effectif élevé). Cette limite était imposée par le contexte épidémique de la pandémie actuelle.

Les données manquantes à cause de l'absence des dossiers médicaux et l'impossibilité de contacter les patients eux-mêmes. Par conséquent, l'exhaustivité du recueil des données des patients.

Le manque des réactifs pour les examens complémentaires biochimiques qui pourraient être bénéfiques pour l'interprétation des résultats. Exemple : la CRP

La population choisie n'était pas représentative des patients non hospitalisés présentant des formes bénignes à modérées de la pathologie de SARS-CoV-2, ceci pourrait entraver les perspectives de généralisation de nos résultats à l'ensemble de ces patients.

Le caractère âgé de notre population empêche la généralisation des résultats sur les enfants.

Conclusion

Notre étude a permis d'étudier et d'analyser les principales modifications quantitatives et les changements qualitatifs de l'hémogramme présentes chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés dans un état grave au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen.

L'évaluation des indices de prédiction de la gravité tels que le NLR, PLR et LMR offrent une valeur pronostique très précieuse qui pourrait être utilisée dans le monitoring et dans l'évaluation de l'évolution clinique et biologique des patients surtout pour les établissements de santé aux ressources médicales limitées.

D'autres études sont encore nécessaires pour mieux exploiter ces modifications afin de mieux gérer la prise en charge des patients infectés par le SARS-CoV-2.

Ainsi, la surveillance des paramètres de l'hémogramme a une valeur de référence importante pour évaluer la progression et le pronostic de la covid-19.

Références 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. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-33.
 2. World Health Organisation. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 2020, 11 March [Available from: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>].
 3. Synowiec A, Szczepański A, Barreto-Duran E, Lie LK, Pyrc K. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): a Systemic Infection. *Clinical microbiology reviews*. 2021;34(2).
 4. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochemia medica*. 2021;31(3):030501.
 5. Boillot A. Facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anti-cancéreuses : Effets indésirables et précautions lors de leur dispensation à l'officine: UHP - Université Henri Poincaré; 2010.
 6. RAHALI FZ. Guide d'hématologie clinique à l'usage de l'étudiant en médecine en stage hospitalier: Faculté de Médecine et de Pharmacie Marrakech; 2018.
 7. Chekroun A. Contribution à l'analyse mathématique d'équations aux dérivées partielles structurées en âge et en espace modélisant une dynamique de population cellulaire: Université de Lyon; 2016.
 8. d'hématologie SF. *Hématologie reussir ces ECNi*. 3ème édition ed2018.
 9. Jean-Paul LÉVY BV, Jean-Pierre CLAUVEL, François LEFRÈRE, Annie BEZEAUD, Marie-Claude GUILLIN. *Hématologie et transfusion*. 2ème édition ed2008.
 10. Mauzon M. Les cellules souches hématopoïétiques: définition, origines et principales utilisations thérapeutiques: Thèse de sciences biologie cellulaire; 2011.
 11. Tout sur la transfusion. Notions d'hématologie 2020, 3 Avril [Available from: <https://www.toutsurlatransfusion.com/transfusion-sanguine/medecine-transfusionnelle/notions-d-hematologie.php>].
 12. Mehta Ab, Hoffbrand AV. *HEMATOLOGIE*. 1er édition ed2003 2003.
 13. Muller C. *Hématologie Cellules normales du sang et de la moelle rouge des os LYON lycée la Martinière Duchère*2015.
 14. d'hématologie S. *Hématologie: Réussir son DFASM - Connaissances clés*: Elsevier Health Sciences; 2021.
 15. hematocell. *L'enseignement de l'hématologie cellulaire*. 2011, October.
 16. Theml H. *Atlas de poche d'hématologie: diagnostic pratique morphologique et clinique ; incluant 29 tableaux*: Flammarion Médecine-Sciences; 2000.
 17. Haute Autorité de Santé HAS. *Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques. Recommandation de bonne pratique*. Saint-Denis La Plaine: 1997.
 18. İleri M, Kanat S, Orhan G, Bayır PT, Gürsoy HT, Şahin D, et al. Increased mean platelet volume in patients with infective endocarditis and embolic events. *Cardiology journal*. 2015;22(1):37-43.
 19. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
- Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.

20. Realités biomédicales. 27 Mars 2020. [cited 2022]. Available from: <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/2020/03/27/il-etait-une-fois-les-coronavirus%E2%80%A8/>.
21. Ganesh B, Rajakumar T, Malathi M, Manikandan N, Nagaraj J, Santhakumar A, et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives. *Clin Epidemiol Glob Health*. 2021;10:100694-.
22. Organisation WH. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. 2022, 18 March.
23. Cascella M RM, Aleem A, et al. Caractéristiques, évaluation et traitement du coronavirus (COVID-19). 2022 Janvier. In: StatPearls [Internet] [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.
24. Zahra Chenaoui. L'Algérie se mobilise face aux trois cas de Covid-19. *Le Monde*. 2020, 03 mars.
25. coronavirus : 16 membres d'une meme famille contaminés en Algérie. *Le figaro*. 2020, 12 mars.
26. BENZERGA M. L'épidémie de coronavirus à Blida : Rues de plus en plus vides, hôpitaux dépassés.... *El Watan*. 2020,18 mars.
27. REUTERS. COVID-19 TRACKER 2020, 18 mars [Available from: <https://graphics.reuters.com/world-coronavirus-tracker-and-maps/fr/countries-and-territories/algeria/>].
28. santé Omdl. Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause [Available from: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)].
29. Control) EECfDPa. Coronaviruses. 2022, 18 January.
30. Segondy M. les coronavirus humains. *Revue francophone des laboratoires*. 2020.
31. Jamai Amir I, Lebar, Z., yahyaoui, G., & Mahmoud, M. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique. 2020.
32. 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. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1):8.
33. Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950)*. 2002;169(8):4288-97.
34. Aggarwal S, Gollapudi S, Gupta S. Increased TNF- α -Induced Apoptosis in Lymphocytes from Aged Humans: Changes in TNF- α Receptor Expression and Activation of Caspases. *The Journal of Immunology*. 1999;162(4):2154-61.
35. Fischer K, Hoffmann P, Voelkl S, Meidenbauer N, Ammer J, Edinger M, et al. Inhibitory effect of tumor cell-derived lactic acid on human T cells. *Blood*. 2007;109(9):3812-9.
36. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;506:145-8.
37. Kaur S, Bansal R, Kollimuttathuillam S, Gowda AM, Singh B, Mehta D, et al. The looming storm: Blood and cytokines in COVID-19. *Blood reviews*. 2021;46:100743.
38. Amgalan A, Othman M. Exploring possible mechanisms for COVID-19 induced thrombocytopenia: Unanswered questions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(6):1514-6.

39. Abou-Ismaïl MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis research*. 2020;194:101-15.
40. Patel KP, Patel PA, Vunnam RR, Hewlett AT, Jain R, Jing R, et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2020;128:104386.
41. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Critical care (London, England)*. 2020;24(1):422.
42. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA neurology*. 2020;77(8):1018-27.
43. To KK, Sridhar S, Chiu KH, Hung DL, Li X, Hung IF, et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerging microbes & infections*. 2021;10(1):507-35.
44. Pozzetto B, Delolme M, Rigail J, LLERES-VADEBOIN M, VERHOEVEN P, GRATTARD F, et al. Les tests de diagnostic virologique de la Covid-19. *Revue de Biologie Médicale/N*. 2021;359(17).
45. Héla K-H. Diagnostic virologique de l'infection par le saRs-CoV-2 saRs-CoV-2 infection virological diagnosis. *La Tunisie Medicale*. 2020;98(04):304-8.
46. Thabet L, Mhalla S, Hannachi N, Dhaouadi H, Msselmeni SB, Trabelsi A, et al. Stratégie du Diagnostic virologique du SARS-CoV-2. *Tunis Med*. 2020;98:304-8.
47. Mahsouli A, Grillo, M., Amini, N., Acid, S., Coche, E. and Ghaye, B. Chest imaging of COVID-19. *Leuven Medical*. 2020.
48. Lodé B JC, Orcel T, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. *Journal D'Imagerie Diagnostique et Interventionnelle*. 2020.
49. Merdji H, Sattler L, Cunat S, Meziani F, Helms J. Hémostase et COVID-19. *Médecine Intensive Réanimation*. 2021.
50. Bérangère J, Nicolas B, Maxime D, Marie N, Nathalie I-B, Arezki H-A, et al. Physiopathologie et anomalies de l'hémostase chez les patients de réanimation atteints de Covid-19. *Hématologie*. 2021;27(1):10-8.
51. Gajendra S. Spectrum of hematological changes in COVID-19. *American Journal of Blood Research*. 2022;12(1):43.
52. Long B, Carius BM, Liang SY, Chavez S, Brady WJ, Koyfman A, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *The American journal of emergency medicine*. 2022.
53. Ketfi A, Chabati O, Chemali S, Mahjoub M, Gharnaout M, Touahri R, et al. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires. *The Pan African Medical Journal*. 2020;35(Suppl 2).
54. Zeng F, Huang Y, Guo Y, Yin M, Chen X, Xiao L, et al. Association of inflammatory markers with the severity of COVID-19: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;96:467-74.
55. TRAORE B, BAKANA GT, Samira N, HASSOUNE S. COVID-19: PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE. *Revue Marocaine de Santé Publique*. 2020;7(10).
56. santé Omdl. Nouveau coronavirus (2019-nCoV): conseils au grand public 2021, 9 avril [Available from: [https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public#:~:text=Nouveau%20coronavirus%20\(2019%2DnCoV\)%3A%20conseils%20au%20grand%20public&text=L'OMS%20recommande%20un%20traitement,%C3%A0%20faire%20preuve%20de%20transparence](https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public#:~:text=Nouveau%20coronavirus%20(2019%2DnCoV)%3A%20conseils%20au%20grand%20public&text=L'OMS%20recommande%20un%20traitement,%C3%A0%20faire%20preuve%20de%20transparence)].

57. santé Omdl. Maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : vaccins 2022, 16 mars [Available from: [https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-vaccines](https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines).
58. santé Mdl. GUIDE DE LA VACCINATION CONTRE LA COVID-19 AU NIVEAU DES PHARMACIES D'OFFICINES 2021 [Available from: <https://www.sante.gov.dz/pharmacie/1139-guide-de-la-vaccination-contre-la-covid-19-au-niveau-des-pharmacies-d-officines.html>.
59. Russo A, Tellone E, Barreca D, Ficarra S, Laganà G. Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(4).
60. Murphy P, Glavey S, Quinn J. Anemia and red blood cell abnormalities in COVID-19. *Leukemia & Lymphoma*. 2021;62(6):1539-.
61. Lee JJ, Montazerin SM, Jamil A, Jamil U, Marszalek J, Chuang ML, et al. Association between red blood cell distribution width and mortality and severity among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2021;93(4):2513-22.
62. Pezeshki A, Vaezi A, Nematollahi P. Blood cell morphology and COVID-19 clinical course, severity, and outcome. *Journal of hematopathology*. 2021;14(3):221-8.
63. Lakhdari N, Tabet B, Boudraham L, Laoussati M, Aissanou S, Beddou L, et al. Red blood cells injuries and hypersegmented neutrophils in COVID-19 peripheral blood film. *MedRxiv*. 2020.
64. Berzuini A, Bianco C, Migliorini AC, Maggioni M, Valenti L, Prati D. Red blood cell morphology in patients with COVID-19-related anaemia. *Blood Transfusion*. 2021;19(1):34.
65. Ramachandran P, Gajendran M, Perisetti A, Elkholy KO, Chakraborti A, Lippi G, et al. Red Blood Cell Distribution Width in Hospitalized COVID-19 Patients. *Frontiers in Medicine*. 2021;8.
66. Pustake M, Tambolkar I, Giri P, Gandhi C. SARS, MERS and CoVID-19: An overview and comparison of clinical, laboratory and radiological features. *J Family Med Prim Care*. 2022;11(1):10-7.
67. Russo A, Tellone E, Barreca D, Ficarra S, Laganà G. Implication of COVID-19 on Erythrocytes Functionality: Red Blood Cell Biochemical Implications and Morpho-Functional Aspects. *Int J Mol Sci*. 2022;23(4):2171.
68. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *British journal of haematology*. 2020;190(1):29-31.
69. Lanser L, Burkert FR, Bellmann-Weiler R, Schroll A, Wildner S, Fritsche G, et al. Dynamics in anemia development and dysregulation of iron homeostasis in hospitalized patients with COVID-19. *Metabolites*. 2021;11(10):653.
70. 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. *Clinica chimica acta*. 2020;509:235-43.
71. Palladino M. Complete blood count alterations in COVID-19 patients: A narrative review. *Biochimica medica*. 2021;31(3):0-.
72. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of leukocyte biology*. 2020;108(1):17-41.
73. Parackova Z, Zentsova I, Bloomfield M, Vrabцова P, Smetanova J, Klocperk A, et al. Disharmonic inflammatory signatures in COVID-19: augmented neutrophils' but impaired monocytes' and dendritic cells' responsiveness. *Cells*. 2020;9(10):2206.

74. Zhang L, Huang B, Xia H, Fan H, Zhu M, Zhu L, et al. Retrospective analysis of clinical features in 134 coronavirus disease 2019 cases. *Epidemiology & Infection*. 2020;148.
75. Buja LM, Wolf DA, Zhao B, Akkanti B, McDonald M, Lelenwa L, et al. The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities. *Cardiovascular Pathology*. 2020;48:107233.
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. *Journal of Experimental Medicine*. 2020;217(6).
77. Wang J, Li Q, Yin Y, Zhang Y, Cao Y, Lin X, et al. Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps in COVID-19. *Frontiers in immunology*. 2020:2063.
78. Jain S, Meena R, Kumar V, Kaur R, Tiwari U. Comparison of hematologic abnormalities between hospitalized coronavirus disease 2019 positive and negative patients with correlation to disease severity and outcome. *J Med Virol*. 2022.
79. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *American journal of hematology*. 2020.
80. clinicalgate. Nuclear and cytoplasmic changes in leukocytes 2015 [Available from: <https://clinicalgate.com/nuclear-and-cytoplasmic-changes-in-leukocytes/>].
81. Kaur G, Sandeep F, Olayinka O, Gupta G. Morphologic changes in circulating blood cells of COVID-19 patients. *Cureus*. 2021;13(2).
82. msd Im. Maladies des éosinophiles 2022 august [Available from: <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-globules-blancs/maladies-des-%C3%A9osinophiles>].
83. FTOUHI S. L'EOSINOPENIE CONSTITUE-T-ELLE UN FACTEUR DE RISQUE D'EVOLUTION DEFAVORABLE CHEZ LES PATIENTS ADMIS AUX URGENCES POUR UNE INFECTION A SARS COV2? 2021.
84. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nature Reviews Immunology*. 2017;17(12):746-60.
85. Rahman A, Niloofa R, Jayarajah U, De Mel S, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Hematological Abnormalities in COVID-19: A Narrative Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2021;104(4):1188-201.
86. Soni M. Evaluation of eosinopenia as a diagnostic and prognostic indicator in COVID-19 infection. *International journal of laboratory hematology*. 2021;43 Suppl 1:137-41.
87. Outh R, Boutin C, Gueudet P, Suzuki M, Saada M, Aumaître H. Eosinopenia <100/ μ L as a marker of active COVID-19: An observational prospective study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(1):61-8.
88. Zein JG, Strauss R, Attaway AH, Hu B, Milinovich A, Jawhari N, et al. Eosinophilia Is Associated with Improved COVID-19 Outcomes in Inhaled Corticosteroid-Treated Patients. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2022;10(3):742-50.e14.
89. Pozdnyakova O, Connell NT, Battinelli EM, Connors JM, Fell G, Kim AS. Clinical significance of CBC and WBC morphology in the diagnosis and clinical course of COVID-19 infection. *American journal of clinical pathology*. 2021;155(3):364-75.
90. Denzel A, Maus UA, Gomez MR, Moll C, Niedermeier M, Winter C, et al. Basophils enhance immunological memory responses. *Nature immunology*. 2008;9(7):733-42.
91. Karasuyama H, Mukai K, Obata K, Tsujimura Y, Wada T. Nonredundant roles of basophils in immunity. *Annual review of immunology*. 2011;29:45-69.
92. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmikanth T, Tan Z, Consiglio CR, Pou C, et al. Systems-level immunomonitoring from acute to recovery phase of severe COVID-19. *Cell Reports Medicine*. 2020;1(5):100078.

93. Hume DA, Irvine KM, Pridans C. The mononuclear phagocyte system: the relationship between monocytes and macrophages. *Trends in immunology*. 2019;40(2):98-112.
94. Zhang D, Guo R, Lei L, Liu H, Wang Y, Wang Y, et al. COVID-19 infection induces readily detectable morphologic and inflammation-related phenotypic changes in peripheral blood monocytes. *Journal of leukocyte biology*. 2020.
95. Yilla M, Harcourt BH, Hickman CJ, McGrew M, Tamin A, Goldsmith CS, et al. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. *Virus research*. 2005;107(1):93-101.
96. Berber I, Cagasar O, Sarici A, Berber NK, Aydogdu I, Ulutas O, et al. Peripheral Blood Smear Findings of COVID-19 Patients Provide Information about the Severity of the Disease and the Duration of Hospital Stay. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2021;13(1):e2021009-e.
97. Berber I, Cagasar O, Sarici A, Berber NK, Aydogdu I, Ulutas O, et al. Peripheral blood smear findings of COVID-19 patients provide information about the severity of the disease and the duration of hospital stay. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2021;13(1).
98. Qin C, Ziwei MPLZM, Tao SYMY, Ke PCXMP, Shang MMPK. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China; *Clinical Infectious Diseases*; Oxford Academic. *Clinical Infectious Diseases*. 2020.
99. van Wolfswinkel ME, Vliegenthart-Jongbloed K, de Mendonça Melo M, Wever PC, McCall MB, Koelewijn R, et al. Predictive value of lymphocytopenia and the neutrophil-lymphocyte count ratio for severe imported malaria. *Malaria journal*. 2013;12(1):1-8.
100. Kilercik M, Demirelce Ö, Serdar MA, Mikailova P, Serteser M. A new haematocytometric index: Predicting severity and mortality risk value in COVID-19 patients. *PloS one*. 2021;16(8):e0254073.
101. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*. 2020;5(1):33.
102. Weinberg SE, Behdad A, Ji P. Atypical lymphocytes in peripheral blood of patients with COVID-19. *British Journal of Haematology*. 2020;190(1):36-9.
103. Schapkaitz E, De Jager T, Levy B. The characteristic peripheral blood morphological features of hospitalized patients infected with COVID-19. *International journal of laboratory hematology*. 2021.
104. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clinica chimica acta*. 2020;507:174-80.
105. Sugihara J, Shibata S, Doi M, Shimmura T, Inoue S, Matsumoto O, et al. Atypical lymphocytes in the peripheral blood of COVID-19 patients: A prognostic factor for the clinical course of COVID-19. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259910-e.
106. Tvedten H, Raskin RE. 4 - Leukocyte Disorders. In: Willard MD, Tvedten H, editors. *Small Animal Clinical Diagnosis by Laboratory Methods (Fifth Edition)*. Saint Louis: W.B. Saunders; 2012. p. 63-91.
107. Chong VC, Lim KGE, Fan BE, Chan SS, Ong KH, Kuperan P. Reactive lymphocytes in patients with Covid-19. *British journal of haematology*. 2020.
108. Arabi YM, Arifi AA, Balkhy HH, Najm H, Aldawood AS, Ghabashi A, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. *Annals of internal medicine*. 2014;160(6):389-97.
109. Larsen JB, Pasalic L, Hvas A-M, editors. *Platelets in coronavirus disease 2019. Seminars in thrombosis and hemostasis*; 2020: Thieme Medical Publishers.
110. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2020;506:145-8.

111. Ropa J, Cooper S, Capitano ML, Van't Hof W, Broxmeyer HE. Human hematopoietic stem, progenitor, and immune cells respond ex vivo to SARS-CoV-2 spike protein. *Stem cell reviews and reports*. 2021;17(1):253-65.
112. Wool GD, Miller JL. The impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation. *Pathobiology*. 2021;88(1):15-27.
113. Assinger A. Platelets and infection - an emerging role of platelets in viral infection. *Frontiers in immunology*. 2014;5:649-.
114. Thachil J. What do monitoring platelet counts in COVID-19 teach us? *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(8):2071-2.
115. Zaid Y, Puhm F, Allaeyes I, Naya A, Oudghiri M, Khalki L, et al. Platelets Can Associate with SARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. *Circulation research*. 2020;127(11):1404-18.
116. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Annals of hematology*. 2020;99(6):1205-8.
117. Moueden AM, Seghier F. Profil hématologique des patients atteints de COVID-19 au niveau du CHU d'Oran en Algérie. *Alger J health sci(Online Oran)*. 2021:22-9.
118. Lucijanac M, Krecak I, Soric E, Sedinic M, Sabljic A, Derek L, et al. Thrombocytosis in COVID-19 patients without myeloproliferative neoplasms is associated with better prognosis but higher rate of venous thromboembolism. *Blood cancer journal*. 2021;11(11):189.
119. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben C, et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19. *Blood*. 2020;136(11):1317-29.
120. Waris A, Din M, Khalid A, Abbas Lail R, Shaheen A, Khan N, et al. Evaluation of hematological parameters as an indicator of disease severity in Covid-19 patients: Pakistan's experience. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2021;35(6):e23809.
121. Delshad M, Tavakolinia N, Pourbagheri-Sigaroodi A, Safaroghli-Azar A, Bagheri N, Bashash D. The contributory role of lymphocyte subsets, pathophysiology of lymphopenia and its implication as prognostic and therapeutic opportunity in COVID-19. *International immunopharmacology*. 2021;95:107586.
122. Pourbagheri-Sigaroodi A, Bashash D, Fateh F, Abolghasemi H. Laboratory findings in COVID-19 diagnosis and prognosis. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;510:475-82.
123. Celikbilek M, Dogan S, Ozbakir O, Zararsiz G, Küçük H, Gürsoy S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of disease severity in ulcerative colitis. *J Clin Lab Anal*. 2013;27(1):72-6.
124. Ye W, Chen G, Li X, Lan X, Ji C, Hou M, et al. Dynamic changes of D-dimer and neutrophil-lymphocyte count ratio as prognostic biomarkers in COVID-19. *Respiratory research*. 2020;21(1):169.
125. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *Journal of Translational Medicine*. 2020;18(1):206.
126. Koval D, Pertseva T, Konopkina L, Bielosludtseva K, Krykhtina M. Lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) as a predictor of Covid-19 pneumonia progression. *European Respiratory Journal*. 2021;58(suppl 65):PA651.
127. Waris A, Din M, Khalid A, Abbas Lail R, Shaheen A, Khan N, et al. Evaluation of hematological parameters as an indicator of disease severity in Covid-19 patients: Pakistan's experience. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2021;35(6):e23809-e.
128. Sarkar S, Kannan S, Khanna P, Singh AK. Role of platelet-to-lymphocyte count ratio (PLR), as a prognostic indicator in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022;94(1):211-21.

129. healthineers S. Analyseur d'hématologie cellulaire ADVIA 2120i avec Autoslide [Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/fr-ma/hematology/systems/advia-2120-hematology-system-with-autoside>].
130. healthineers S. Analyseurs d'hématologie cellulaire ADVIA 560 et ADVIA 560 A [Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/fr/hematology/systems/advia-560-hematology-system#:~:text=ADVIA%20560%20AL,Analyseurs%20d'h%C3%A9matologie%20cellulaire%20ADVIA%20560%20et%20ADVIA%20560%20AL,pour%20un%20minimum%20d'interventions&text=Les%20analyseurs%20d'h%C3%A9matologie%20cellulaire,un%20rendu%20rapide%20des%20r%C3%A9sultats>].
131. Healthineers S. Hematek 3000 [Available from: <https://www.siemens-healthineers.com/fr/hematology/systems/hematek-3000>].
132. 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.
133. Mertoglu C, Huyut MT, Arslan Y, Ceylan Y, Coban TA. How do routine laboratory tests change in coronavirus disease 2019? *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 2021;81(1):24-33.
134. 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. *The lancet*. 2020;395(10223):507-13.
135. DAOUI MA. Profil épidémiologique, clinique et biologique des patients COVID-19 hospitalisés au CHR Hassan II d'Agadir.
136. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (albany NY)*. 2020;12(10):9959.
137. Raiah M, Terki K, Benrabah L, Hebali N, Besbes FZ, Guetarni N, et al. Changements dynamiques des caractéristiques démographiques et cliniques des patients atteints de Covid-19 en Algérie Dynamic changes in the demographic and clinical characteristics of patients with Covid-19 in Algeria. *Med Sci*. 2022;9(S1):17-21.
138. Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020;75(7):1730-41.
139. Mekolo D, Bokalli FA, Chi FM, Fonkou SB, Takere MM, Ekukole CM, et al. Clinical and epidemiological characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 in Douala, Cameroon. *The Pan African Medical Journal*. 2021;38.
140. Waris A, Din M, Khalid A, Abbas Lail R, Shaheen A, Khan N, et al. Evaluation of hematological parameters as an indicator of disease severity in Covid-19 patients: Pakistan's experience. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2021;35(6):e23809.
141. Suleyman G, Fadel RA, Malette KM, Hammond C, Abdulla H, Entz A, et al. Clinical characteristics and morbidity associated with coronavirus disease 2019 in a series of patients in metropolitan Detroit. *JAMA network open*. 2020;3(6):e2012270-e.
142. Benoit JL, Benoit SW, de Oliveira MHS, Lippi G, Henry BM. Anemia and COVID-19: A prospective perspective. *J Med Virol*. 2021;93(2):708-11.
143. Elderderly AY, Elkhalfi AM, Alsrhani A, Zawbaee KI, Alsurayea SM, Escandarani FK, et al. Complete Blood Count Alterations of COVID-19 Patients in Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia. *Journal of Nanomaterials*. 2022;2022.
144. Mao J, Dai R, Du R-C, Zhu Y, Shui L-P, Luo X-H. Hematologic changes predict clinical outcome in recovered patients with COVID-19. *Annals of hematology*. 2021;100(3):675-89.
145. Henry BM, Benoit JL, Benoit S, Pulvino C, Berger BA, Olivera MHSd, et al. Red blood cell distribution width (RDW) Predicts COVID-19 severity: a prospective, observational study from the Cincinnati SARS-CoV-2 emergency department cohort. *Diagnostics*. 2020;10(9):618.

146. Atrep. Etude des anomalies de l'hémogramme associées au SARS-COV 2: Ferial Garrouche; [Available from: <https://www.atrep.tn/detailspost/63-etude-des-anomalies-de-lhemogramme-associees-au-sars-cov-2>].
147. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia Ja, 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 Internal Medicine*. 2020;180(7):934-43.
148. Muller M, Bulubas I, Vogel T. Les facteurs pronostiques dans la Covid-19. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2021;21(125):304-12.
149. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Annals of hematology*. 2020;99(7):1421-8.
150. Manal M, Abdelilah E, Mohammed M, Rajae A, Amine BM, Houssam B, et al. Lymphopenia in Covid-19: A single center retrospective study of 589 cases. *Annals of Medicine and Surgery*. 2021;69:102816.
151. Liu K, Fang Y-Y, Deng Y, Liu W, Wang M-F, Ma J-P, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chinese medical journal*. 2020;133(09):1025-31.
152. Qin S, Jiang Y, Wei X, Liu X, Guan J, Chen Y, et al. Dynamic changes in monocytes subsets in COVID-19 patients. *Human Immunology*. 2021;82(3):170-6.
153. Mohammed HS, Hussein MA. Aberration in monocyte count as anticipator of adverse terminal events in covid-19: Case-control study. *Archivos Venezolanos de Farmacologia y Terapeutica*. 2021;40(2):171-7.
154. Ndieugnou Djangang N, Peluso L, Talamonti M, Izzi A, Gevenois PA, Garufi A, et al. Eosinopenia in COVID-19 patients: A retrospective analysis. *Microorganisms*. 2020;8(12):1929.
155. Saidani A, Abid S, Hamza Z, Bougherriou A, Msaad S, Bahloul N. L'éosinopénie est-elle un facteur de mauvais pronostic au cours d'une infection au COVID-19? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2022;14(1):145.
156. Rampotas A, Pavord S. Platelet aggregates, a marker of severe COVID-19 disease. *Journal of Clinical Pathology*. 2021;74(11):750-1.
157. Ozcelik N, Ozyurt S, Yilmaz Kara B, Gumus A, Sahin U. The value of the platelet count and platelet indices in differentiation of COVID-19 and influenza pneumonia. *J Med Virol*. 2021;93(4):2221-6.
158. Tian S, Zhu X, Sun X, Wang J, Zhou Q, Wang C, et al. A Prognostic Model to Predict Recovery of COVID-19 Patients Based on Longitudinal Laboratory Findings. *Virologica Sinica*. 2020;35(6):811-9.
159. Erdogan A, Can FE, Gönüllü H. Evaluation of the prognostic role of NLR, LMR, PLR, and LCR ratio in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(9):5555-9.
160. Fuad M, Oehadian A, Prihatni D, Marthoenis M. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and Covid-19 symptom-based severity at admission. *Althea Medical Journal*. 2021;8(1):1-6.
161. Lüke F, Orsó E, Kirsten J, Poeck H, Grube M, Wolff D, et al. Coronavirus disease 2019 induces multi-lineage, morphologic changes in peripheral blood cells. *EJHaem*. 2020;1(1):376-83.
162. Ahnach M, Ousti F, Nejjari S, Houssaini MS, Dini N. Peripheral blood smear findings in COVID-19. *Turkish Journal of Hematology*. 2020;37(4):301.
163. Hematocell. Polynucléaires neutrophiles : le cytoplasme et ses anomalies 2012 [cited 2022 11 juin]. Available from: <https://www.hematocell.fr/index.php/les-cellules-du-sang/65-les-cellules-du-sang-et-de-la-moelle-osseuse/anomalies-morphologiques-des-leucocytes-sanguins/171-polynucleaires-neutrophiles-le-cytoplasme-et-ses-anomalies>.
164. Riemer C, Mack E, Burchert A, Gündisch M, Greib S, Etati R, et al. Dysgranulopoiesis in patients with coronavirus disease 2019. *Acta Haematologica Polonica*. 2021;52(5):516-21.

165. Kennedy AE, Cook L, Breznik JA, Cowbrough B, Wallace JG, Huynh A, et al. Lasting changes to circulating leukocytes in people with mild SARS-CoV-2 infections. *Viruses*. 2021;13(11):2239.
166. Singh A, Sood N, Narang V, Goyal A. Morphology of COVID-19–affected cells in peripheral blood film. *BMJ Case Reports CP*. 2020;13(5):e236117.
167. Nazarullah A, Liang C, Villarreal A, Higgins RA, Mais DD. Peripheral blood examination findings in SARS-CoV-2 infection. *American journal of clinical pathology*. 2020;154(3):319-29.

Annexes

Annexe I : Fiche de renseignements

FICHE DE RENSEIGNEMENT DE PATIENT	
N° __	
Nom ET Prénom: _____	
Age: _____	
Sexe:	Male <input type="checkbox"/> Female <input type="checkbox"/>
Profession: _____	
Date d'hospitalisation: _____	
Comorbidité: <input type="checkbox"/> Diabète.	
<input type="checkbox"/> Maladie cardiovasculaire HTA <input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/> Maladie respiratoire.	
<input type="checkbox"/> Obésité.	
<input type="checkbox"/> Anémie.	
<input type="checkbox"/> Cancer(leucemie lymphoma).	
<input type="checkbox"/> Immunodépression.	
<input type="checkbox"/> Insuffisance rénale chronique.	
<input type="checkbox"/> Autres (préciser) _____	
Habitude toxique	
➤ Tabagisme	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
➤ Alcool	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
➤ Autres _____	
Thérapie:	
➤ Médicament _____ oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> lesquels	Dexaméthasone <input type="checkbox"/>
Avant COVID-19 _____	Lovenox <input type="checkbox"/>
	Sous oxygène <input type="checkbox"/>

➤ Vaccination COVID _____ oui non Date __/__/__

➤ Transfusion sanguine _____ oui non

Manifestations Cliniques :

- | | | |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|
| ➤ Fièvre | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Asthénie | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Courbature | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Vertige | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Anosmie | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Dysguesie | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Nausée | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Vomissement | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Hématémèse | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Diarrhée | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Toux sèche | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Dyspnée | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Maux de gorge | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Expectoration | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Céphalée | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Eruption cutanée | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ➤ Conjonctivite | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |

Diagnostic fait par:

- | | | |
|------------------|------------------------------|------------------------------|
| ❖ PCR | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |
| ❖ TDM Thoracique | oui <input type="checkbox"/> | non <input type="checkbox"/> |

Abstract

Peripheral blood abnormalities associated with SARS-CoV-2 have not been fully elucidated. We report the quantitative and qualitative results of the blood count in patients infected with SARS-CoV-2 and hospitalized in a severe condition at the University Hospital of Tlemcen in Algeria.

In our study, 53 patients were included, of whom 60.4% were men and 39.6% were women (sex ratio M/F = 1.52) with a median age of 60 years.

The most frequent quantitative abnormalities were : Leukocytosis (55%) ; Hypereutrophilia (55%) ; Lymphopenia (68%) ; Eosinopenia (36%) ; Basophilia (30%).

Morphological abnormalities reported in our patients were predominantly : red blood cells in rolls (68.1%), anisocytosis (57.4%) ; activated lymphocytes (80%), vacuolated neutrophils (48%) ; platelet clusters and platelet aggregates (62.2%), (37.8%).

It was also noted that 66% of the patients aged 50 years and above had an NLR > 3, 13.45% had a decrease in LMR while 66% had an increased PLR.

The impact of SARS-CoV-2 on the haemogram is confirmed by the different quantitative and qualitative abnormalities found. The NLR LMR PLR indices offered an interesting prognostic value.

Keywords : haemogram, SARS-CoV-2, Lymphopenia, activated lymphocytes, NLR, LMR, PLR.

ملخص:

لم تتوضح تغيرات الدم المحيطية المرتبطة بفيروس كورونا المتلازمة الرئوية الحادة القاسية 2 بشكل كامل. نقلنا في هذه الدراسة النتائج الكمية والنوعية لتعداد الدم الكامل للمرضى المصابين بفيروس كورونا المتلازمة الرئوية الحادة القاسية 2 في حالة صحية خطيرة والمقيمين بالمستشفى الجامعي لتلمسان في الجزائر

تضمنت دراستنا 53 مريضا، 60.4% منهم رجال و39.6% نساء (النسبة بين الجنسين 1.52). بمتوسط عمر 60 عاما. أكثر التغيرات الكمية شيوعاً فرط كريات الدم البيضاء (55%)؛ فرط متعددة النواة (55%)؛ قلة اللمفاويات (68%)؛ قلة اليوزينييات (36%)؛ كثرة القعدات (30%).

التغيرات النوعية المهيمنة التي تم إيجادها لدى مرضانا: خلايا الدم الحمراء بشكل لفات (68.1%)، تفاوت حجم كريات الدم الحمراء (57.4%)؛ الخلايا اللمفاوية المنشطة (80%)، تشكل الفجوات في متعددة النواة (48%)؛ مجموعات وتكتلات الصفائح الدموية عند (62.2%) و(37.8%) من المرضى.

وقد لوحظ أيضاً أن 66% من المرضى الذين تبلغ أعمارهم 50 عاماً فما فوق لديهم نسبة متعددة النواة إلى اللمفاويات أكبر من 3,13. 45% كان لديهم انخفاض في نسبة اللمفاويات إلى الوحيدات، بينما 66% لديهم ارتفاع في نسبة الصفائح الدموية إلى اللمفاويات.

تأكد أثر فيروس كورونا المتلازمة الرئوية الحادة القاسية 2 على تعداد الدم الكامل من خلال مختلف التغيرات الكمية والنوعية التي وجدت. النسب؛ متعددة النواة إلى اللمفاويات، اللمفاويات إلى الوحيدات والصفائح الدموية إلى اللمفاويات قدمت قيمة تنبؤية مثيرة للاهتمام.

كلمات مفتاحية: تعداد الدم، فيروس كورونا المتلازمة الرئوية الحادة القاسية 2، قلة اللمفاويات، الخلايا اللمفاوية المنشطة، نسبة متعددة النواة إلى اللمفاويات، نسبة اللمفاويات إلى الوحيدات، نسبة الصفائح الدموية إلى اللمفاويات.

Résumé

Les anomalies de sang périphérique associées au SARS-CoV-2 n'ont pas été entièrement élucidées. Nous rapportons les résultats quantitatifs et qualitatifs de l'hémogramme chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 et hospitalisés dans un état grave au niveau du CHU Tlemcen en Algérie.

On a inclus dans notre étude 53 patients dont 60.4 % étaient des hommes et 39.6 % des femmes (sexe-ratio H/F =1,52.) avec un âge médian de 60 ans.

Les anomalies quantitatives les plus fréquentes étaient : la leucocytose (55%) ; l'hyperneutrophilie (55%) ; la lymphopénie (68%) ; l'éosinopénie (36%) ; la basophilie (30 %).

Les anomalies qualitatives rapportées chez nos patients étaient dominées par : les globules rouges en rouleaux (68,1 %), l'anisocytose (57,4 %) ; les lymphocytes activés (80 %) ; les polynucléaires neutrophiles vacuolés (48 %) ; les amas et les agrégats plaquettaires (62,2 %) (37,8 %).

On a également noté que 66 % des patients âgés 50 ans, et plus, avaient un NLR > 3,13. 45 % avaient une diminution de LMR et 66 % avaient un PLR augmenté.

L'impact du SARS-CoV-2 sur l'hémogramme est confirmé par les différentes anomalies quantitatives et qualitatives trouvées. Les indices NLR, LMR, PLR, offrent une valeur pronostique intéressante.

Mots clés : l'hémogramme, SARS-CoV-2, lymphopénie, lymphocytes activés, NLR, LMR, PLR.