
UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° :170

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État
MÉDECINE D'URGENCE

PAR

Nom et prénoms : **Paul SIMON**

Date et lieu de naissance : 05 janvier 1993 à Marmande

Titre de la Thèse

**RATIO PLAQUETTE-SUR-LYMPHOCYTE, MARQUEUR PRÉDICTIF
DE SÉVÉRITÉ ET MORTALITÉ CHEZ LES PATIENTS ADMIS AUX URGENCES
AVEC UNE INFECTION À SARS-COV-2:
UNE ÉTUDE MULTICENTRIQUE RÉTROSPECTIVE.**

Président de thèse : Pascal BILBAULT, Professeur

Directeur de thèse : Laure ABENSUR VUILLAUME, Docteur

NOM et Prénoms	CS*	Services Régularisés au FHTA / Liste d'attente	Association du Conseil National des Universités
WOLFF Marie-Christine	NR 10 NR 20	- Pôle des Pathologies infectieuses, maladies virales et parasitaires - Service de Chimie Clinique et de Toxicologie - Pôle Hygiène / HPI - Cellule de lutte contre les infections et les maladies émergentes	02.02 - Urgences générales
Mme WOLFF Marie-Christine	NR 10 CS	- Pôle Tiers et Coûts - Unité de coordination / Bâtiment Pasteur	09.01 - Infections

NR = Non Régularisé - RP = Régularisé - CS = Contrat de Spécialité - NR 10 = Niveau 10 - NR 20 = Niveau 20 - FHTA = Filière de formation de haut niveau
 * CS = Contrat de Spécialité au FHTA (pour CS de niveau supérieur CS1 - CS4) ou au sein du CSN (pour CS de niveau inférieur CS1 - CS4)
 CS1 - CS4 = Niveau 10 (pour CS1 - CS4) ou Niveau 20 (pour CS1 - CS4)
 CS1 - CS4 = Contrat de Spécialité (niveau 10) ou Niveau 20 (pour CS1 - CS4) ou Niveau 10 (pour CS1 - CS4)
 CS1 - CS4 = Niveau 10 (pour CS1 - CS4) ou Niveau 20 (pour CS1 - CS4)
 CS1 - CS4 = Niveau 10 (pour CS1 - CS4) ou Niveau 20 (pour CS1 - CS4)
 CS1 - CS4 = Niveau 10 (pour CS1 - CS4) ou Niveau 20 (pour CS1 - CS4)
 CS1 - CS4 = Niveau 10 (pour CS1 - CS4) ou Niveau 20 (pour CS1 - CS4)

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Régularisés au FHTA / Liste d'attente	Association du Conseil National des Universités
GAUTIER Vincent	NR 10 CS	- Pôle Général de soins de santé - Dermatologie - MCO - Service de Soins palliatifs - MCO	01.07 - Maladies infectieuses
FRECHET Jean-François	CS	- Pôle Prévention - Service de Gastro-Entérologie - MCO - Pôle de Soins - Unité de soins de santé - Dermatologie - MCO	02.01 - Gastro-Entérologie
MAYARD Thibault	CS	- Pôle Tiers et Coûts - Centre de soins de santé - Traitement de la douleur - HPI	

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mme COTTE Béa	Département d'Ecologie Médecine / Faculté de Médecine	72	Ecologie - Etude des interactions des Techniciens
M. LAMBERTO Lisa	Classe d'Infectiologie / Médecine Interne / Médecine	49	Maladies Infectieuses
Mme AFWALTO Dala	Département d'Ecologie Médecine / Faculté de Médecine	72	Ecologie - Etude des interactions des Techniciens
Mme CASAPPE Natalia	Département d'Ecologie Médecine / Faculté de Médecine	72	Ecologie - Etude des interactions des Techniciens
Mme FROSTOYICIC	Appareil de Maladies Infectieuses / Faculté de Médecine	72	Ecologie - Etude des interactions des Techniciens
M. KRSTICIC Jovana	Appareil de Maladies Infectieuses / Faculté de Médecine	72	Ecologie - Etude des interactions des Techniciens
M. ZIVNERIC Mila	Département d'Ecologie Médecine / Faculté de Médecine	72	Ecologie - Etude des interactions des Techniciens

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE**C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)**

P. Ass. Dr BOUVIER Luc	6269	Médecine générale (01.03.2017)
P. Ass. Dr GAZDARIC M. Ana	6269	Médecine générale (01.03.2015)
P. Ass. Dr LILIC M. Filip	6269	Médecine générale (01.03.2012)
P. Ass. Dr P. Filip	6269	Médecine générale (01.03.2012)
P. Ass. Dr KOTIC T. Ivan	6269	Médecine générale (01.03.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMPREDON	6270	Médecine générale (01.03.2014)
Dr LOPES V. V. V. V.	6270	Médecine générale (01.03.2014)

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr DUVAL Dora	Médecine générale (01.03.2018 et 01.06.2018)
Dr SAJIC M. Ana. Chabert	Médecine générale
Dr GIBBITT Yvonne	Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES**D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES**

Mme ADRIANOVIC D. Dora	6268	Professeur agrégé de Français Langue Etrangère (01.09.2014)
Mme ADRIANOVIC D. Dora	6268	Professeur agrégé de Français Langue Etrangère (01.09.2014)
Mme BERKOVIC M. M. M. M.	6268	Professeur agrégé de Français Langue Etrangère (01.09.2014)
Mme GUNJIC M. M. M. M.	6268	Professeur agrégé de Français Langue Etrangère (01.09.2014)
Mme KRALJIC M. M. M. M.	6268	Professeur agrégé de Français Langue Etrangère (01.09.2014)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Mme Dr. JACQUET Jean-Marie	- Pôle Maladies Infectieuses de l'Université - Service de Réanimation Infectieuse et de Maladies Tropicales / Médecine de l'Université
Dr DE MARCOI Jordi	- Pôle Oncologie Médicale / Oncologie et Immunologie - Service de Chimie Thérapeutique / CHU
Mme Dr. GATTARDO Marie-France	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Médecine d'Urges / CHU
Mme Dr. GONTEAU Bénédicte	- Pôle de Pharmaco-physiologie - Service de Pharmacologie Clinique / CHU de Saint-Étienne
Dr MARCHEL Patrick	- Pôle de Soins - Service de Soins de suite en Urgence / Service d'Urgence pédiatrique / CHU / Hospital de la Métropole
Mme Dr. LEBLANC Lucie	- Pôle Urgences / CHU de Saint-Etienne / Médecine d'Urgence - Permanence d'urgence aux soins de suite - La Doucette (CHU)
Dr LEBLANC Nicolas	- Pôle de Soins de Suite en Urgence / Urgences / Urgences (CHU) - Service de Maladies Infectieuses et Tropicales / Service d'Urges / CHU
Mme Dr. LEBLANC Isabelle	- Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie des Cellules et des Tissus / CHU de Saint-Etienne
Mme Dr. MARTIN-BURNARD Catherine	- Pôle de Biologie - Service d'Urgences / Urgences / Urgences
Dr ESCOFFIER Fabrice	- Pôle de Soins de Suite en Urgence / Urgences - Service de Soins de Suite en Urgence / CHU de Saint-Etienne
Mme Dr. PÉREZ Marie	- Pôle de Soins de Suite en Urgence / Urgences / Urgences (CHU) - CHU
Dr PÉREZ Gilles	- Pôle de Génétique et d'Onco-Hématologie - Service de Génétique Clinique / CHU de Saint-Etienne
Dr PÉY Jean	- Pôle Spécialité Médicale - Dermatologie / CHU - Le Institut de Recherche en Dermatologie / CHU de Saint-Etienne
Mme Dr. REIBEL-DEBAILLE Marie	- Pôle Urgences - Service de Soins de Suite en Urgence / Urgences / Urgences
Mme Dr. REIBEL-DEBAILLE Catherine	- Pôle de Génétique et d'Onco-Hématologie - Service de Génétique Clinique / CHU de Saint-Etienne
Dr TOULOUSE Fabrice	- Pôle Maladies Infectieuses et Tropicales - Service de Diagnostic Maladies Infectieuses et Tropicales / Urgences / Urgences
Mme Dr. WASSERMAN	- Pôle Urgences - CHU de Saint-Etienne / Maladies Infectieuses et Tropicales - CHU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- de droit et de médecine de l'Université
Dr MICHEL Pierre (Chirurgie et Oncologie Pédiatrique)
Mme Dr. LUCIE (Service de Biologie Infectieuse et Maladies)
- pour Médecine (en septembre 2012 et 21 août 2022)
Mme MICHEL Annie (Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales)
- pour Médecine (en septembre 2012 et 21 août 2022)
Dr TOULOUSE Fabrice (Dermatologie - CHU)
Dr ESCOFFIER Fabrice (Génétique Clinique)
Dr ESCOFFIER Fabrice (Dermatologie, Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales)
Mme Dr. REIBEL-DEBAILLE Marie-France
- pour Médecine (en septembre 2012 et 21 août 2022)
Dr ESCOFFIER Jean-Pierre (Service de Pathologie)
Dr MICHEL Annie (Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales)
Dr MICHEL Annie (Service de Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales)
Dr MICHEL Annie (Service de Maladies Infectieuses et Maladies Tropicales)
- pour Médecine (en septembre 2012 et 21 août 2022)
Dr MICHEL Annie (Pathologie Clinique, Immunologie)
Dr MICHEL Annie (Pathologie Clinique, Immunologie)
Dr MICHEL Annie (Pathologie Clinique, Immunologie)
Dr MICHEL Annie (Pathologie Clinique, Immunologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

Dr ESCOFFIER Fabrice - CHU de Saint-Etienne - Service de Soins de Suite en Urgence / Urgences / Urgences (CHU)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITÉ

Dr ESCOFFIER Fabrice	(07-8-2022)

(* Professeurs à mi-temps)

SERMENT D'HYPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury

Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT

En tant que président de jury, je vous remercie d'avoir accepté si promptement de siéger à cette fonction, j'en suis très honoré. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

En tant que Professeur et Directeur du DES de médecine d'urgence, merci de m'avoir permis un jour de pousser votre porte, de m'avoir écouté et de m'avoir accueilli au sein de ce DES. Merci également d'avoir accompagné mes projets et d'avoir su m'aiguiller quand je n'en avais pas.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Laurent MAUVIEUX

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger ce travail et de participer au jury de cette thèse. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A notre Juge

Monsieur le Docteur Pierrick LE BORGNE

Merci de m'avoir permis de travailler dans la continuité de vos travaux et d'avoir toujours gardé un œil bienveillant sur l'évolution de notre travail. Merci également de m'avoir dirigé vers Laure, avec la certitude qu'elle saurait m'encadrer à la perfection.

A notre Juge et Directrice de thèse**Madame le Docteur Laure ABENSUR VUILLAUME**

Mille mercis ne suffiraient à exprimer ma gratitude mais “merci” je dois vous le dire. Merci d’avoir été derrière moi en permanence tout en me laissant toujours le temps de travailler à mon rythme. Merci pour votre patience et vos précieux conseils et votre réactivité. Je n’aurais pu espérer meilleure directrice et grâce à vous, je peux le dire, j’ai pu accomplir ce travail de thèse dans le temps qui m’était imparti.

A ma Famille

A mes très chers parents :

Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir soutenue dans mes choix et ce tout au long de ces interminables années d'études. Merci de m'avoir laissé cette place si particulière bien que cela n'a pas toujours été évident d'être le parfait milieu de la fratrie. Merci également pour ce jour où, malgré mes peurs, vous m'avez transmis à l'unisson que le plus important était l'amour. Je vous aime.

A Manou :

Inutile de te dire à quel point tu comptes pour moi. Je ne saurais dire combien d'heures durant j'ai écouté tes histoires de vie, qui s'avéraient parfois être des leçons de vie. Je suis heureux d'avoir appris à te connaître au travers d'elles, ainsi qu'au travers de l'amour que tu m'as transmis du bassin et de ce spectacle en perpétuel changement que peut offrir la vue de la jeté d'Ares. Je t'aime.

A mes frères et mes soeurs :

Pierre-Adrien, mon grand-frère, merci de m'avoir permis de faire le plus beau voyage de ma vie, à ce jour. Merci également pour tous tes bons conseils en matière de manga et animés. J'espère du plus profond de mon cœur que l'orage dans ta vie laissera rapidement place à un ciel clair et serein. **Lorraine**, ma grande-sœur, je suis heureux de savoir que tu t'épanouis dans cette nouvelle facette de ton métier qui te permet par ailleurs de poursuivre tes autres passions. **Timothée**, mon petit-frère, le manuel de la famille, je suis fier de ton engagement et espère que la dureté des choses de la vie n'entachera pas ta bonne humeur. **Mathilde**, ma petite-sœur chérie, le plus beau cadeau que tu me fais est d'habiller ton visage de ton plus beau sourire, sache que je serai toujours là pour toi. Mes frères et soeurs, je vous aime.

A Lucas :

Quand on s'est rencontré, on s'est dit que notre histoire pourrait ne durer que quelques heures, quelques jours, quelques mois voir qui sait peut-être même quelques années, mais qu'il nous fallait savoir. J'ai dès lors, et malgré nos contraintes, eu le sentiment de vivre quelque chose d'unique. Aujourd'hui, c'est un nouveau chapitre de ma vie qui débute, assurément le plus palpitant et j'ai hâte de pouvoir l'écrire avec toi. Je t'aime.

A mes amis et collègues

Tout d'abord merci aux piliers de ma vie, ces personnes qui m'ont vu grandir en tant qu'homme et médecin et grâce à qui j'ai pu devenir la personne que je suis aujourd'hui. Merci pour votre Amitié qui, malgré nos accords et désaccords, malgré trop souvent les kilomètres et parfois de longs silences, n'a jamais souffert de l'emprise du temps.

Aude, qu'auraient été ces années d'études sans toi, de nos séances de yoga aux sessions révisions / dessins dans les bars, Bordeaux entière est rempli de souvenirs à tes côtés. Que dire de plus alors qu'un merci, d'avoir été là, à chaque fois, dans les sales moments comme dans les bons. A tes côtés, mais aussi à ceux des autres déviants, **Hiwet** et son sourire ravageur, **Vincent** et ses phrases aussi crues qu'emblématiques.

Rosalie, ma Belle Endormie, ma confidente, qui aurait cru à l'époque que de ton départ naîtrait une relation épistolaire, aux décors riches, sublimant une amitié naissante et florissante. Des premières notes de piano échangé, aux soirées rue des papillons, les moments passés avec toi ont toujours été d'exception et pour cela, je te remercie.

Elodie, mon insolent binôme de TP, mais pas que ! Mes premières années à Bordeaux et sur les bancs de la fac ont été beaucoup plus agréables grâce à toi, et beaucoup plus festifs aussi ! (grosse pensée pour les autres de la team pharma, **Mailys**, **Sandra Emilie** et **Cedric**). Merci d'avoir continué d'être mon binôme et de m'avoir donné le courage de faire les choses que je n'osais pas.

Matthieu, mon meilleur amis, tu m'as toujours accordé une oreille si attentive et tu étais, avec **Victor**, un véritable pont verre un monde que je ne faisais que toucher du bout du doigt. Je t'en remercie. Un de mes plus grands regrets de ces dernières années est de ne pas avoir été autant là pour toi que tu l'as été pour moi, mais je compte bien corriger ça.

Un grand merci également à tous ces co-internes, co-galériens, avec qui ont à vécu parfois le pire, mais grâce à qui, même ces moments, on arrivait toujours à garder le moral et une cohésion sans faille. Au-delà de ça, c'est aussi grâce à vous, votre accueil, j'ai trouvé ici, à Strasbourg, une deuxième maison.

A **Pricillia** cette force de la nature, le Love, **Louise** ma petite capricorne, aussi fragile que têtue, aussi drôle qu'insolente, **Valentin & Laura** ces rayons de soleil fraîchement débarqué du sud, mais aussi à **Valentine** et ton rire unique, **Elise** toujours la première à proposer des bons plans et encore bien d'autres... **Sarah**, **Laura**, **Valérie**, **Marine**, **Virgile**, **Greg**, **Matthieu**...

Un grand merci également aux équipes médicales et paramédicales des services qui m'ont accueilli tout au long de mon internat. Merci à ces médecins et infirmières auprès desquelles j'ai énormément appris, tant sur le plan médical que sur le plan humain. Merci pour votre patience, pour votre écoute, pour votre soutien. Merci pour tout ces moments de joies et d'insouciance, mais aussi pour tous ces moments durs et intenses qui font la beauté de ce métier. Merci à toute l'équipe des urgences du Nouvel Hôpital Civil, notamment à **Tabo, Camille, Agathe, Caro, Marie, Vincent, Matthieu** et bien d'autres, qui sont rentrés dans ma vie jusqu'à devenir pour certains de véritables amis. Merci à l'unité 3716 du **Dr Oberlin** en Med-B. Merci à toute l'équipe des soins continus et des urgences pédiatriques de l'hôpital Civil de Colmar. Merci à la réanimation médicale de Hautepierre. Et bien évidemment un grand merci à toute l'équipe du SAMU 67 - SMUR de Strasbourg et à mes tuteurs **Carmen** et **Pepijn**. Du premier qui m'a fait découvrir le spécialité de médecine d'urgence et fait faire mon droit au remords, au dernier qui n'a fait que confirmer ce choix, un grand Merci.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES PROFESSEURS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES	2
SERMENT D’HYPOCRATE	12
REMERCIEMENTS	13
TABLE DES MATIÈRES	20
ABRÉVIATIONS	22
INTRODUCTION	24
ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES	24
LES PLAQUETTES	25
Plaquettes et infection à SARS-CoV-2	25
LES LYMPHOCYTES	26
Lymphocytes et infection à SARS-CoV-2	27
RAPPORT PLAQUETTE SUR LYMPHOCYTE (PLR)	27
CONTEXTE DE L’ÉTUDE	28
ARTICLE - VERSION FRANÇAISE	30
RÉSUMÉ	30
INTRODUCTION	31
MATÉRIEL ET MÉTHODE	33
Population et contexte de l’étude	33
Recueil des données	34
Éthique	34
Analyse statistique	35
RÉSULTATS	35
Caractéristiques de la population étudiée	35
Facteurs biologiques associés et facteurs prédictifs de la gravité de la COVID-19	38
Facteurs biochimiques associés et facteurs prédictifs de la mortalité de COVID-19	40
DISCUSSION	42
Limites	44
CONCLUSION	45
RÉFÉRENCES DE L’ARTICLE	46
CONCLUSION GÉNÉRALE	50
LE PLR APPLIQUÉ AU COVID-19	50
ÉLÉMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L’INFECTION À SARS-CoV-2	51
Focus sur la lymphopénie	52
Focus sur la thrombopénie	54
VERS UNE APPROCHE DYNAMIQUE DU PLR :	56
ÉVOLUTION DE LA MALADIE ET DE SA PRISE EN CHARGE :	58
SCORES DE GRAVITÉ MULTI VARIABLE	60
LIMITES ET PERSPECTIVES :	62
CONCLUSION GÉNÉRALE	63

ANNEXE 1 : Permis d'imprimer	64
ANNEXE 2 : Certificat de publication de l'article	65
ANNEXE 3 : Article original	66
RÉFÉRENCES	78
ANNEXE 4 : Déclaration sur l'honneur	87

ABRÉVIATIONS

ACE-2	: enzyme de conversion de l'angiotensine 2
ALAT	: alanine aminotransferase
AMPs	: antimicrobial peptides
ARN	: acide ribonucléique
AUC	: air under the curve / aire sous la courbe
BPCO	: bronchopneumopathie chronique obstructive
CD	: cluster de différenciation
CIVD	: coagulation intraveineuse disséminée
CLR	: rapport protéine C réactive sur lymphocyte
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
COVID-19	: coronavirus disease 2019
CRP	: protéine C réactive
EP	: embolie pulmonaire
GM-CSF	: Facteur de stimulation des colonies de granulocytes et macrophages
HR	: hazard ratio
IC	: interval de confiance
IL	: interleukine
IMC	: indice de masse corporelle
LDH	: lactate déshydrogénase
LB	: lymphocytes B
LFA-1	: antigène 1 associé à la fonction lymphocytaire
LMR	: ratio lymphocyte sur monocyte
LNK	: lymphocyte natural killer
LT	: lymphocyte T
MERS-CoV	: coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
NET	: neutrophil extracellular traps
NFS	: numération formule sanguine
NKG2A	: récepteur inhibiteur des LNK
NLR	: ration neutrophil sur lymphocyte
OMS	: organisation mondiale de la santé
OR	: odd ratio
PARs	: protease-activated receptors
PLR	: ratio plaquette sur lymphocyte
ROC	: receiver operating characteristics
SARS-CoV	: severe acute respiratory syndrome coronavirus

SARS-CoV-2	: severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SAU	: service d'accueil et d'urgence
SDRA	: syndrome de détresse respiratoire aiguë
SIDA	: syndrome de l'immunodéficience acquise
SII	: indice d'immuno-inflammation systémique
SIP	: sphingosine-1 phosphate receptor
RT-PCR	: réaction en chaîne par polymérase de la transcriptase inverse
TF	: tissue factor
TLR	: Toll-like receptor
TNF	: tumor necrosis factor α
TP	: taux de prothrombine
TREM-1	: triggering receptors expressed on myeloid cells-1
USI	: unité de soins intensifs
VHB	: virus de l'hépatite B
VHC	: virus de l'hépatite C
VIH	: virus de l'immunodéficience humaine
VOC	: variant of concern
VOI	: variant of interest

INTRODUCTION

Depuis plus de deux ans, le monde fait face à une pandémie de SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), un nouveau virus de la famille des bêta-coronavirus (1). La maladie causée par ce virus, la COVID-19 ou Coronavirus Disease 2019 (2), est connue, principalement dans ses formes sévères, pour être responsable de défaillances multi-organes et de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (1). Les lésions, notamment pulmonaires, sont en partie médiées par un dérèglement du système immunitaire conduisant à un "orage cytokinique" (3). Depuis l'identification des premiers cas en décembre 2019 à Wuhan en Chine (1), on dénombre plus de 6 millions de décès pour plus de 500 millions de cas dans le monde (4). En France, malgré les nombreuses interventions de santé publique menées pour limiter la surcharge des hôpitaux et notamment dans les services de réanimation, nous avons connu 5 vagues (5). Dans ce contexte de pandémie toujours d'actualité, et de système de santé encore fragilisé par ces vagues successives, il semble encore important de rester alerte et de détecter au mieux les cas les plus graves pour leur proposer les soins adéquats.

ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES

Comme dans la majorité des pathologies, des anomalies biologiques ont été observées de manière récurrente, notamment celles reflétant infection et inflammation. On peut citer parmi elles la lymphopénie, la thrombopénie et l'élévation de la CRP (protéine C-réactive), des D-dimères, de la ferritine ou des LDH (Lactate déshydrogénase) (6,7). Certaines d'entre elles ont, par la suite, été corrélées, comme dans d'autres infections virales, à la gravité et à la mortalité de cette nouvelle maladie (6,8,9). Le sang est composé à 55% de plasma et à 45 % de cellules en suspension, produits majoritairement par la moelle osseuse à l'âge adulte, appelés les éléments figurés du sang (10). Ces éléments sont représentés par les globules rouges qui représentent 44% de la masse sanguine et par les leucocytes et les plaquettes qui eux représentent environ 1% (11). Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à ces derniers et à leur rapport : le rapport plaquette sur lymphocytes ou PLR.

LES PLAQUETTES

Il s'agit de petits fragments cellulaires anucléés, de 2 à 3 micromètres de diamètre (12). Leur norme biologique varie de 150 à 400 x10⁹/L et certaines situations non-pathologiques comme la grossesse ou l'altitude peuvent en modifier le nombre (13). Leur rôle principal est d'assurer l'hémostase primaire avec, suite à leur activation, la formation d'un thrombus plaquettaire. Cette étape permet par la suite d'initier la coagulation via l'hémostase secondaire (12). Elles jouent également un rôle dans l'immunité innée notamment par l'expression de Toll-Like Receptors (TLR) à leur surface et dans la promotion de la réaction inflammatoire (14). En effet, lors de leur activation, elles sont capables de relarguer plus de 300 peptides, dont des cytokines et des chimiokines (15). Cette participation à l'immunité a été identifiée dans différentes infections virales, notamment dans l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine 1 (VIH-1) où les plaquettes jouent un rôle important tout au long de l'histoire de cette maladie. Par ailleurs, toujours dans le VIH-1, la thrombopénie est une anomalie biologique fréquente, rencontrée dans un tiers des cas, souvent d'autant plus profonde que la maladie est évoluée, notamment au stade SIDA (Syndrome d'Immuno-Déficience Acquise) (16).

Plaquettes et infection à SARS-CoV-2

La thrombopénie, définie par un nombre de plaquettes <150x10⁹/L (13), est une manifestation hématologique rencontrée fréquemment dans les maladies infectieuses et qui a été rapidement observée chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. Les premières études l'identifiaient chez 5 à 41,7% des patients (17). Cette thrombopénie était alors souvent modérée (nombre de plaquettes 100-150 x10⁹/L) (18). Dans une méta-analyse, *Lippi & al.* ont rapporté un nombre de plaquettes significativement plus bas chez les patients ayant un COVID-19 grave (19) tandis que *Liu & al.* et *Yang & al.* ont eux montré que la thrombopénie était un facteur de risque indépendant de mortalité intra-hospitalière (20,21) et *Tang & al.*, dans une analyse multivariée, que le nombre de plaquettes était inversement corrélé à la mortalité à 28 jours. (22).

Par ailleurs, les complications liées aux troubles de la coagulation tel que les embolies pulmonaires (EP) ou la coagulation intra-veineuse disséminée (CIVD), pour lesquelles l'implication

des plaquettes est centrale, sont des complications majeures de l'infection au SARS-CoV-2. Ainsi, dans une étude rétrospective utilisant une base de données nationale française, *Tankere et al.* ont montré une augmentation de 16% des cas d'EP, corrélée aux vagues de COVID-19, avec une fréquence d'EP de 3,74% chez les patients hospitalisés avec une infection à SARS-CoV-2 et jusqu'à 8.8% chez ceux hospitalisés en unité de soins continus contre 0.77% chez les patients hospitalisés sans infection à SARS-CoV-2 (23). *Tang et al.* ont noté, dans une étude incluant 183 patients, que 71,4% des patients décédés avec une infection à SARS-CoV-2 rencontraient les critères de CIVD contre 0,6% des patients survivants (24).

LES LYMPHOCYTES

Faisant partie des leucocytes, ils en représentent 20 à 40% et varient de 1500 à 4000x10⁶/L chez l'adulte. Certaines situations non-pathologiques comme l'effort physique, la consommation de tabac, la grossesse peuvent en faire augmenter le taux (10,13). Ils sont les principaux acteurs de l'immunité adaptative et sont eux-mêmes répartis en différentes populations selon leur fonction et leurs marqueurs de surface (25). Plus spécifiquement, dans la réponse immunitaire antivirale, certains de ces effecteurs ont un rôle prépondérant. Les LNK, acteur de l'immunité innée par cytotoxicité, participent également à la régulation et favorisent le recrutement des LT-CD8⁺ (26,27). Les LT cytotoxiques ou LT-CD8⁺ vont reconnaître de manière spécifique, par un mécanisme dépendant du CMH-1, les cellules infectées (28). Ils sont alors capables d'induire une cascade enzymatique conduisant à l'apoptose de ces cellules par 2 principaux mécanismes : par l'activation de récepteurs membranaires comme la voie FAS et par l'exocytose de granules contenant des perforines et des granzymes (29,30). Enfin, les LT-CD4⁺ ont un rôle de chef d'orchestre et vont promouvoir et réguler la réaction immunitaire, mais également stimuler les lymphocytes B afin qu'ils produisent des anticorps spécifiques (31). Dans un grand nombre d'infections virales, leur rôle apparaît indispensable à la clairance virale (30,32–34).

Lymphocytes et infection à SARS-CoV-2

La lymphopénie, définie par un nombre de lymphocytes $< 1500 \times 10^6/L$ (13), est une autre manifestation hématologique et peut être la plus fréquemment rencontrée dans la COVID-19.

Habituellement, une infection virale entraîne une réaction immunitaire impliquant les lymphocytes et donc une lymphocytose (augmentation du nombre de lymphocytes) (35). Cependant, certains virus sont paradoxalement connus pour engendrer une lymphopénie, notamment les virus à ARN comme le VIH, le VHC, le virus de la Dengue, et les autres virus de la famille des *coronaviridae* (36): 34% chez les patients atteints du MERS-CoV (37) et presque 100% chez les patients atteints du SARS-CoV (38).

Dans leur étude, une des rares ayant identifié la lymphopénie comme un nombre de lymphocytes $< 1500 \times 10^6/L$, *Guan et al.* ont retrouvé une lymphopénie chez 83% des patients, avec une proportion plus importante et significative de lymphopénie chez les patients présentant des formes graves comparée aux patients ayant une atteinte non sévère (96% vs 80% ($p < 0.001$)) (39). *Huang et al.*, en prenant en compte la lymphopénie à partir d'un nombre de lymphocytes $< 1000 \times 10^6/L$, ont retrouvé des résultats similaires avec une lymphopénie présente chez 63% des patients, 85% chez les patients pris en charge en soins intensifs contre 54% chez les autres patients, mettant en évidence une association entre la lymphopénie et le recours aux soins intensifs ($p = 0.045$) (7). Enfin *Wu & al.* ont montré qu'un nombre de lymphocytes bas était associé à une ventilation invasive ($p < 0.001$) (40).

RAPPORT PLAQUETTE SUR LYMPHOCYTE (PLR)

Au cours des dernières années le PLR, au même titre que le neutrophile / lymphocytes ratio (NLR), lymphocytes /monocytes ratio (LMR) ou le CRP / lymphocyte ratio (CLR), est apparu comme un nouveau bio-marqueur de processus inflammatoire (41). Plus précisément, le PLR semble être le reflet des modifications du taux de plaquettes et de lymphocytes liés à l'inflammation et à un état pro-thrombotique (42). De fait, il a été largement étudié dans des pathologies rencontrant cet état. Dans les cancers, *You & al.* ont montré qu'un PLR élevé était un facteur indépendant de mortalité en

pré-opératoire du cancer colorectal (43). Plus largement *Templeton & al.* ont montré qu'un PLR élevé était associé à un taux de survie globale moins important dans les cancers solides (44). Dans les maladies inflammatoires, *Gasparyan & al.*, en faisant une revue de la littérature, ont retrouvé que le PLR était associé à l'activité de nombreuses maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, des vascularites (42). *Pan et al.* eux, dans une étude cas-témoin, ont validé le PLR comme marqueur d'inflammation et d'activité de la vascularite de Takayasu (45). Dans les maladies cardio-vasculaires, un PLR > 110 serait un marqueur de sévérité de maladies coronariennes (46,47), un PLR > 180 un facteur de risque cardio-vasculaire indépendant (48), et un facteur pronostique et de mortalité (41,49). Enfin dans les maladies thrombo-emboliques, *Gürsoy & al* ont montré que le PLR était un facteur prédictif indépendant de thromboses de prothèses mitrales (50), *Köse et al.* que le PLR était un facteur de pronostic indépendant dans les embolies pulmonaires de risque moyen et de haut risque (51) et *Wang et al.* qu'un PLR > 156 était un facteur de mauvais pronostic dans les thromboses et embolies de l'artère mésentérique (52).

CONTEXTE DE L'ÉTUDE

D'un point de vue physiopathologique, le lien étroit entre l'infection à SARS-CoV-2, les plaquettes et les lymphocytes, notamment dans l'appréhension de l'évolution et des complications de la maladie par les mécanismes qui les sous-tend, semble faire du PLR un rapport de choix afin d'évaluer la sévérité et la mortalité de la COVID-19. Ce d'autant plus qu'il pourrait être rapidement calculé sur la base d'un test sanguin de routine, peu coûteux, et réalisé aux urgences. Cependant, même si de nombreuses études suggèrent une association entre le PLR, la sévérité et la mortalité liées à la COVID-19, les résultats restent hétérogènes, notamment sur la détermination d'une valeur seuil qui permettrait d'identifier rapidement les patients les plus à risque aux urgences.

Afin de mieux appréhender ce marqueur, nous avons étudié la valeur pronostique du PLR pour la sévérité et la mortalité chez les patients atteints du SARS-CoV-2 à leur admission aux urgences. Pour répondre à cette interrogation, nous avons travaillé sur une base de données française multicentrique, qui, pour limiter les facteurs confondants, a exclu les patients présentant des affections

(ex: cancer, hémopathies) ou des traitements (ex: corticothérapie, antibiotiques, chimiothérapie) pouvant altérer le nombre d'éléments figurés du sang. Par ailleurs, l'étude de cette cohorte a déjà apporté des résultats prometteurs sur d'autres marqueurs comme le CLR, NLR et l'éosinophilie (53–55).

ARTICLE - VERSION FRANÇAISE**Le rapport plaquettes/lymphocytes (PLR) n'est pas un marqueur prédictif de gravité mais de mortalité chez les patients COVID-19 admis aux urgences : Une étude rétrospective multicentrique (56).**

Paul Simon ^{1,2}, Pierrick Le Borgne ^{1,3}, François Lefebvre ⁴, Lauriane Cipolat ⁵, Aline Remillon ⁵, Camille Dib ⁵, Mathieu Hoffmann ⁵, Idalie Gardeur ⁵, Jonathan Sabah ⁶, Sabrina Kepka ¹, Pascal Bilbault ^{1,2,3}, Charles-Eric Lavoignet ⁷ and Laure Abensur Vuillaume ^{5,*} on behalf of the CREMS Network (Clinical Research in Emergency Medicine and Sepsis).

¹ Service des urgences, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

² Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

³ INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), UMR 1260, NanoMédecine Régénérative (RNM), Fédération de Médecine Translationnelle (FMTS), 67000 Strasbourg, France

⁴ Département de santé publique, Hôpital universitaire de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

⁵ Service des urgences, Hôpital régional de Metz-Thionville, 57000 Metz, France

⁶ Département de Chirurgie Gynécologique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

⁷ Service des urgences, Hôpital Nord Franche Comté, 90400 Trévenans, France * Correspondance : L.abensurvuillaume@chr-metz-thionville.fr

Article original publié dans Journal of Clinical Medicine :

J. Clin. Med. **2022**, *11*(16), 4903; <https://doi.org/10.3390/jcm11164903>

Soumis le 30 juillet 2022 / Révisé le 18 août 2022 / Accepté le 19 août 2022 / Publié le 21 août 2022.

Disponible en Annexe 3 (Article en open access).

RÉSUMÉ

(1) Introduction : Dans la présente étude, nous avons évalué la valeur pronostique du rapport plaquette sur lymphocyte (PLR) en tant que marqueur de gravité et de mortalité dans la COVID-19. (2) Méthode : Entre le 1er mars et le 30 avril 2020, nous avons mené une étude de cohorte rétrospective multicentrique sur des patients atteints d'une forme de COVID-19 modérée à sévère, qui ont tous été hospitalisés après avoir été admis au service d'accueil et d'urgence (SAU). (3) Résultats : Un total de 1035 patients a été inclus dans notre étude. Ni les lymphocytes, ni les plaquettes, ni le PLR n'étaient associés à la gravité de la maladie. Le nombre de lymphocytes était significativement plus faible et les valeurs de PLR étaient significativement plus élevées dans le groupe de patients décédés, et tous deux

étaient associés à la mortalité dans l'analyse univariée (respectivement (OR : 0,524, IC 95% : (0,336-0,815), $p = 0,004$) et (OR : 1,001, IC 95% : (1,000-1,001), $p = 0,042$)). Cependant, le seul paramètre biologique significativement associé à la mortalité dans l'analyse multivariée était la numération plaquettaire (OR : 0,996, IC à 95 % : (0,996-1,000), $p = 0,027$). La meilleure valeur de PLR pour prédire la mortalité de la COVID-19 était de 356,6 (OR : 3,793, IC 95% : (1,946-7,394), $p < 0,001$). (4) Conclusion : Un PLR élevé est néanmoins associé à une surmortalité.

INTRODUCTION

Cela fait plus de deux ans que le monde est confronté à une crise sanitaire sans précédent et qui met à rude épreuve les systèmes de santé. Depuis l'identification des premiers cas en décembre 2019 à Wuhan, en Chine (1), cette pandémie due à un nouveau virus de la famille des coronavirus appelé SRAS-CoV-2 (Syndrome Respiratoire Aiguë Sévère du Coronavirus 2) (2) a provoqué plus de 6 millions de décès pour plus de 500 millions de cas dans le monde (3). En France, après cinq vagues, dont la première a plus particulièrement touché la région Grand-Est, dont est issue notre base de données, on dénombre plus de 146 000 décès pour plus de 28 millions de cas (4). La COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), maladie causée par ce virus (2), est connue principalement pour être responsable, dans ses formes sévères, d'une défaillance multi-organe et d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Les lésions pulmonaires sont en partie médiées par un dérèglement du système immunitaire conduisant à une " tempête de cytokines ", comme en témoigne la sécrétion excessive de cytokines pro-inflammatoires, notamment le GM-CSF, l'IL-6 et le TNF- α (5).

Il a été observé que les tests de laboratoire de routine étaient affectés par la COVID-19 avec des fréquences variables, avec, selon les séries, 5-41,7% de thrombocytopenie ou jusqu'à 83% de lymphopénie observée chez les patients infectés (6,7). De nombreuses études se sont donc intéressées à la corrélation entre ces anomalies biologiques, notamment les biomarqueurs reflétant l'inflammation, et le développement d'une COVID-19 sévère. En plus d'être associées au développement du SDRA, certaines anomalies biologiques ont également été corrélées à une augmentation de la mortalité due au SRAS-CoV-2 : dans une méta-analyse incluant 21 études et trouvant des résultats similaires à d'autres articles (7,8,9,10), *Brandon et al.* ont montré que des numérations lymphocytaires et plaquettaires

significativement plus faibles étaient associées au décès des patients, de même qu'une augmentation des ALAT, de la créatinine, des LDH, du TP et de la ferritine (11). Par ailleurs, d'autres études se sont intéressées plus spécifiquement à la lymphopénie. *Qin et al.* ont montré dans leur étude une diminution significative du nombre total de lymphocytes B, T et NK, cette diminution étant encore plus prononcée dans les formes graves de COVID-19. Les lymphocytes T se sont avérés plus affectés et les auteurs ont remarqué une diminution significative de la sous-population des lymphocytes T régulateurs (CD3+, CD4+, CD25+, CD127low+) (9). *Wang et al.* ont obtenu des résultats similaires, constatant également une diminution significative des sous-populations de lymphocytes T-CD4+ et -CD8+. Là encore, le déficit était encore plus important dans les formes sévères, à l'exception du LNK (12).

Cependant, ces paramètres biologiques restent relativement peu spécifiques et l'utilisation d'un marqueur combiné, tel que le rapport plaquette sur lymphocyte (PLR), pourrait apporter un argument supplémentaire pour mieux discriminer les patients à risque de développer une infection sévère à SRAS-CoV-2. En effet, le PLR semble refléter les modifications des taux de plaquettes et de lymphocytes liées à l'inflammation et à un état pro-thrombotique (13), ce qui semble être le mécanisme lésionnel du SRAS-CoV-2. Ce nouveau biomarqueur, qui reflète les processus inflammatoires, est également étudié dans plusieurs autres types de pathologies où il apporte des éléments de pronostic ou de suivi d'activité. En oncologie, dans une méta-analyse, *Templeton et al.* ont montré qu'un PLR plus élevé, en particulier un PLR > 185, était associé à une moins bonne survie globale, avec une HR groupée de 1,70 (IC 95 %, 1,47-1,95 ; p < 0,001) (14). Dans une revue, *Gasparyan et al.* ont résumé les recherches sur le PLR dans les maladies rhumatismales et ont conclu qu'il pouvait aider au diagnostic et à l'évaluation de l'activité et de la gravité de ces maladies (15). Dans les maladies cardiovasculaires, *Akboga et al.* ont montré que le PLR était un prédicteur indépendant de la maladie coronarienne grave (OR 1,043 [1,036-1,049], p < 0,001) et ont déterminé qu'un PLR > 109,5 avait une sensibilité de 70 % et une spécificité de 58 % pour prédire la présence d'une athérosclérose coronarienne grave (AUC : 0,708, IC 95 % : (0,68-0,73), p < 0,001) (16). *Meng et al.* ont observé que, lors d'un infarctus du myocarde aigu sans élévation du segment ST, un PLR \geq 195,8 était significativement associé

à une augmentation de la mortalité à 28 jours (HR 1,54 ; IC 95 % : (1,09–2,18) ; $p = 0,013$) (17).

Cette étude vise à évaluer la valeur pronostique du PLR dans la gravité et la mortalité des patients infectés par le SRAS-CoV-2 lors de leur admission aux services d'accueil et d'urgence (SAU).

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Population et contexte de l'étude

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique dans six SAU de la région Nord-Est de la France. Nous avons mené notre étude dans deux hôpitaux universitaires (CHRU de Strasbourg à Strasbourg et CHU de Reims à Reims, France) et quatre hôpitaux généraux (Hôpital de Colmar à Colmar, Hôpital Nord Franche-Comté à Belfort, Hôpital de Metz-Thionville à Metz et Thionville et Hôpital de Haguenau à Haguenau, France). Ces centres hospitaliers, ainsi que toute la région du Grand Est de la France, ont été l'un des épïcêtres de l'épidémie en Europe lors de la première vague.

Nous avons inclus tous les patients adultes hospitalisés pour COVID-19 après avoir été admis aux urgences entre le 1er mars et le 30 avril 2020. Tous les patients inclus dans notre étude avaient un diagnostic de COVID-19 confirmé en laboratoire par RT-PCR sur un écouvillon nasopharyngé (à l'admission). Les critères d'exclusion étaient les patients dont le diagnostic n'était pas confirmé, ou ceux qui avaient reçu des soins ambulatoires, et ceux qui avaient reçu une prise en charge palliative ou une décision de limitation et d'arrêt de thérapeutique active lors de leur admission aux urgences. Les critères d'exclusion étaient également les patients ayant des antécédents médicaux ou un traitement modifiant leur numération sanguine et, par conséquent, leur nombre de lymphocytes ou de plaquettes circulants (par exemple, chimiothérapie, traitement immunosuppresseur, corticothérapie à long et à court terme, antibiothérapie avant l'admission, cancer actif ou hémopathie maligne).

Recueil des données

Nous avons recueilli rétrospectivement les données épidémiologiques, cliniques et biochimiques des dossiers médicaux informatiques des patients, et standardisé les résultats dans un tableau de synthèse.

Nous avons consigné les données relatives à l'apparition des symptômes ainsi que le traitement en cours et les antécédents médicaux du patient (notamment les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'insuffisance rénale préexistante, le cancer et les maladies hématologiques). Le critère de jugement principal était la valeur pronostique du PLR sur la mortalité de la COVID-19 à l'admission aux urgences. Le critère de jugement secondaire était sa valeur pronostique sur la gravité de la COVID-19 à l'admission aux urgences. La gravité de la maladie COVID-19 a été définie par l'admission du patient en USI (Unité de Soins Intensifs), qui, pendant la première vague de la pandémie, était principalement associée à une indication de ventilation mécanique invasive. La maladie modérée a été définie par l'admission du patient dans des unités d'hospitalisation conventionnelles et, in fine, par la nécessité d'une oxygénothérapie simple ou à haut débit. Les patients ambulatoires étaient exclus. L'obésité était définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m². Les paramètres biologiques standards ont été recueillis, tels que les taux de créatinine, de CRP, de numération plaquettaire, de leucocytes totaux et de lymphocytes. Enfin, nous avons calculé les valeurs de PLR à l'admission aux urgences, soit le rapport plaquette sur lymphocyte circulant. Toutes les données recueillies sont résumées dans la partie Résultats.

Éthique

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique local de l'Université de Strasbourg en France (référence CE : 2020-39), qui, conformément à la législation française, a dérogé au consentement éclairé des patients dont les données étaient entièrement étudiées de manière rétrospective.

Analyse statistique

Les analyses statistiques comprenaient une partie descriptive et une partie analytique. Nous avons effectué l'analyse descriptive des variables qualitatives en indiquant la fréquence de chaque valeur. Nous les avons comparées dans une analyse univariée en utilisant les tests du Chi 2 ou de Fisher dans le cas où le contingent de valeurs prévues dans l'une des cases d'un tableau était inférieur à 5. Nous avons effectué l'analyse descriptive des variables continues en fournissant la médiane et les premiers et troisièmes quartiles de chaque valeur. Nous les avons comparées dans une analyse univariée en

utilisant un test non paramétrique de Mann-Whitney ou, dans le cas où les variables suivaient une distribution normale, en utilisant un test de Welsh. En utilisant les résultats statistiquement significatifs obtenus par les analyses univariées et les variables cliniquement pertinentes, un modèle logistique multivarié a été réalisé pour évaluer la gravité de la maladie, puis la mortalité intra-hospitalière. Une méthode de régression logistique a été réalisée. Des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) ont été dressées et la meilleure valeur seuil de PLR discriminant les patients sévères des patients modérés, et celle discriminant les patients décédés pendant leur séjour de ceux ayant survécu ont été déterminées en utilisant l'indice de Yunden. Les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives et l'intervalle de confiance (IC) était de 95 %. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel R dans sa version 4.0.2 (R Core Team 2020. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), ainsi qu'avec tous les logiciels nécessaires à la réalisation des analyses.

RÉSULTATS

Caractéristiques de la population étudiée

Au cours de la période d'étude, un total de 49 326 patients ont été admis aux SAU des six hôpitaux. Parmi ces patients, 4470 avaient une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée en laboratoire, 1685 ont reçu des soins ambulatoires, 1750 répondaient aux critères d'exclusion et, in fine, 1035 patients ont été inclus dans notre étude (Schéma de l'étude : figure 1).

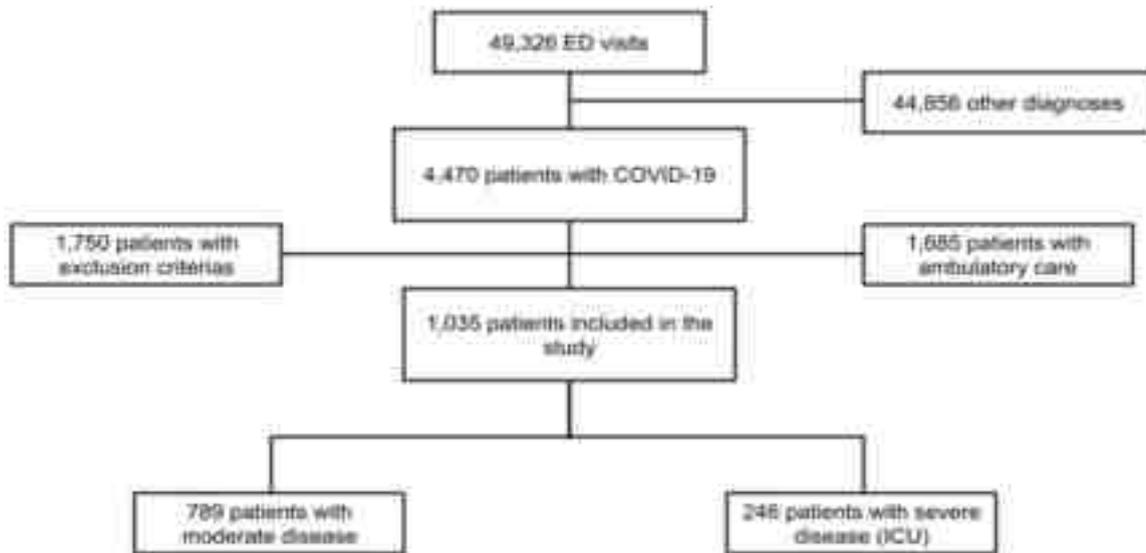


Figure 1. Schéma de l'étude. Légende : SAU : service d'accueil et d'urgence, USI : unité de soins intensifs, COVID-19 : maladie à coronavirus.

Notre cohorte avait un âge médian de 69 (58,0-79,0) ans et était majoritairement masculine (58,8%). En ce qui concerne les comorbidités, 1/3 de notre population d'étude était obèse (36,9%) et avait une maladie coronarienne (34,5%), plus de la moitié des patients (56,7%) étaient hypertendus, plus d'1/4 d'entre eux (26,6%) avaient des antécédents de diabète et 23,2% d'entre eux présentaient une insuffisance rénale chronique. Seuls 5,4% présentaient une broncho-pneumopathie chronique obstructive. A l'admission, même si le nombre médian de lymphocytes était significativement plus faible dans le groupe présentant un COVID-19 sévère par rapport à celui présentant un COVID-19 modéré (0,780, IC 95% : (0,590-1,122)) vs. 0,900, IC 95% : (0,640-1,220), $p = 0,003$), nous n'avons pas trouvé de différence significative entre ces deux groupes pour le nombre de plaquettes et le PLR. Les principales caractéristiques cliniques et biologiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Table 1. Caractéristiques générales, comorbidités et résultats biologiques de la population étudiée avec une COVID-19 modérée ou sévère.

	Tous les patients (n=1035)	COVID-19 modéré (n=789)	COVID-19 sévère (n=246)	p	
Caractéristiques					
Age (année)	69.0 (58.0-79.0)	70.0 (58.0-81.0)	66.0 (57.3-72.0)	<0.001*	
Genre masculin	609 (58.8)	433 (54.9)	176 (71.5)	<0.001*	
Tabagisme actif	46 (4.4)	34 (4.3)	12 (4.9)	0.706	
Comorbidités					
Hypertension	587 (56.7)	453 (57.4)	134 (54.5)	0.416	
Diabète	275 (26.6)	202 (25.6)	73 (29.7)	0.207	
Obésité	IMC(kg/m2)[30 40]	253 (33.2)	172 (31.2)	81 (38.6)	0.056
	IMC (kg/m2) ≥40	28 (3.7)	21 (3.8)	7 (3.3)	0.966
BPCO	56 (5.4)	44 (5.6)	12 (4.9)	0.672	
Insuffisance rénale chronique	237 (23.2)	199 (25.5)	38 (15.8)	0.002*	
Maladie coronarienne	357 (34.5)	291 (36.9)	66 (26.8)	0.004*	
Résultats biologiques					
Numération lymphocytaire, × 10 ⁹ par L	0.870 (0.630-1.200)	0.900 (0.640-1.220)	0.780. (0.590-1.122)	0.003*	
Numération plaquettaire , × 10 ⁹ par L	194.5 (152.0-248.0)	196.0 (154.0-247.0)	192.0 (144.0-253.0)	0.518	
PLR	223.3 (156.5-329.0)	219.9 (154.7-320.5)	238.5 (162.4-357.7)	0.061	
Critère de jugement					
Mortalité	139 (13.6)	82 (10.4)	57 (24.1)	<0.001*	
Durée d'hospitalisation (jour)	10.0 (7.0-17.3)	8.0 (6.0-12.0)	24.0 (17.0-38.0)	<0.001*	

Les données sont toutes exprimées en médianes (Q1–Q3) ou *n* (%) où *n* est le nombre total de patients dont les données étaient disponibles. * *p* < 0.05.

Légende : IMC : Indice de Masse Corporel, BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, PLR : Rapport plaquette sur Lymphocyte.

Nous avons effectué une analyse pour déterminer s'il y avait un intérêt à poursuivre notre étude et s'il y avait une différence de PLR entre les patients vivants et les patients décédés. Le PLR médian était significativement plus élevé dans le groupe des patients décédés par rapport à ceux ayant survécu (242,3, IC 95 % : (164,6-385,7) vs. 221,4, IC 95 % : (154,7-319,4), *p* = 0,043) ; tableau 2.

Table 2. Caractéristiques générales, comorbidités et résultats biologiques de la population étudiée, ayant survécu ou décédés de la COVID-19.

	Tous les patients (n=1035)	Vivant (n=884)	Décédé (n=139)	P
Caractéristiques				
Age (année)	69.0 (58.0-79.0)	67.0 (56.0-77.0)	78.0 (70.0-86.0)	<0.001*
Genre masculin	609 (58.8)	517 (58.5)	85 (61.2)	0.553
Tabagisme actif	46 (4.4)	42 (4.8)	4 (2.9)	0.322
Comorbidités				
Hypertension	587 (56.7)	477 (54.0)	103 (74.1)	<0.001*
Diabète	275 (26.6)	227 (25.7)	42 (30.2)	0.259
Obésité IMC(kg/m2)[30 40]	253 (33.2)	222 (33.1)	30 (34.9)	0.889
IMC (kg/m2) ≥40	28 (3.7)	27 (4.0)	1 (1.2)	0.191
BPCO	56 (5.4)	38 (4.3)	18 (13.0)	<0.001*
Insuffisance rénale chronique	237 (23.2)	189 (21.6)	47 (35.3)	<0.001*
Maladie coronarienne	357 (34.5)	283 (32.1)	72 (51.8)	<0.001*
Résultats biologiques				
Numération lymphocytaire, × 10 ⁹ par L	0.870 (0.630-1.200)	0.890 (0.650-1.220)	0.720 (0.500-1.000)	<0.001*
Numération plaquettaire, × 10 ⁹ par L	194.5 (152.0-248.0)	196.0 (153.3-248.0)	181.0 (138.3-246.0)	0.031*
PLR	223.3 (156.5-329.0)	221.4 (154.7-319.4)	242.3 (164.6-385.7)	0.043*
Protéine C-réactive, mg/L	81.0 (39.0-142.0)	78.5 (37.0-139.0)	100.0 (56.0-158.0)	0.008*
Creatinine, µmol/L	78.0 (64.0-98.0)	76.0 [62.0-94.0)	96.0 (77.5-144.5)	<0.001*
Lactate, mmol/l	1.2 (0.9-1.6)	1.2 (0.9-1.5)	1.4 (1.1-1.9)	<0.001*

Les données sont toutes exprimées en médianes (Q1–Q3) ou *n* (%) où *n* est le nombre total de patients dont les données étaient disponibles. * *p* < 0.05.

Légende : IMC : Indice de Masse Corporel, BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive, PLR : Rapport plaquette sur Lymphocyte.

Facteurs biologiques associés et facteurs prédictifs de la gravité de la COVID-19

Sur l'ensemble de la population étudiée, 789 patients (76,2 %) présentaient une maladie modérée, tandis que 246 (23,8 %) présentaient une maladie grave nécessitant une prise en charge en soins intensifs. En comparant ces deux sous-groupes, l'âge (70 vs 66 ans, *p* < 0,001) et le sexe (*p* < 0,001) différaient de manière significative. Les patients admis en USI présentaient moins de comorbidités

cardiovasculaires ($p = 0,004$) et rénales ($p = 0,002$). Dans l'analyse multivariée, ajustée en fonction de l'âge, du sexe, des complications et des résultats de laboratoire selon une régression logistique, aucun des paramètres étudiés n'était associé à la gravité de l'infection. Les résultats sont résumés dans le tableau 3.

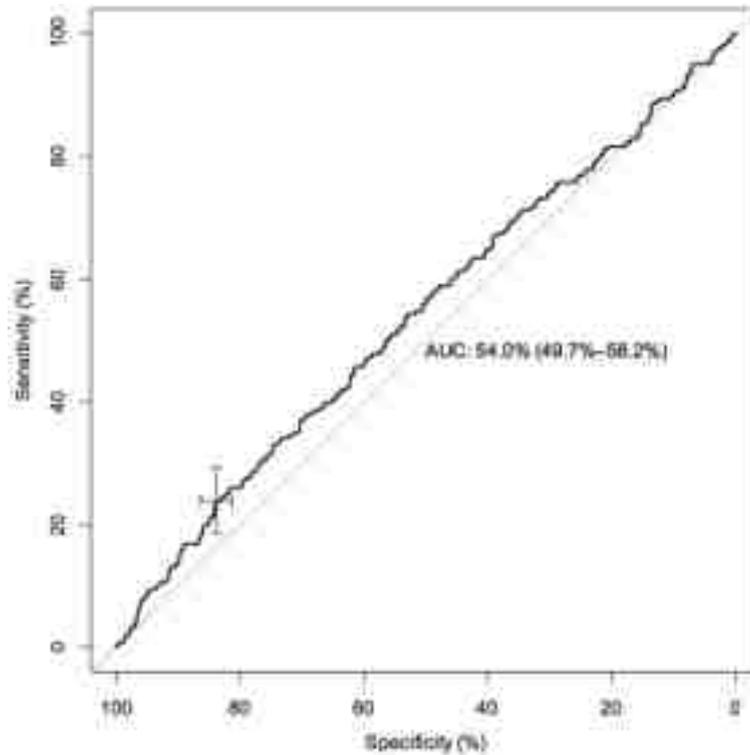
Table 3. Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque de sévérité de COVID-19.

	Tous les patients	COVID-19 modéré	COVID-19 sévère	Analyse univariée		Analyse multivariée	
				OR (IC 95 %)	p	OR (IC 95 %)	p
Numération lymphocytaire, $\times 10^9$ par L	0.870 (0.630-1.200)	0.900 (0.640-1.220)	0.780. (0.590-1.122)	0.827 (0.616-1.110)	0.206	0.937 (0.647-1.357)	0.729
Numération plaquettaire, $\times 10^9$ par L	194.5 (152.0-248.0)	196.0 (154.0-247.0)	192.0 (144.0-253.0)	1.000 (0.998-1.002)	0.979	1.000 (0.998-1.003)	0.765
PLR	223.3 (156.5-329.0)	219.9 (154.7-320.5)	238.5 (162.4-357.7)	1.000 (1.000-1.001)	0.107	1.001 (1.000-1.001)	0.107

Les données sont toutes exprimées en médianes (Q1–Q3) ou n (%) où n est le nombre total de patients dont les données étaient disponibles. * $p < 0.05$.

Légende : OR : Odd Ratio, IC : Interval de confiance, PLR : Rapport plaquette sur Lymphocyte.

Nous avons réalisé une courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) pour prédire la sévérité de la maladie. En ce qui concerne le PLR à l'admission, l'aire sous la courbe (AUC) était de 0,54 (IC 95 % : (0,497-0,582)). La meilleure valeur seuil pour prédire la gravité de l'infection était de 369,7 ; avec une sensibilité de 23,8 % (IC 95 % : (18,6-29,7)) et une spécificité de 83,8 % (IC 95 % : (81,0-86,3)). Dans l'analyse multivariée, si le PLR était supérieur à 369,7, l'OR était évalué à 1,884 (IC à 95 % : (1,130-140), $p = 0,015$) (figure 2).



Pour prédire la sévérité de la COVID-19	AUC	Seuil	Sensibilité	Spécificité	Analyse multivariée avec la valeur seuil	
					OR (IC 95 %)	p
PLR	54,0 (49,7-58,2)	369,7	0,24 (0,19-0,30)	0,84 (0,81-0,86)	1.884 (1.130-3.140)	0.015*

Légende : AUC : Area Under Curve; PLR : Ratio plaquette sur lymphocyte; OR : Odds ratio; IC: Interval de confiance, * $p < 0.05$.

Figure 2. Courbe Receiver operating characteristics (ROC) pour le PLR comme facteur prédictif de COVID-19 sévère.

Facteurs biochimiques associés et facteurs prédictifs de la mortalité de COVID-19

L'analyse de la mortalité a porté sur 1023 patients, car 12 patients (1,2 %) ont été perdus de vue. Au total, 139 patients sont décédés pendant leur séjour à l'hôpital, soit 13,6 % de notre cohorte, tandis que 884 (86,4 %) ont survécu. Les patients non survivants étaient significativement plus âgés (78 contre 67 ans, $p < 0,001$). Ils étaient plus susceptibles d'avoir des antécédents médicaux d'hypertension ($p < 0,001$), de BPCO ($p < 0,001$), d'insuffisance rénale chronique ($p < 0,001$) et de maladie coronarienne ($p < 0,001$). Sur le plan biologique, des taux plus élevés de créatinine (96,0, IC 95 % : (77,5-144,5) vs 76,0, IC 95 % : (62,0-94,0), $p < 0,001$), de CRP (100,0, IC 95 % : (56,0-158,0) vs 78. 5, IC 95 % : (37,0-139,0), $p = 0,008$) et le lactate (1,4, IC 95 % : (1,1-1,9) vs. 1,2, IC 95 % : (0,9-1,5), $p < 0,001$) ont été observés dans le sous-groupe non survivant. En ce qui concerne la numération cellulaire, la

lymphopénie était plus profonde (0,720, IC 95 % : (0,500-1,000) vs. 0,890, IC 95 % : (0,650-1,220), $p < 0,001$), et le nombre de plaquettes était significativement plus faible (181,0, IC 95 % : (138,3-246,0) vs. 196,0, IC 95 % : (153,3-248,0), $p = 0,031$) dans le sous-groupe non survivant. Lors de l'admission aux urgences, la numération lymphocytaire était significativement plus faible et les valeurs de PLR étaient significativement plus élevées, et toutes deux étaient associées à la mortalité dans l'analyse univariée (respectivement, $p = 0,004$ et $p = 0,042$). Cependant, le seul paramètre biologique significativement associé à la mortalité dans l'analyse multivariée était la numération plaquettaire (OR : 0,996, IC 95 % : (0,996-1,000), $p = 0,027$). Ces résultats sont résumés dans le tableau 4.

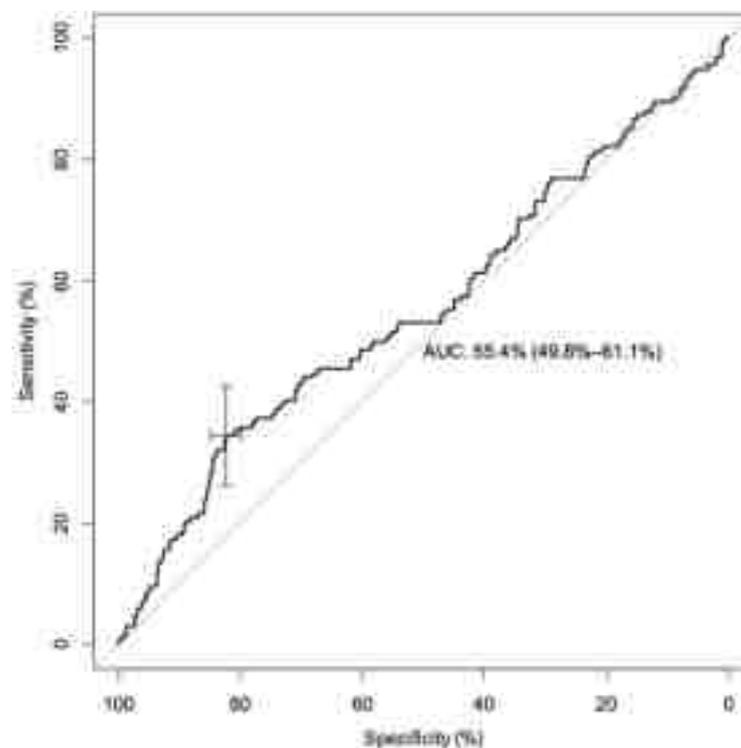
Table 4. Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque de mortalité de COVID-19.

	All patients	Alive	Died	Univariate analysis		Multivariate analysis	
				OR (CI 95 %)	<i>p</i>	OR (CI 95 %)	<i>p</i>
Numération lymphocytaire, $\times 10^9$ par L	0.870 (0.630-1.200)	0.890 (0.650-1.220)	0.720 (0.500-1.000)	0.524 (0.336-0.815)	0.004*	0.756 (0.393-1.456)	0.403
Numération plaquettaire, $\times 10^9$ par L	194.5 (152.0-248.0)	196.0 (153.3-248.0)	181.0 (138.3-246.0]	0.998 (0.995-1.000)	0.078	0.996 (0.992-1.000)	0.027*
PLR	223.3 (156.5-329.0)	221.4 (154.7-319.4)	242.3 (164.6-385.7)	1.001 (1.000-1.001)	0.042*	1.000 (0.999-1.002)	0.444

Les données sont toutes exprimées en médianes (Q1–Q3) ou n (%) où n est le nombre total de patients dont les données étaient disponibles. * $p < 0.05$.

Légende : OR : Odd Ratio, IC : Interval de confiance, PLR : Rapport plaquette sur Lymphocyte.

Nous avons réalisé une courbe ROC pour prédire le risque de mortalité lié à la maladie. En ce qui concerne le PLR à l'admission, l'aire sous la courbe (AUC) était de 0,55 (IC 95 % : (0,498-0,611)). La meilleure valeur seuil pour prédire le risque de mortalité de l'infection était 356,6 : avec une sensibilité de 34,3 % (IC 95 % : (26,3-43,0)) et une spécificité de 82,4 % (IC 95 % : (79,7-84,9)). Dans l'analyse multivariée, si le PLR était supérieur à 356,6, l'OR était évalué à 3,793 (IC 95 % : (1,946-7,394), $p < 0,001$) (figure 3).



Pour prédire la mortalité de la COVID-19	AUC	Seuil	Sensibilité	Spécificité	Analyse multivariée avec la valeur seuil	
					OR (IC 95 %)	p
PLR	55,4 (49,8-61,1)	356,6	0,34 (0,26-0,43)	0,82 (0,80-0,85)	3.793 (1.946-7.394)	<0.001*

Légende : AUC : Area Under Curve; PLR : Ratio plaquette sur lymphocyte; OR : Odds ratio; IC: Intervall de confiance, *= $p < 0.005$

Figure 3. Courbe Receiver operating characteristics (ROC) pour le PLR comme facteur prédictif mortalité de la COVID-19.

DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'étudier la valeur pronostique du PLR dans une cohorte de patients infectés par le SRAS-CoV-2 dès leur admission aux urgences. Nous avons sélectionné nos patients le plus soigneusement possible afin de limiter les facteurs de confusion qui auraient pu modifier la NFS. Notre étude n'a pas montré de résultats significatifs permettant de reconnaître le PLR comme un marqueur efficace pour discriminer chez les patients hospitalisés ceux susceptibles de développer une forme sévère et nécessitant une prise en charge en USI. Cependant, dans l'analyse univariée, le PLR était significativement plus élevé chez les patients qui sont décédés par rapport à ceux qui ont survécu, bien que cette association n'ait pas été retrouvée dans l'analyse multivariée.

Les résultats des études portant sur le PLR dans COVID-19 restent hétérogènes. Certaines études semblent indiquer que le PLR serait un marqueur prédictif efficace de la sévérité et de la mortalité du COVID-19, ce qui diffère légèrement de nos résultats. Outre le nombre limité de sujets, qui peut être responsable du manque de puissance dans ces études et ainsi expliquer la différence de résultats, il est important de noter que les critères d'inclusion étaient également différents dans les autres études. En effet, certains auteurs ont utilisé un groupe témoin de patients négatifs pour le COVID-19 comme comparaison (18,19). D'autres études, dont une majorité d'études chinoises, ont utilisé des critères d'inclusion qui se référaient aux critères proposés par le Bureau Général de la Commission Nationale de la Santé de Chine (20) et qui classaient les patients en différents sous-groupes comme "léger" et "commun", qui répondaient aux nos critères d'exclusion, ainsi que "modéré" et "sévère" (21-23). Enfin, le PLR était plus élevé et semblait être un marqueur précieux pour discriminer les patients non infectés des patients infectés, comme les patients présentant des formes pauci-symptomatiques de la maladie de ceux répondant à des critères d'hospitalisation. Cependant, le PLR ne permettait pas de discriminer les formes modérées et sévères nécessitant une prise en charge en soins intensifs. *Wang R et al.*, dans une étude avec une sélection de patients similaire à la nôtre, ont été parmi les rares chercheurs à obtenir des résultats pour le PLR similaires à notre étude. Le PLR était significativement plus élevé dans le groupe des non-survivants que dans celui des survivants (237,32, IC 95% : (160,15-400,96) vs 173,29, IC 95% : (132,35-252,22), $p < 0,001$), et dans l'analyse univariée, il y avait une association entre un PLR élevé et la mortalité (OR : 1,004, IC 95% : (1,002-1,05), $p < 0,001$), qu'ils n'ont pas observée dans l'analyse multivariée (OR : 1,003, IC 95% : (0,999-1,007), $p = 0,154$) [24].

Une autre particularité de notre étude réside dans ses critères d'exclusion. En effet, nous avons décidé d'exclure les patients présentant des comorbidités ou des traitements pouvant altérer la NFS et modifier le PLR. Cependant, il existait des situations où le PLR était souvent augmenté, avec une corrélation négative avec la maladie sous-jacente, et qui avaient un mauvais pronostic dans le cas de l'infection par le SRAS-CoV-2. Les cancers solides, par exemple, ont été décrits comme un facteur de risque de mortalité dans les cas COVID-19 (10,25) et un PLR élevé était associé à une maladie avancée et à la mortalité (14,26). De même, nous avons exclu les patients ayant reçu une

corticothérapie, qui tend à augmenter le nombre de plaquettes et, dans une moindre mesure, le nombre de lymphocytes (27), et donc à augmenter le PLR. Cependant, la corticothérapie fait désormais partie intégrante du traitement utilisé pour le COVID-19 (28).

D'un point de vue physiopathologique, plusieurs causes ont été avancées pour expliquer la lymphopénie et la thrombocytopénie. La lymphopénie pourrait être liée à un phénomène d'épuisement cellulaire, à une infection virale directe des lymphocytes, à une infection de la moelle osseuse, à l'apoptose des lymphocytes induite par l'inflammation et à l'inhibition des lymphocytes induite par un dérèglement métabolique (29,30). La thrombopénie est essentiellement liée à une consommation de plaquettes, mais aussi à une baisse de production due à une atteinte de la moëlle osseuse et à un phénomène immunologique entraînant une destruction des plaquettes (31). Cependant, comme elles ne relèvent pas du même mécanisme, la vitesse d'apparition de ces deux anomalies biologiques diffère. Des études ont analysé l'évolution de ces anomalies biologiques au cours de l'infection. En effet, il existe une grande variabilité dans le temps concernant le nombre de plaquettes et de lymphocytes, notamment au début de la maladie (32-35). Cela pose également la question de la variabilité du PLR et de son interprétation. De plus, d'après nos résultats, nous pouvons nous interroger sur l'utilité de ce ratio et, plus largement, sur l'apport des ratios biologiques qui ont émergé ces dernières années, tels que le ratio neutrophile sur lymphocyte (NLR), le ratio lymphocyte sur monocyte (LMR) ou l'indice d'immuno-inflammation systémique (SII). Dans leur étude, *Pierrakos et al.* ont passé en revue l'émergence de nombreux nouveaux marqueurs inflammatoires et ont souligné que la majorité d'entre eux ont été évalués par moins de cinq études et encore plus par des études à faible effectif, ou que ces études répondaient à une question clinique spécifique plutôt que d'aborder leurs propriétés diagnostiques ou pronostiques générales (36). Un état des lieux semble nécessaire à établir pour ces nouveaux ratios en tant que biomarqueurs de l'inflammation.

Limites

Tout d'abord, il s'agissait d'une étude rétrospective, ce qui signifie que, bien que nous ayons ajouté un certain nombre de critères d'exclusion (notamment les comorbidités qui modifient le nombre de

cellules sanguines et donc le nombre de lymphocytes et de plaquettes circulant), les données étaient sujettes à d'autres facteurs de confusion.

Dans le but d'écarter le risque de facteurs confondants, nous avons exclu les patients potentiellement plus sévères et plus fréquemment hospitalisés. De même, nous n'avons pas pris en compte les patients ayant reçu des soins ambulatoires. En somme, nous avons probablement minimisé les effets étudiés, de la même manière que nous ne pouvons pas, avec nos résultats, discriminer les patients présentant des formes " légères et communes ", " modérées " et " sévères ".

Enfin, nos patients ont été exclusivement inclus lors de la première vague, ce qui a eu plusieurs implications. Tout d'abord, de nombreux patients ont reçu des traitements non recommandés avant leur admission aux urgences, comme des antibiotiques - qui pourraient modifier la NFS et que nous avons exclus - ou des antipaludéens. Ensuite, la prise en charge des patients a considérablement évolué depuis la première vague, notamment avec l'utilisation généralisée des anticoagulants pour prévenir les accidents thromboemboliques et des corticoïdes, qui peuvent modifier la NFS. Enfin, la maladie elle-même a évolué avec l'émergence de nouveaux variants, dont les plus récents semblent plus contagieux mais moins virulents.

CONCLUSION

Bien que le PLR soit un marqueur intéressant de l'inflammation, il ne semble pas être un bon marqueur pronostique pour discriminer les patients les plus sévèrement infectés par le SRAS-CoV-2 admis aux urgences. Un PLR élevé pourrait cependant être associé à une surmortalité. D'autres études seraient nécessaires pour le confirmer.

RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE

1. Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* 2020, *382*, 727–733.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* 2020, *5*, 536–544.
3. Tableau de Bord COVID-19. Tableau de Bord COVID-19. Disponible en ligne sur : <https://dashboard.covid19.data.gouv.fr/vue-d-ensemble?location=FRA> (cité le 29 juillet 2022).
4. Ritchie, H.; Mathieu, E.; Rodés-Guirao, L.; Appel, C.; Giattino, C.; Ortiz-Ospina, E.; Hasell, J.; Macdonald, B.; Dattani, S.; Roser, M.; et al. Our World Data 5 Mars 2020. Disponible en ligne sur : <https://ourworldindata.org/covid-deaths> (cité le 29 juillet 2022).
5. Hu, B.; Huang, S.; Yin, L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.* 2021, *93*, 250–256.
6. Zhang, Y.; Zeng, X.; Jiao, Y.; Li, Z.; Liu, Q.; Ye, J.; Yang, M. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020, *193*, 110–115.
7. Guan, W.J.; Ni, Z.Y.; Hu, Y.; Liang, W.H.; Ou, C.Q.; He, J.X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020, *382*, 1708–1720.
8. Ruan, Q.; Yang, K.; Wang, W.; Jiang, L.; Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020, *46*, 846–848.
9. Qin, C.; Zhou, L.; Hu, Z.; Zhang, S.; Yang, S.; Tao, Y.; Xie, C.; Ma, K.; Shang, K.; Wang, W.; et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* 2020, *71*, 762–768.
10. Wu, C.; Chen, X.; Cai, Y.; Xia, J.; Zhou, X.; Xu, S.; Huang, H.; Zhang, L.; Zhou, X.; Du, C.; et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* 2020, *180*, 934.

11. Henry, B.M.; de Oliveira, M.H.S.; Benoit, S.; Plebani, M.; Lippi, G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020, *58*, 1021–1028.
12. Wang, F.; Nie, J.; Wang, H.; Zhao, Q.; Xiong, Y.; Deng, L.; Song, S.; Ma, Z.; Mo, P.; Zhang, Y. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2020, *221*, 1762–1769.
13. Gong, P.; Liu, Y.; Gong, Y.; Chen, G.; Zhang, X.; Wang, S.; Zhou, F.; Duan, R.; Chen, W.; Huang, T.; et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J. Neuroinflamm.* 2021, *18*, 51.
14. Templeton, A.J.; Ace, O.; McNamara, M.G.; Al-Mubarak, M.; Vera-Badillo, F.E.; Hermanns, T.; Šeruga, B.; Ocaña, A.; Tannock, I.F.; Amir, E. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2014, *23*, 1204–1212.
15. Gasparyan, A.Y.; Ayvazyan, L.; Mukanova, U.; Yessirkepov, M.; Kitas, G.D. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an In-inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann. Lab. Med.* 2019, *39*, 345–357.
16. Akboga, M.K.; Canpolat, U.; Yayla, C.; Ozcan, F.; Ozeke, O.; Topaloglu, S.; Aras, D. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2016, *67*, 89–95.
17. Meng, Z.; Yang, J.; Wu, J.; Zheng, X.; Zhao, Y.; He, Y. Association between the platelet-lymphocyte ratio and short-term mortality in patients with non-ST -segment elevation myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 2021, *44*, 994–1001.
18. Sun, S.; Cai, X.; Wang, H.; He, G.; Lin, Y.; Lu, B.; Chen, C.; Pan, Y.; Hu, X. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin. Chim. Acta* 2020, *507*, 174–180.
19. Seyit, M.; Avci, E.; Nar, R.; Senol, H.; Yilmaz, A.; Ozen, M.; Oskay, A.; Aybek, H. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021, *40*, 110–114.

20. Wei, P.F. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin. Med. J. (Engl.)* 2020, *133*, 1087–1095.
21. Wang, H.; Xing, Y.; Yao, X.; Li, Y.; Huang, J.; Tang, J.; Zhu, S.; Zhang, Y.; Xiao, J. Retrospective Study of Clinical Features of COVID-19 in Inpatients and Their Association with Disease Severity. *Med. Sci. Monit.* 2020, *26*, e927674-1–e927674-9. Disponible en ligne sur : <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/927674> (cité le 29 juillet 2022).
22. Wang, W.; Zhao, Z.; Liu, X.; Liu, G.; Xie, D.; Xu, Z.; Zhao, J.; Zhang, J. Clinical features and potential risk factors for discerning the critical cases and predicting the outcome of patients with COVID-19. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020, *34*, e23547. Disponible en ligne sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23547> (cité le 29 juillet 2022).
23. Wang, X.; Li, X.; Shang, Y.; Wang, J.; Zhang, X.; Su, D.; Zhao, S.; Wang, Q.; Liu, L.; Li, Y.; et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A retrospective cohort study in a single medical centre. *Epidemiol. Infect.* 2020, *148*, e211.
24. Wang, R.; He, M.; Yin, W.; Liao, X.; Wang, B.; Jin, X.; Ma, Y.; Yue, J.; Bai, L.; Liu, D.; et al. The Prognostic Nutritional Index is associated with mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Clin. Lab. Anal.* 2020, *34*, e23566. Disponible en ligne sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23566> (cité le 29 juillet 2022).
25. Dessie, Z.G.; Zewotir, T. Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect. Dis.* 2021, *21*, 855.
26. You, J.; Zhu, G.-Q.; Xie, L.; Liu, W.-Y.; Shi, L.; Wang, O.-C.; Huang, Z.-H.; Braddock, M.; Guo, G.-L.; Zheng, M.-H. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget* 2016, *7*, 25516–25527.
27. Info Cancer, La Corticothérapie. Disponible en ligne sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/la-corticotherapie.html/> (cité le 29 juillet 2022).
28. Covid-19: Conditions D'utilisation de la Dexaméthasone ou D'autres Corticoïdes de Substitution chez les Patients Hospitalisés. 2020. 34p. Disponible en ligne sur : https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20201019_utideladexetdautcordanlecov.pdf (cité le 29 juillet 2022).

29. Fathi, N.; Rezaei, N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol. Int.* 2020, *44*, 1792–1797.
30. Tan, L.; Wang, Q.; Zhang, D.; Ding, J.; Huang, Q.; Tang, Y.Q.; Wang, Q.; Miao, H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020, *5*, 33.
31. Barale, C.; Melchionda, E.; Morotti, A.; Russo, I. Prothrombotic Phenotype in COVID-19: Focus on Platelets. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, *22*, 13638.
32. Zhang, J.; Cao, Y.; Tan, G.; Dong, X.; Wang, B.; Lin, J.; Yan, Y.Q.; Liu, G.H.; Akdis, M.; Akdis, C.A.; et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy* 2021, *76*, 533–550.
33. Liu, J.; Li, S.; Liu, J.; Liang, B.; Wang, X.; Wang, H.; Li, W.; Tong, Q.; Yi, J.; Zhao, L.; et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* 2020, *55*, 102763.
34. Li, Q.; Cao, Y.; Chen, L.; Wu, D.; Yu, J.; Wang, H.; He, W.; Dong, F.; Chen, W.; Chen, W.; et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia* 2020, *34*, 2163–2172.
35. Yang, X.; Yang, Q.; Wang, Y.; Wu, Y.; Xu, J.; Yu, Y.; Shang, Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020, *18*, 1469–1472.
36. Pierrakos, C.; Velissaris, D.; Bisdorff, M.; Marshall, J.C.; Vincent, J.L. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit. Care* 2020, *24*, 287.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Nous avons, au travers d'une étude multicentrique rétrospective incluant 1035 patients de la première vague, étudié la valeur pronostique du ratio plaquette sur lymphocyte. Dans celle-ci, aucun des paramètres biologiques observés (nombre de lymphocytes, de plaquettes, ratio plaquette sur lymphocyte) n'a été associé à la sévérité de la maladie. Le nombre de lymphocytes était significativement plus bas et les valeurs de PLR significativement plus élevées dans le groupe de patients décédés. Ces deux paramètres biologiques étaient associés à la mortalité dans l'analyse univariée (respectivement (OR: 0.524, IC 95% : (0.336-0.815), $p = 0.004$) et (OR: 1.001, IC 95% : (1.000-1.001), $p = 0.042$). Cependant, le seul paramètre biologique ayant une association significative avec la mortalité sur l'analyse multivariée a été le nombre de plaquettes (OR: 0.996, IC 95% : (0.996-1.000), $p = 0.027$).

LE PLR APPLIQUÉ AU COVID-19

Il a été rapporté dans un certain nombre d'études que le PLR était significativement plus élevé dans un contexte d'une infection au SARS-CoV-2 comparé à des patients non infectés (57,58). De même, d'autres auteurs ont montré que le PLR était significativement plus élevé dans les formes les plus graves comparées aux formes les formes moins graves (57,59,60). Par exemple, *Sun et al.* ont commencé par montrer que le PLR était significativement plus élevé chez les patients infectés par rapport à un groupe de patients contrôle (Respectivement PLR moyen 169.0 (123.5–245.6) vs 113.0 (95.1–138.2), $p < 0.001$). Ensuite, ils ont montré que le PLR était significativement plus élevé chez les patients dit "critiques" et admis en soins intensifs que chez les autres patients infectés, comme les patients hospitalisé mais non admis en unité de soins continus, les formes dites "sévères", mais aussi les formes paucisymptomatiques, dites "modérées et légères" (Respectivement PLR moyen 246.0; IC 95% : (167.9–456.7) vs 160.7; IC 95% : (116.7–207.5), $p < 0.001$). Cependant, en comparant les patients "critiques" admis en soins intensifs et ceux hospitalisés mais non admis en soins intensifs, ou "sévères", ce qui se rapproche de la population que nous avons étudiée, les auteurs n'ont pas observé de différence significative (Respectivement PLR moyen 250.1; IC 95 % : (156.5–331.4) vs. 235.4; IC 95 % : (185.1–573.9) , $p 0.355$) (57). *Seyit et al.*, en plus de retrouver la même association entre PLR

et infection et entre PLR et forme “critiques” comparé aux autres formes, proposent une valeur seuil du PLR > 102.8 pour prédire la présence d’une infection (AUC: 0.669, IC 95% : (0.590-0.747), $p < 0.001$) avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 52% (58). *Wang et al.*, toujours en comparant les formes “critiques” aux formes “sévères et modérées”, ont proposé une valeur seuil du PLR > 172.4 comme étant prédictif d’une atteinte “critique” (AUC: 0.850, IC 95% : (0.774-0.908), $p < 0.001$) avec une sensibilité de 78% et une spécificité de 80.8% (60).

Tous ces résultats contrastent avec notre étude qui, elle, ne nous a pas permis d’établir un lien significatif entre le PLR à l’admission aux urgences et le développement d’une forme “critique” de COVID-19 au sein de la population que nous avons étudiée. On retient cependant que sur l’analyse univariée, un PLR augmenté était associé à la mortalité. La meilleure valeur du PLR prédictive de la mortalité de la COVID-19 était 356.6 (OR: 3.793, IC 95% : (1.946-7.394), $p < 0.001$) avec une sensibilité de 34% et une spécificité de 82%. Ce résultat est conforté par l’étude de *Wang R et al.*, une des rares études à avoir obtenu des résultats similaires aux nôtres, ayant pris comme nous uniquement les patients “sévères” en comparaison des patients “critiques”. Ils ont également trouvé que le PLR était significativement plus élevé dans le groupe des patients non-survivants comparé à celui des survivants (237,32, IC 95% : (160,15-400,96) vs. 173,29, IC 95% : (132,35-252,22), $p < 0,001$) avec, sur une analyse univariée, une association entre un PLR élevé et la mortalité (OR : 1,004, IC 95% : (1,002-1,05), $p < 0,001$), qu’ils ne retrouvent pas sur l’analyse multivariée (OR : 1,003, IC 95% : (0.999-1.007), $p = 0.154$) (61).

ÉLÉMENTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L’INFECTION À SARS-CoV-2

Même si notre étude n’a pas permis de montrer des résultats significatifs dans l’évaluation du PLR dans la gravité de la COVID-19, la fréquence des anomalies touchant les lymphocytes (39) et les plaquettes (17) dans cette infection laisse supposer qu’il existe une interaction entre le virus et ces éléments biologiques. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la physiopathologie derrière la lymphopénie et la thrombopénie dans la COVID-19.

Focus sur la lymphopénie

Comme nous l'avons dit précédemment, *Zhou et al.* ont confirmé dans leur étude que, comme dans le SARS-CoV, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) était une des principales voies d'entrée du SARS-Cov-2 dans les cellules (62). De leur côté, *Zou et al.* ont montré une forte expression de l'ACE 2 au niveau de cellules spécifiques d'organes telles que les cellules alvéolaires de type 2 au niveau pulmonaire, les cellules myocardiques au niveau du cœur ou les cellules tubulaires proximales au niveau du rein. Ainsi, ils ont identifié le poumon et voies aériennes supérieures, le cœur, l'œsophage, les reins, la vessie et l'iléon comme étant vulnérables à l'infection au SARS-CoV-2 (63).

Certains auteurs ont tenté de caractériser la lymphopénie. *Qin et al.* ont montré que le nombre de lymphocytes B (LB), de lymphocytes T (LT) et de lymphocytes natural killer (LNK) étaient significativement plus bas dans les formes graves de COVID-19 et plus particulièrement les lymphocytes T et sa sous-population régulatrice, les LT-CD4+ (64). *Wang et al.* et *Diao et al.* ont montré des résultats similaires avec, en plus d'une baisse des LT-CD4+, une baisse également de la sous-population de lymphocytes T cytotoxiques, les LT-CD8+ (65,66). *Wang et al.*, en comparant les formes modérées et sévères de COVID-19, ont d'ailleurs retrouvé une association plus forte entre diminution de la sous-population de LT-CD8+ et gravité de l'atteinte qu'avec les LT-CD4+ (respectivement $p = 0.005$ vs $p = 0.024$) (65). Dans toutes ces études et dans bien d'autres encore, la lymphopénie est associée à la gravité de la COVID-19. Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer cette lymphopénie (67).

Le premier mécanisme serait lié à l'infection directe des lymphocytes par le SARS-CoV-2 (67). Même si les principales populations de cellules sanguines expriment peu l'ACE2 (33,68), le virus a été retrouvé dans les cellules ayant une activité de phagocytose (neutrophiles et macrophages) ainsi que dans les leucocytes n'ayant pourtant pas cette activité : LT, LB et LNK (69) et est donc capable d'infecter directement les lymphocytes et d'induire leur mort (33,67). Plus récemment *Shen et al.* ont observé que les LT étaient significativement moins nombreux dans le sang des patients graves

comparé à des patients sains et ce d'autant plus pour les populations LT-CD4+ et LT-CD8+. Par la suite, les auteurs ont montré sur un modèle in-vitro que l'antigène 1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA-1) pourrait être un récepteur potentiel d'attachement et d'entrée pour le virus dans les lymphocytes n'exprimant pas ou peu l'ACE2 (68).

Un deuxième mécanisme suggéré serait secondaire à l'orage cytokinique (66,67). L'inefficacité à éliminer le virus et les cellules infectées participerait à une activation incontrôlée du système immunitaire, phénomène majoré par la défaillance des lymphocytes épuisés (70). La concentration sérique élevée en TNF α , IL-6 et IL-10 au cours de l'infection (3) induirait alors une agranulocytose plutôt qu'une lymphopoïèse (70) régulant négativement la survie et la prolifération des LT (66). Un troisième mécanisme suggéré serait lié aux troubles métaboliques (67,70). L'hyperlactatémie étant fréquente dans la COVID-19 (71), l'hypothèse est appuyée par des études comme celle de *Fischer et al.* qui ont montré que dans les tumeurs, la forte concentration d'acide lactique dans l'environnement des cellules bloque le métabolisme et le fonctionnement des LT (72).

En plus de ces mécanismes, au cours de l'infection à SARS-CoV-2, les lymphocytes semblent subir un mécanisme d'épuisement cellulaire. Les lymphocytes cytotoxiques, LT-CD8+ et LNK, ont un rôle important dans la clairance des virus (32). Il a été montré qu'en tant que récepteur inhibiteur, le NKG2A induit l'épuisement des LNK dans les infections virales chroniques et était corrélé, dans le VHB, à l'activité de la maladie et à sa charge virale (73). De même dans le VHC, *Zhang et al.* ont montré que la surexpression de NKG2A au niveau des LNK induisait non seulement l'épuisement des LNK, mais également celui des LT-CD8+ et était corrélé à la progression de l'infection (32). *Zheng et al.* ont montré le même mécanisme dans l'infection à SARS-CoV-2 où l'expression de NKG2A était significativement plus élevée sur les LT-CD8+ et LNK comparé aux patients sains. Ces lymphocytes étaient diminués en nombre et épuisés fonctionnellement et ce d'autant plus dans les atteintes graves (33).

Focus sur la thrombopénie

Barale et al et *Xu et al* ont réalisé un état des connaissances et hypothèses portant sur les interactions entre le SARS-CoV-2 et les plaquettes, et présentent les principaux mécanismes suspectés derrière cette anomalie fréquente qu'est la thrombopénie :

Le principal mécanisme serait la consommation des plaquettes. Comme précédemment expliqué, dans la COVID-19, les plaquettes sont hyperactives et ont un pouvoir agrégeant accru (74). Lorsqu'elles sont activées, elles libèrent des cytokines et autres éléments pro-inflammatoires (15). D'un autre côté, le virus va infecter et induire l'apoptose des cellules exprimant l'ACE2, notamment les cellules endothéliales pulmonaires (63). Avec l'inflammation locale, vont résulter des lésions tissulaires et endothéliales. Ces lésions vont à leur tour favoriser l'agrégation des plaquettes et la formation de microthrombi ce qui conduit à une consommation des plaquettes (75,76). Ces mécanismes conduisent à l'immuno-thrombose, définie comme l'interaction entre les acteurs du système immunitaire inné, notamment les neutrophiles activés et les monocytes, avec la cascade de la coagulation et les plaquettes. En résulte un état pro-thrombotique, propice à la formation de caillots intra-vasculaires dans les petits et gros vaisseaux. Au final, ce processus va être auto-entraîné : l'inflammation va favoriser l'hémostase et la thrombose, ce qui implique l'activation de plaquettes hyperactives, qui, elles-mêmes, vont exacerber l'inflammation locale et les lésions tissulaires (75). Ce phénomène est illustré par la figure 4.

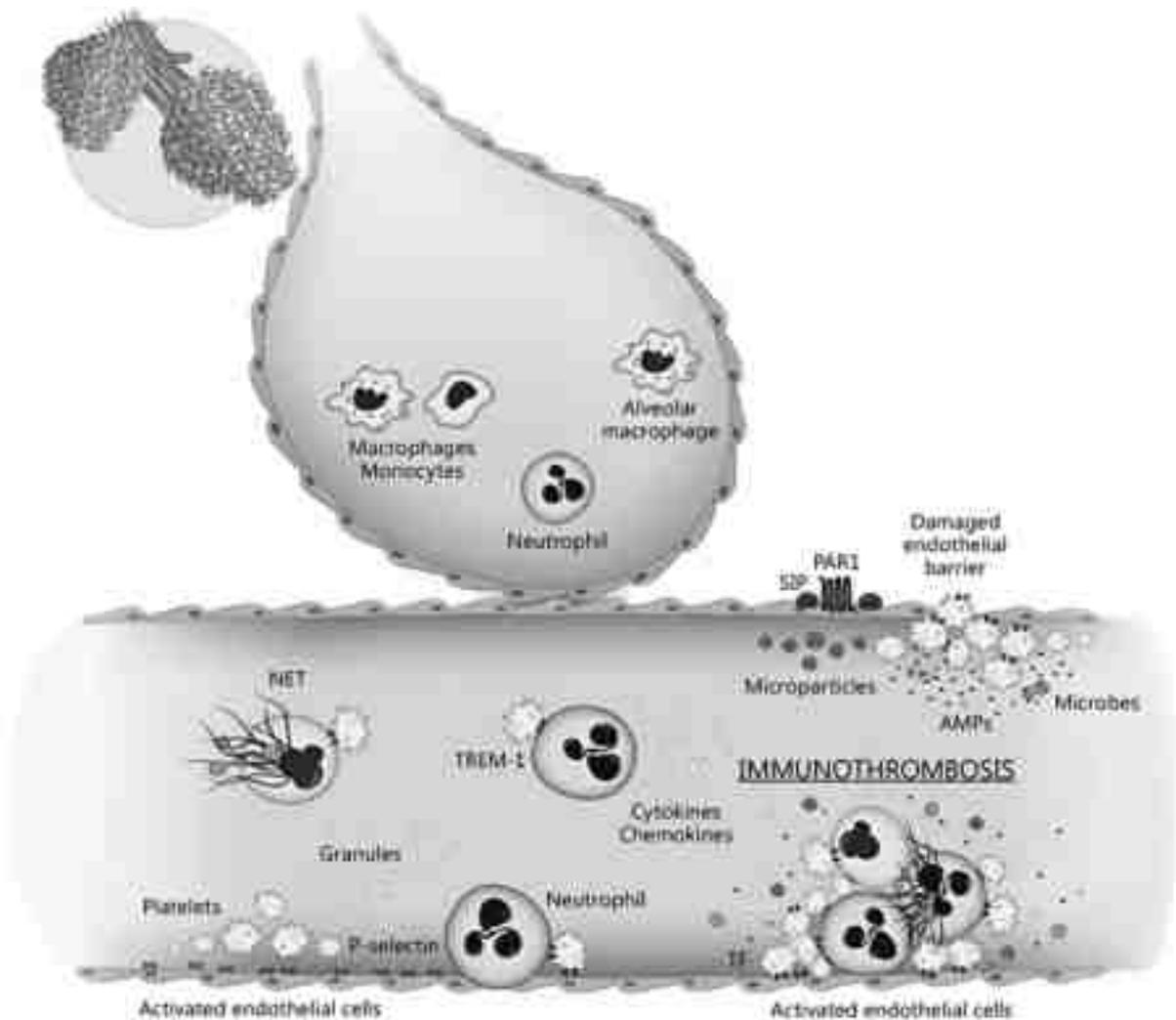


Figure 4 : Immuno-thrombose dans le SDRA

Légende : AMPs : antimicrobial peptides; NET : neutrophil extracellular traps; PARs : protease-activated receptors; SIP : sphingosine-1 phosphate receptor ; TF : tissue factor; TREM-1 : Triggering receptors expressed on myeloid cells-1

© 2016 S. Karger AG, Basel (77)

Un deuxième mécanisme serait la diminution de la production de plaquettes par la moelle osseuse. Des virions ont été retrouvés dans les mégacaryocytes médullaires (78). Il a été montré qu'en plus d'avoir la capacité d'infecter ces précurseurs des plaquettes, le virus était également capable d'en altérer le fonctionnement et donc la production de plaquettes (78). L'orage cytokinique observé dans cette pathologie inhiberait également la moelle (75,76). Un dernier mécanisme suggéré serait une destruction immunologique des plaquettes. L'augmentation du taux d'anticorps circulants aboutirait à la formation de complexes immuns intégrant les plaquettes, qui seraient par la suite éliminés par le système immunitaire. Il a été décrit également la production d'anticorps dirigés contre les plaquettes,

avec une clairance par le système immunitaire à l'instar des patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (75,76).

Pour aller plus loin et avec ces éléments, *Barale et al.* ont proposé un modèle de l'évolution des plaques au cours de la maladie. Au premier stade, ils ont noté un taux normal de D-dimères (stigmate de la dégradation de fibrine, principal composant des caillots), de fibrinogène (protéine de la phase aiguë de l'inflammation participant à l'agrégation plaquettaire) et d'activation des plaquettes. Ils ont ensuite observé, en l'absence de traitement, une augmentation rapide des D-dimères et du fibrinogène avec une hyper-activation des plaquettes et l'apparition d'événements thrombotiques. Enfin, à la phase tardive, ont été observés des taux toujours élevés de D-dimères, mais une baisse du fibrinogène et des plaquettes, consommés par la cascade de l'agrégation, avec apparition de la thrombopénie (75).

VERS UNE APPROCHE DYNAMIQUE DU PLR :

De la même manière que les mécanismes responsables de la lymphopénie et de la thrombopénie ne sont pas identiques, la cinétique d'installation de ces deux anomalies biologiques diffère. Quelques études se sont intéressées à leur évolution au cours de l'infection :

Yang et al. ont retrouvé que les patients décédés de la COVID-19 avaient plus souvent une thrombopénie et un nadir du compte de plaquettes plus bas au cours de l'infection. Ils ont observé une mortalité intra hospitalière de 92.1 % pour les patients ayant un nadir de 0 à $50 \times 10^9/L$ de plaquettes soit un risque relatif de 13.68 (IC 95 % : 9.89-18.92), de 61. 2 % pour ceux ayant de 50 à $100 \times 10^9/L$ plaquettes, de 17.5 % pour ceux ayant de 100 à $150 \times 10^9/L$ plaquettes et de 4.7 % de mortalité pour les patients ayant plus de $150 \times 10^9/L$ plaquettes. La chute des plaquettes interviendrait entre le 15^{ème} et le 21^{ème} jour d'hospitalisation (21). *Li et al.* ont observé que les patients décédés avaient un nombre moyen de lymphocytes et de plaquettes plus bas (respectivement $0.5 \times 10^9/L$, IC 95 %: $(0.4-0.8 \times 10^9/L)$ vs $1.2 \times 10^9/L$, IC 95 % : $(0.9-1.7 \times 10^9/L)$; $p < 0.001$) et $(166 \times 10^9/L$, IC 95 % : $(109-223 \times 10^9/L$ vs $208 \times 10^9/L$, IC 95 % : $(164-268 \times 10^9/L)$; $p < 0.001$) comparé aux survivants. De plus, la variation du nombre de plaquettes serait associée de manière significative sur une analyse multivariée à la

mortalité (OR = 0.95 (IC 95 % : 0.90-0.99); $p = 0.029$). En analysant les courbes d'évolution du taux de plaquettes et de lymphocytes chez les patients décédés, la baisse du nombre de plaquettes surviendrait à partir du 15^{ème} jour l'hospitalisation, de même que la lymphopénie s'accroît jusqu'à un nadir vers le 18^{ème} jour avant de voir ce nombre ré-augmenter (79). *Liu et al.*, sur un contingent de patients plus limité et en comparant les patients peu graves aux cas sévères - et non à la mortalité - ont suggéré que le nadir de lymphocyte interviendrait entre les 4^{ème} et 6^{ème} jours d'hospitalisation (80). *Zhang et al.* ont observé également que les lymphocytes étaient significativement plus bas chez les patients graves avec un nadir entre le 3^{ème} et le 7^{ème} jour d'hospitalisation. De même, ils notent qu'une thrombopénie progressive, intervenant entre le 8^{ème} et le 14^{ème} jour, était observée chez les patients non-survivants alors que le nombre de plaquettes tendait à se normaliser chez les patients survivants (81). *Tan et al.*, en observant la cinétique de la lymphopénie, ont tenté d'établir un algorithme permettant d'appréhender l'évolution de la maladie. Ils ont défini deux points de contrôle : le pourcentage de lymphocytes au 10-12^{ème} jour du début des symptômes et au 17-19^{ème} jour. Avec ce modèle, si au premier point de contrôle les lymphocytes sont $> 20\%$, les patients sont considérés comme ayant un COVID modéré et peuvent guérir rapidement. Ceux ayant des lymphocytes $< 20\%$ sont initialement classés dans le groupe sévère. Si au deuxième point de contrôle, les lymphocytes sont $> 20\%$ les patients sont considérés en guérison, entre 5 et 20 % les patients restent à risque et nécessitent une surveillance accrue et $< 5\%$ les patients sont considérés comme critiques avec un fort taux de mortalité et nécessitent une prise en charge en soins intensifs (67).

Qu et al. se sont intéressés au nombre de plaquettes, à sa variation au cours du traitement des patients et au PLR, comparant les cas graves aux cas non graves. Sur l'analyse univariée, ils ont trouvé que l'âge, le pic de plaquettes et le PLR au pic que plaquettes étaient associés à la gravité de la maladie. L'association était retrouvée pour le PLR calculée au pic de plaquettes sur l'analyse multivariée, OR: 0.993 (IC 95 % : (0.983-1.003)). Par ailleurs, les auteurs se sont également intéressés à la variation du PLR au cours du traitement. Une grande variation du PLR semblait associée à une durée d'hospitalisation plus longue ainsi qu'à une chance accrue de développer une pneumopathie sévère. Ils retiennent une valeur seuil de Δ PLR de 126.7, avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 81.5 % ($p = 0.014$) (82). Même si l'effectif de cette étude reste limité à 30 cas, il ouvre

cependant la porte à d'autres études qui devraient confirmer l'intérêt du PLR dans le suivi de la maladie. Cette idée du suivi du PLR est confortée par *Sun et al.* qui ont observé une grande variabilité du PLR chez les patients admis en soins intensifs avec un pic du PLR survenant au 7^{ème} jour d'hospitalisation alors que le groupe de patients infectés non-admis en soins intensifs et le groupe contrôle présentaient un PLR stable au cours du temps (57).

D'un point de vue clinique, *Zhou et al.* ont tenté de reprendre la chronologie de l'atteinte liée au SARS-CoV-2. Le temps médian entre le début de la maladie et l'hospitalisation était de 11 jours (IC 95%: (8-14)). La durée entre le début de la maladie et l'apparition d'une dyspnée était de 7 jours (IC 95%: (4-9)). La durée entre le début de la maladie, le développement d'un SDRA et une admission en unité de soins continus était de 12 jours (IC 95%: (8-15)) et de 14,5 jours (IC 95 %: (12-19)) pour la ventilation invasive. Enfin la durée entre le début de la maladie et le décès des patients était de 18.5 jours (IC 95%: (15-22)), soit à 7.5 jours de l'hospitalisation (8).

ÉVOLUTION DE LA MALADIE ET DE SA PRISE EN CHARGE :

Les patients de notre étude ont été inclus exclusivement lors de la première vague qui a touché la région Grand-Est. Depuis, outre la prise en charge de ces patients qui a radicalement changé avec notamment l'usage d'anticoagulants et de corticoïdes de manière quasi-systématique chez les patients hospitalisés (83), le virus lui-même a évolué.

En effet, comme tout virus et depuis la première vague liée à la souche d'origine, le virus du SARS-CoV-2 a muté en permanence, et bien que la majorité de ces mutations n'aient que peu ou pas d'incidence sur ses caractéristiques, certaines ont un impact clinique et épidémiologique. De fait, sont apparus des variant à suivre ou "variant of interest" en anglais (VOI) et des variant préoccupants. Ces variant préoccupants ou "variant of concern" en anglais (VOC) ont été défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme ayant un impact sur la santé publique au niveau mondial et répondent au moins à un des trois critères suivants : Augmentation de la transmissibilité ou évolution préjudiciable de l'épidémiologie de la COVID-19 OU augmentation de la virulence ou modification

du tableau clinique OU diminution de l'efficacité des mesures de santé publique et des mesures sociales ou des outils de diagnostic, des vaccins et des traitements disponibles (84).

En France, outre les VOC Bêta et Gamma ayant circulé de manière anecdotique, les variants Alpha, Delta et plus récemment omicron ont été responsables de vagues épidémiques importantes et ont eu un impact direct sur notre système de santé déjà mis à mal par la première vague (5).

Lors de l'émergence du variant omicron en Afrique du Sud, *Malso et al.* ont comparé les premières données aux précédentes vagues. D'après leurs constatations et en comparaison à la précédente 3ème vague liée au variant Delta qui avait particulièrement touché leur région, le variant Omicron semblait toucher une population plus jeune (âge moyen de 36 ans vs 59 ans), avec une présentation respiratoire moins fréquente (31.6 % de dyspnée vs 91.2 %) conduisant moins souvent à une hospitalisation et notamment en soins intensifs (41.3% d'hospitalisation avec Omicron vs 69 % avec Delta, 18. 5% en soins intensifs vs 29.9 %), ou au recours à l'oxygénothérapie voire à la ventilation mécanique (respectivement 17.6 % vs 47 % et 1.6 % vs 12.4 %). La mortalité elle-même était 10 fois moins importante (2.7 % vs 29.1 %) (85).

Une étude comparable a été menée sur 13 services d'urgences de Paris comprenant les caractéristiques et évolutions de 1 716 patients chez qui le variant du SARS-CoV-2 a été identifié : 818 Delta et 898 Omicron. Dans leur étude, *Bouzid et al.* ont montré que les patients atteints par le variant Omicron étaient plus jeunes (54 ans en moyenne vs 62 ans), étaient plus souvent vaccinés (65.3 % vs 39 %) et présentaient moins souvent une présentation clinique à type de dyspnée (26.2 % vs 49.8 %) comparé à ceux atteints par le variant Delta. Par ailleurs, là encore, les patients infectés par le variant Omicron recevaient deux fois moins d'oxygénothérapie (23.5 % vs 52.4 %) et étaient plus rarement hospitalisés en unité de soins continus (4.5 % vs 18.3 %) ou sous ventilation mécanique (1.9 % vs 6.8 %). Sur cette population, la mortalité aussi était 2 fois moins importante (4 % vs 9.5 %) (86). Dans ce contexte d'évolution de la prise en charge et de l'évolution de la pathologie elle-même, tant dans les caractéristiques de la population atteinte que dans son évolution, la réévaluation du ratio PLR, qui reste un marqueur intéressant sur la base de la physiopathologie, pourrait avoir un intérêt.

SCORES DE GRAVITÉ MULTI VARIABLE

Avec l'évolution du virus et le risque de survenue de vagues épidémiques successives, la vigilance ainsi que l'identification précoce des patients susceptibles de développer des formes graves de la COVID-19, notamment dès l'admission au SAU, reste un point clé afin mieux adapter les ressources de soins de santé dont on dispose. Même si le marqueur que nous avons étudié ne nous a pas permis de nous armer face à cette problématique, d'autres auteurs se sont intéressés à des modèles de prédiction multi variables qui sont à l'heure actuelle de plus en plus utilisés en médecine.

Récemment, *Wynants et al.* ont fait un état de la littérature afin d'évaluer la validité et l'utilité des modèles de prédiction proposés pour la COVID-19 (87). 232 modèles de prédiction ont été décrits, parmi lesquels 118 pour prédire le diagnostic positif de la maladie (dont près des 2/3 basés sur de l'imagerie médicale), 107 modèles pronostiques pour prédire en outre la mortalité ou l'évolution vers une forme grave et 7 modèles pour identifier les patients à risque dans la population générale. Les données les plus fréquemment utilisées pour établir les scores pronostics étaient : l'âge, le nombre de comorbidités, les paramètres vitaux, les anomalies à l'imagerie thoracique, le sexe, le nombre de lymphocytes et la protéine C réactive. Malgré ce nombre important d'outils pour optimiser la prise en charge de ces patients dans des hôpitaux parfois en manque de lit, seuls 2 scores, un diagnostic et un pronostic (le score 4C), semblaient de meilleure qualité alors qu'un certain nombre de score, de part de nombreux biais, semblaient surestimer leurs performances ou n'étaient au final pas représentatifs de la population-cible (87).

Le Coronavirus Clinical Characterisation Consortium Mortality Score (score 4C) développé par *Knight et al.* est un score clinico-biologique prédictif de la mortalité intra-hospitalière développé sur la base d'une étude incluant 35 463 patients et validé par une cohorte 22 361 patients. Il est calculé grâce à 8 variables facilement disponibles à l'admission des patients : l'âge, le sexe, le nombre de comorbidités, la fréquence respiratoire, la saturation en oxygène périphérique (SpO2), le niveau de conscience (évalué par le score de Glasgow), l'urémie et la CRP. Le score est coté de 0 à 21 points permettant de classer les patients en 4 groupes de risque : faible risque (score de 0-3 points avec un taux de mortalité de 1.2 %), risque intermédiaire (score : 4-8; 9.9 %), haut risque (score : 9-14; 31.4

%) et très haut risque (score : 15-21; 61.5 %). Le groupe de faible risque ayant une sensibilité de 99.7 % et une valeur prédictive négative de 98.8 %. Ce score a montré un bon niveau de discrimination de mortalité avec une AUC-ROC de 0,79 (IC 95 % : 078.-079), surpassant des scores déjà existants et largement utilisés à défaut de score dédié tel que le CRB65 - et scores dérivés - AUC = 0.683 (IC 95 % : (0.676 to 0.691)) ou le qSOFA AUC = 0.622 (IC 95 % : (0.615 to 0.630)), bien que le Score de Mortalité 4C utilise en partie les mêmes items (88). Ce score a également été validé de manière externe par d'autres groupes d'étude notamment par l'équipe *Gordon et al.* et le réseau RECOVER (REgistry of suspected COVID-19 in EmeRgency care) incluant 6 802 patients à travers 99 SAU des Etats Unis qui retrouvent des résultats comparables : AUC-ROC: 0.786 (IC 95 % : (0.773- 0.799)). Ils suggèrent cependant de ne pas inclure la CRP dans le calcul du score, celle-ci étant une donnée manquante dans 39 % de leurs dossiers (89).

Même si ce score est à proprement parler un score prédictif de la mortalité et non de gravité, il a l'avantage d'être obtenu par des données facilement accessibles et des paramètres biologiques de routine et est donc accessible à la pratique des services d'accueil et d'urgence et permet d'aider les praticiens à anticiper l'évolution de la maladie, les décès étant majoritairement secondaires aux formes graves.

Dans leur étude incluant 1 590 patient, *Liang et al.* ont développé un autre score radio-clinico-biologique, le COVID-GRAM Critical Illness Risk Score dont un calculateur est disponible en libre usage sur internet, prédictif d'une infection critique définie par une admission en soins intensifs, par le recours à une ventilation invasive ou par le décès du patients. Sur 72 variables étudiées, 19 semblaient être associées à la gravité de la maladie et 10 se sont avérées être des variables prédictives indépendantes de la gravité sur l'analyse multivariée. Ces 10 variables qui composent ce score sont la présence anomalie pulmonaire à la radiologie, l'âge, la présence d'une hémoptysie, d'une dyspnée, d'un trouble de la conscience, le nombre de comorbidité, un antécédent de cancer, le NLR, le taux de LDH et de bilirubin. Il permet de classer les patients en 3 groupes de risques avec une AUC de 0.88 (IC 95 % : 0.85-0.91) : faible risque avec 0.7 % de risque de développer une infection critique, risque moyen (7.3 %) et haut risque (59.3 %). On notera cependant que ce score a été développé à partir d'un effectif de patients plus réduit comparé au score 4C, qu'il nécessite en outre la réalisation

d'une imagerie thoracique. Par ailleurs, les caractéristiques démographiques des patients étudiés s'éloignent des nôtres notamment sur l'âge avec un âge moyen de 48.9 ans et le nombre de comorbidités : seulement 25.1 % des patients avaient au moins une comorbidité (90). Cette dernière problématique a été soulevée par *Moreno-Perez et al.* qui ne peuvent complètement valider ce score sur une population européenne (91).

LIMITES ET PERSPECTIVES :

Tous les éléments développés précédemment permettent de mettre en perspective notre étude et de mieux en comprendre les limites et perspectives.

Notre étude avait pour objectif premier d'évaluer la valeur pronostique du PLR chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 à un instant T de leur prise en charge : l'admission aux urgences et donc au début de leur prise en charge hospitalière. L'étude de la cinétique du PLR, notamment son évolution au cours de l'hospitalisation, semble être un axe de recherche intéressant et pourrait fournir des arguments supplémentaires pour prédire l'évolution de la maladie chez ces patients. Par ailleurs, il faudra également prendre en compte l'évolution de la maladie et de sa prise en charge. L'émergence de nouveaux VOC ayant des caractéristiques épidémiologiques inédites comme le large usage de corticoïdes et d'anticoagulants ou encore la vaccination contre le SARS-CoV-2 sont autant de paramètres nouveaux, comparés à la base de données de patients que nous avons étudiée, qui ont un impact potentiel sur la numération sanguine et qui devrait faire réévaluer l'usage du PLR. Enfin, à l'heure où les modèles d'approche multivariable sont de plus en plus utilisés en médecine, l'intégration du PLR dans un score composite, comme c'est le cas pour le NRL, pourrait être une autre manière d'utiliser ce marqueur qui a toute sa place dans l'évaluation de la COVID-19.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Malgré les mécanismes physiopathologiques sous-tendus par l'infection à SARS-CoV-2 qui font du PLR un marqueur tout dédié, il n'apparaît pas comme un marqueur pour prédire la gravité de la maladie dans la population étudiée. Cependant, un PLR élevé semble associé à une surmortalité et, dans un contexte d'évolution de la maladie et de sa prise en charge, d'autres études sont nécessaires pour le confirmer.

ANNEXE 1 : Permis d'imprimer

Conclusion de la thèse en médecine, présentée sous forme d'article médical, par Monsieur SIMON Paul (Vannes, Marie) né le 05 janvier 1993 à Marolles (47200).

Titre de l'article :

Ratio plaquette-sur-lymphocyte, marqueur prédictif de sévérité et mortalité chez les patients admis aux urgences avec une infection à SARS-CoV-2: une étude multicentrique rétrospective.

Conclusion :

Malgré les mécanismes physiopathologiques sous-tendus par l'infection à SARS-CoV-2 (syndrome respiratoire - syndrome coronavirus 2) qui font du ratio plaquette-sur-lymphocyte (PLR) un marqueur tout dédié, il n'apparaît pas comme un marqueur pour prédire la gravité de la maladie dans la population étudiée. Cependant, un PLR élevé semble associé à une surmortalité et, dans un contexte d'évolution de la maladie et de sa prise en charge, d'autres études sont nécessaires pour le confirmer.

NU

Strebourg, le 23 juillet 2022

Le président du jury de thèse

Professeur *P. Bilbault*

VU et approuvé

Strebourg, le 16 août 2022

Le Doyen de la Faculté de

Médecine, Maîtrise et Sciences de la Santé

Professeur Jean SMILLIA

P. Bilbault
 Professeur P. BILBAULT
 Chef de Pôle et Responsable de Service
 Soins Intensifs, Procédés SOIC
 Médecine Interne et Réanimation
 HOPITAL DE HAUTE-PYRENE
 Avenue de la - 67004 STREBOURG Cedex
 Tél. : 03 88 12 81 72 - Fax : 03 88 12 84 88

ANNEXE 2 : Certificat de publication de l'article

ANNEXE 3 : Article original



Article

Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) Is Not a Predicting Marker of Severity but of Mortality in COVID-19 Patients Admitted to the Emergency Department: A Retrospective Multicenter Study

Paul Simon ^{1,2}, Pierrick Le Borgne ^{1,3} , François Lefebvre ⁴, Lauriane Cipolat ⁵, Aline Remillon ⁵, Camille Dib ⁵, Mathieu Hoffmann ⁵, Idalie Gardeur ⁵, Jonathan Sabah ⁶, Sabrina Kepka ¹, Pascal Bilbault ^{1,2,3} , Charles-Eric Lavoignet ⁷ and Laure Abensur Vuillaume ^{5,*} on behalf of the CREMS Network (Clinical Research in Emergency Medicine and Sepsis)

¹ Emergency Department, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

² Medicine Faculty, Strasbourg University, 67000 Strasbourg, France

³ INSERM (French National Institute of Health and Medical Research), UMR 1260, Regenerative NanoMedicine (RNM), Fédération de Médecine Translationnelle (FMTS), 67000 Strasbourg, France

⁴ Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

⁵ Emergency Department, Regional Hospital of Metz-Thionville, 57000 Metz, France

⁶ Department of Gynecologic Surgery, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France

⁷ Emergency Department, Hôpital Nord Franche Comté, 90400 Trévenans, France

* Correspondence: l.abensurvuillaume@chr-metz-thionville.fr



Citation: Simon, P.; Le Borgne, P.; Lefebvre, F.; Cipolat, L.; Remillon, A.; Dib, C.; Hoffmann, M.; Gardeur, I.; Sabah, J.; Kepka, S.; et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) Is Not a Predicting Marker of Severity but of Mortality in COVID-19 Patients Admitted to the Emergency Department: A Retrospective Multicenter Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 4903. <https://doi.org/10.3390/jcm11164903>

Academic Editor: Alessandra D'Abramo

Received: 30 July 2022

Accepted: 19 August 2022

Published: 21 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: (1) Introduction: In the present study, we investigate the prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) as a marker of severity and mortality in COVID-19 infection. (2) Methods: Between 1 March and 30 April 2020, we conducted a multicenter, retrospective cohort study of patients with moderate to severe coronavirus 19 (COVID-19), all of whom were hospitalized after being admitted to the emergency department (ED). (3) Results: A total of 1035 patients were included in our study. Neither lymphocytes, platelets or PLR were associated with disease severity. Lymphocyte count was significantly lower and PLR values were significantly higher in the group of patients who died, and both were associated with mortality in the univariate analysis (OR: 0.524, 95% CI: (0.336–0.815), $p = 0.004$) and (OR: 1.001, 95% CI: (1.000–1.001), $p = 0.042$), respectively. However, the only biological parameter significantly associated with mortality in the multivariate analysis was platelet count (OR: 0.996, 95% CI: (0.996–1.000), $p = 0.027$). The best PLR value for predicting mortality in COVID-19 was 356.6 (OR: 3.793, 95% CI: (1.946–7.394), $p < 0.001$). (4) Conclusion: A high PLR value is however associated with excess mortality.

Keywords: PLR; platelet-to-lymphocyte ratio; severity; mortality; COVID-19

1. Introduction

It has been over two years that the world has been facing an unprecedented health crisis that is straining health systems. Since the first cases were identified in December 2019 in Wuhan, China [1], this pandemic caused by a new virus of the coronavirus family called SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [2] has caused more than 6 million deaths for more than 500 million cases worldwide [3]. In France, after five waves, taking account that the first one particularly affected the Grand-East region from which our database originates, there have been over 146,000 deaths for more than 28 million cases [4]. COVID-19 (Coronavirus Disease 2019), the disease caused by this virus [2], is known mainly in its severe forms to be responsible for multi-organ failure and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Pulmonary lesions are partly mediated by a dysregulation of the immune system leading to a “cytokine storm”, as evidenced by excessive secretion of pro-inflammatory cytokines, notably, GM-CSF, IL-6 and TNF- α [5].

It has been observed that routine laboratory tests were affected by COVID-19 with variable frequencies, such as depending on the series, 5–41.7% thrombocytopenia or up to 83% lymphopenia observed in infected patients [6,7]. Numerous studies have therefore focused on the correlation between these biological abnormalities, especially biomarkers reflecting inflammation, and the development of severe COVID-19. In addition to being associated with the development of ARDS, some biological abnormalities are also correlated with increased mortality from SARS-CoV-2: in a meta-analysis including 21 studies and finding similar results to other papers [7–10], Brandon et al. showed that significantly lower lymphocyte and platelet counts are associated with patient death compared to surviving patients, as well as increased ALT, creatinine, LDH, PT and ferritin [11]. In addition, other studies have looked more specifically at lymphopenia. Qin et al. showed in their study a significant decrease in the total number of B, T and NK cells, this decrease being even more pronounced in severe cases. T cells were shown to be more affected and they noticed a significant decrease in the regulatory T-cells subpopulation (CD3+, CD4+, CD25+, CD127low+) (9). Wang et al. obtained similar results, also finding a significant decrease in the subpopulations of CD4+ and CD8+ T cells. Here, again, the decline was even greater in severe forms, with the exception of LNK [12].

However, these biological parameters remain relatively nonspecific and the use of a combined marker, such as the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), could provide an additional argument to better discriminate patients at risk of developing a severe SARS-CoV-2 infection. Indeed, the PLR seems to reflect changes in platelet and lymphocyte levels related to inflammation and a pro-thrombotic state [13], which seems to be the lesioning mechanism of SARS-CoV-2. This new biomarker, which reflects inflammatory processes, is also being studied in several other types of pathologies where it provides prognostic elements or activity monitoring. In oncology, in a meta-analysis, Templeton et al. showed that a higher PLR, particularly a PLR > 185, was associated with poorer overall survival, with a pooled HR of 1.70 (95% CI, 1.47–1.95; $p < 0.001$) [14]. In a review, Gasparyan et al. summarized the research on PLR in rheumatic diseases and concluded that it can help in the diagnosis and evaluation of the activity and severity of those diseases [15]. In cardiovascular disease, Akboga et al. showed that PLR was an independent predictor of severe coronary artery disease (OR 1.043 [1.036–1.049], $p < 0.001$) and determined that an PLR > 109.5 had a sensitivity of 70%, specificity of 58% for predicting the presence of severe coronary atherosclerosis (AUC: 0.708, 95% CI: (0.68–0.73), $p < 0.001$) [16]. Meng et al. observed that in an acute non-ST-segment elevation myocardial infarction, a PLR ≥ 195.8 was significantly associated with increased 28-day mortality (HR 1.54; 95% CI: (1.09–2.18); $p = 0.013$) [17].

This study aims to assess the prognostic value of PLR in the severity and mortality of patients infected with SARS-CoV-2 on admission to the emergency department (ED).

2. Materials and Methods

2.1. Study Population and Settings

We conducted a multicentric retrospective study in six EDs in the North-East region of France. We led our study in two university hospitals (CHRU of Strasbourg in Strasbourg and CHU of Reims in Reims, France) and four general hospitals (Colmar Hospital in Colmar, Nord Franche-Comté Hospital in Belfort, Metz-Thionville Hospital in Metz and Thionville and Haguenau Hospital in Haguenau, France). These hospital centers, along with the entire Greater-East region of France, were one of the outbreak's epicenters in Europe during the first wave.

We included all adult patients hospitalized for COVID-19 after being admitted to the ED between 1 March and 30 April 2020. All patients included in our study had a laboratory-confirmed diagnosis of COVID-19 by RT-PCR on nasopharyngeal swab (on admission). Exclusion criteria were patients who had a non-confirmed diagnosis, or those who have received outpatient care, and those who had received palliative therapy or limitation of therapeutic effort upon admission to the ED. The exclusion criteria were also patients

with a medical background or treatment modifying their blood count and, therefore, their circulating lymphocyte or platelet counts (e.g., chemotherapy, immunosuppressive therapy, long- and short-term corticosteroid therapies, pre-admission antibiotic therapy, active cancer or hematological malignancies).

2.2. Data Collection

We retrospectively collected epidemiological, clinical and biochemical data from the patients' electronic medical records, and standardized results in a report file. We recorded symptom onset data along with the patient's current treatment and medical background (including cardiovascular disease, diabetes, pre-existing renal failure, cancer and hematological diseases). The primary endpoint was the prognostic value of PLR on COVID-19 mortality upon ED admission. The secondary endpoint was its prognostic value on COVID-19 severity upon ED admission. The severity of COVID-19 disease was defined by patient admission into the ICU (intensive care unit), which, during the first wave of the pandemic, was mainly associated with invasive mechanical ventilation indication. Moderate disease was defined by patient admission to conventional hospitalization units and, in fine, the requirement for simple or high-flow oxygen therapy. Ambulatory patients were excluded. Obesity was defined by a body mass index superior to 30 kg/m². Standard biological parameters were collected, such as levels of creatinine, CRP, platelet count, total leukocytes and lymphocytes. Lastly, we calculated PLR values at ED admission, the ratio of platelets to circulating lymphocytes. All collected data are summarized in the Tables and Results sections.

2.3. Ethics

This study was approved by the local ethics committee of the University of Strasbourg in France (reference CE: 2020–39), which, in accordance with the French legislation, waived the need for informed consent of patients whose data were entirely retrospectively studied.

2.4. Statistical Analysis

The statistical analyses included a descriptive and an analytical section. We performed the descriptive analysis of the qualitative variables by providing the frequency of each value. We compared them in a univariate analysis by using chi-squared or Fisher's tests in case the expected values in any of the cells of a contingency table was below 5. We performed the descriptive analysis of the continuous variables by providing median, and first and third quartiles of each value. We compared them in an univariate analysis by using a non-parametric Mann–Whitney test or, in case the variables followed a normal distribution by using a Welsh's test. Using statistically significant results obtained from univariate analyses and clinically relevant variables, a multivariate logistic model was performed to assess disease severity, then the in-hospital mortality. A backward stepwise method was performed. Receiver operating characteristic (ROC) curves were constructed and the best cut-off value of PLR discriminating severe from moderate patients, and patients who died during their stay from those who survived were determined by using the Yunden's index. *p*-values < 0.05 were considered significant and the confidence interval (CI) was 95%. Analyses were performed with the R software in version 4.0.2 (R Core Team 2020. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), as well as with all the software packages required to conduct the analysis.

3. Results

3.1. Characteristics of the Study Population

During the study period, a total of 49,326 patients were admitted to the EDs of all six hospitals. Of these patients, 4470 had a laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection, 1685 received ambulatory care, 1750 met the exclusion criteria and, in fine, 1035 patients were included in our study (flowchart: Figure 1).

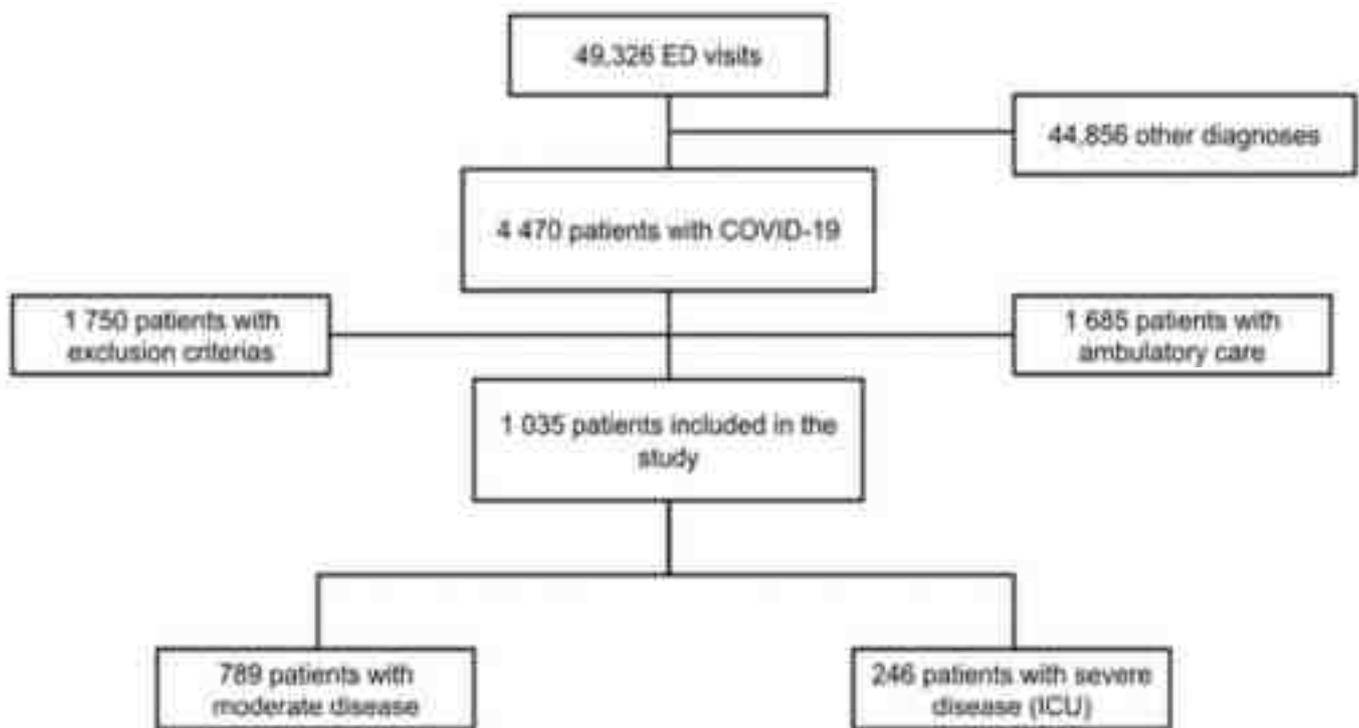


Figure 1. Flowchart of the study. Legend: ED: emergency department, ICU: intensive care unit, COVID-19: coronavirus disease.

Our cohort had a median age of 69 (58.0–79.0) years and was predominately male (58.8%). Regarding the comorbidities, 1/3 of our study population was obese (36.9%) and had coronary heart disease (34.5%), over 1/2 of the patients (56.7%) had hypertension, over 1/4 of them (26.6%) had a history of diabetes and 23.2% of them presented chronic kidney disease. Only 5.4% had chronic obstructive lung disease. At admission, even if the median lymphocyte count was significantly lower in the group presenting severe COVID-19 compared to that with moderate COVID-19 (0.780, 95% CI: (0.590–1.122)) vs. 0.900, 95% CI: (0.640–1.220), $p = 0.003$), we did not find a significant difference between these two groups for platelet count and PLR. The main clinical and biochemical patient characteristics are summarized in Table 1.

Table 1. General characteristics, comorbidities and laboratory findings of study population with moderate and severe COVID-19.

	All Patients (n = 1035)	Moderate COVID-19 (n = 789)	Severe COVID-19 (n = 246)	<i>p</i>	
Characteristics					
Age (years)	69.0 (58.0–79.0)	70.0 (58.0–81.0)	66.0 (57.3–72.0)	<0.001 *	
Gender male	609 (58.8)	433 (54.9)	176 (71.5)	<0.001 *	
Current smoker	46 (4.4)	34 (4.3)	12 (4.9)	0.706	
Comorbidities					
Hypertension	587 (56.7)	453 (57.4)	134 (54.5)	0.416	
Diabetes	275 (26.6)	202 (25.6)	73 (29.7)	0.207	
Obesity	BMI (kg/m ²) (30, 40)	253 (33.2)	172 (31.2)	81 (38.6)	0.056
	BMI (kg/m ²) ≥ 40	28 (3.7)	21 (3.8)	7 (3.3)	0.966

Table 1. Cont.

	All Patients (n = 1035)	Moderate COVID-19 (n = 789)	Severe COVID-19 (n = 246)	<i>p</i>
COPD	56 (5.4)	44 (5.6)	12 (4.9)	0.672
Chronic kidney disease	237 (23.2)	199 (25.5)	38 (15.8)	0.002 *
Coronary heart disease	357 (34.5)	291 (36.9)	66 (26.8)	0.004 *
Laboratory findings				
Lymphocyte count, ×10 ⁹ per L	0.870 (0.630–1.200)	0.900 (0.640–1.220)	0.780. (0.590–1.122)	0.003 *
Platelet count, ×10 ⁹ per L	194.5 (152.0–248.0)	196.0 (154.0–247.0)	192.0 (144.0–253.0)	0.518
PLR	223.3 (156.5–329.0)	219.9 (154.7–320.5)	238.5 (162.4–357.7)	0.061
Outcomes				
Mortality	139 (13.6)	82 (10.4)	57 (24.1)	<0.001 *
Length of hospital stay (days)	10.0 (7.0–17.3)	8.0 (6.0–12.0)	24.0 (17.0–38.0)	<0.001 *

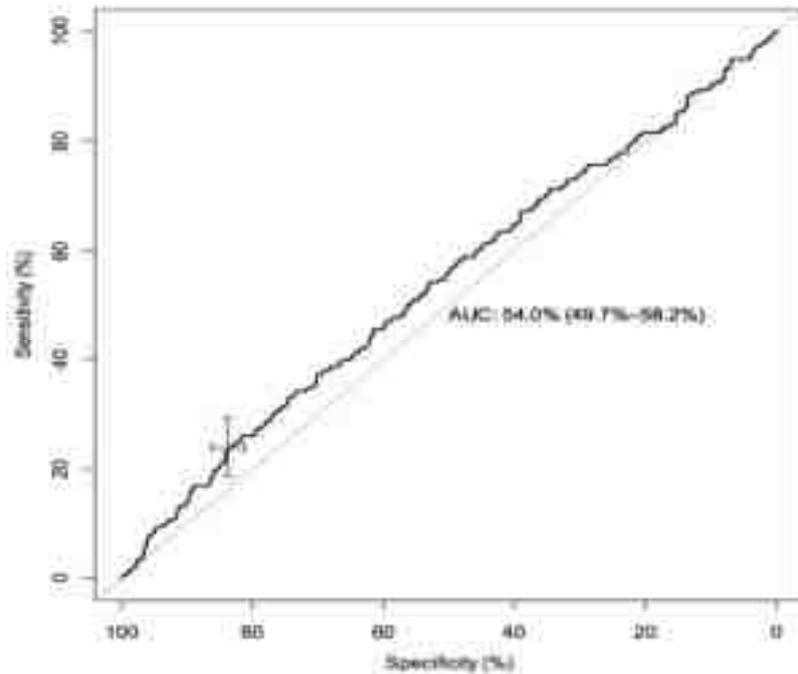
Data are all expressed in median (Q1–Q3) or *n* (%) where *n* is the total number of patients with available data. * *p* < 0.05. Legend: BMI: body mass index, COPD: chronic obstructive pulmonary disease, PLR: platelet-to-lymphocyte ratio.

We performed the analysis to observe if there was any interest in carrying on our study and if there was a difference in PLR between living and dead patients. The median PLR was significantly higher in the group of patients who died compared to those who survived (242.3, 95% CI: (164.6–385.7) vs. 221.4, 95% CI: (154.7–319.4), *p* = 0.043)); Table 2.

Table 2. General characteristics, comorbidities and laboratory findings of the study population, surviving and dying from COVID-19.

	All Patients (n = 1035)	Survivor (n = 884)	Non Survivor (n = 139)	<i>p</i>	
Characteristics					
Age (years)	69.0 (58.0–79.0)	67.0 (56.0–77.0)	78.0 (70.0–86.0)	<0.001 *	
Gender male	609 (58.8)	517 (58.5)	85 (61.2)	0.553	
Current smoker	46 (4.4)	42 (4.8)	4 (2.9)	0.322	
Comorbidities					
Hypertension	587 (56.7)	477 (54.0)	103 (74.1)	<0.001 *	
Diabetes	275 (26.6)	227 (25.7)	42 (30.2)	0.259	
Obesity	BMI (30, 40)	253 (33.2)	222 (33.1)	30 (34.9)	0.889
	BMI ≥ 40	28 (3.7)	27 (4.0)	1 (1.2)	0.191
COPD	56 (5.4)	38 (4.3)	18 (13.0)	<0.001 *	
Chronic kidney disease	237 (23.2)	189 (21.6)	47 (35.3)	<0.001 *	
Coronary heart disease	357 (34.5)	283 (32.1)	72 (51.8)	<0.001 *	
Laboratory findings					
Lymphocyte count, ×10 ⁹ per L	0.870 (0.630–1.200)	0.890 (0.650–1.220)	0.720 (0.500–1.000)	<0.001 *	
Platelet count, ×10 ⁹ per L	194.5 (152.0–248.0)	196.0 (153.3–248.0)	181.0 (138.3–246.0)	0.031 *	
PLR	223.3 (156.5–329.0)	221.4 (154.7–319.4)	242.3 (164.6–385.7)	0.043 *	

(respectively, $p = 0.004$ and $p = 0.042$). However, the only biochemical parameter significantly associated with mortality in multivariate analysis was the platelet count (OR: 0.996, 95% CI: (0.996–1.000), $p = 0.027$). These results are summarized in Table 4.



To Predict COVID-19 Severity	AUC	Cut-Off	Sensitivity	Specificity	Multivariate Analysis with Cut-Off	
					OR (95% CI)	<i>p</i>
PLR	54.0 (49.7–58.2)	369.7	0.24 (0.19–0.30)	0.84 (0.81–0.86)	1.884 (1.130–3.140)	0.015 *

Legend—AUC: area under curve; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; OR: odds ratio; CI: confidence interval, * $p < 0.005$.

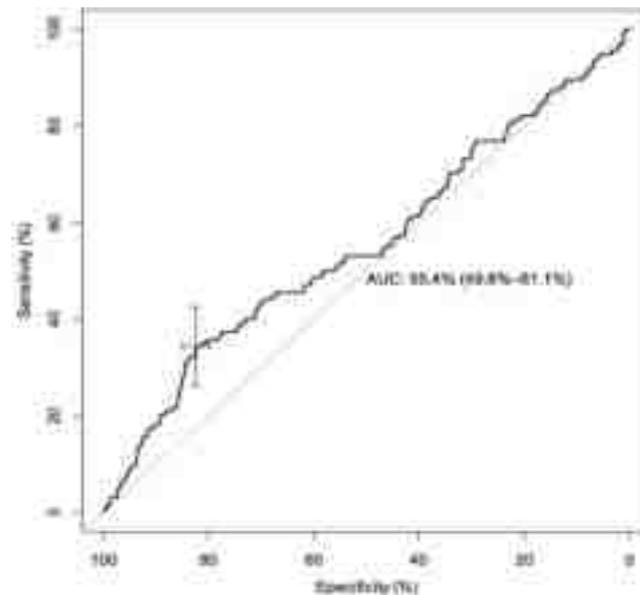
Figure 2. Receiver operating characteristics (ROC) curve for PLR as a predictive factor of severe COVID-19.

Table 4. Univariate and multivariate analyses for risk factors for COVID-19 mortality.

	All Patients	Survivor	Non Survivor	Univariate Analysis		Multivariate Analysis	
				OR (95% CI)	<i>p</i>	OR (95% CI)	<i>p</i>
Lymphocyte count, 10^9 per L	0.870 (0.630–1.200)	0.890 (0.650–1.220)	0.720 (0.500–1.000)	0.524 (0.336–0.815)	0.004 *	0.756 (0.393–1.456)	0.403
Platelet count, $\times 10^9$ per L	194.5 (152.0–248.0)	196.0 (153.3–248.0)	181.0 (138.3–246.0)	0.998 (0.995–1.000)	0.078	0.996 (0.992–1.000)	0.027 *
PLR	223.3 (156.5–329.0)	221.4 (154.7–319.4)	242.3 (164.6–385.7)	1.001 (1.000–1.001)	0.042 *	1.000 (0.999–1.002)	0.444

Data are all expressed in median (Q1–Q3) or n (%) where n is the total number of patients with available data. * $p < 0.05$. Legend: OR: odds ratio, CI: confidence interval, PLR: platelet-to-lymphocyte ratio.

We created receiver operating characteristics (ROC) curves to predict the risk of disease mortality. Regarding the PLR at admission, the area under the curve (AUC) was 0.55 (95% CI: (0.498–0.611)). The best cut-off for predicting the risk of infection severity was 356.6: it yielded a sensibility of 34.3% (95% CI: (26.3–43.0)) and a specificity of 82.4% (95% CI: (79.7–84.9)). In the multivariate analysis, if the PLR was greater than 356.6, the OR was valued at 3.793 (95% CI: (1.946–7.394), $p < 0.001$) (Figure 3).



To Predict COVID-19 Severity	AUC	Cut-Off	Sensitivity	Specificity	Multivariate Analysis with Cut-Off	
					OR (95% CI)	<i>p</i>
PLR	55.4 (49.8–61.1)	356.6	0.3433 (0.26–0.43)	0.8243 (0.80–0.85)	3.793 (1.946–7.394)	<0.001 *

Legend—AUC: area under curve; PLR: platelet-to-lymphocyte ratio; OR: odds ratio; CI: confidence interval, * *p* < 0.005.

Figure 3. Receiver operating characteristics (ROC) curve for PLR as a predictive factor of COVID-19 mortality.

4. Discussion

The aim of our study was to investigate the prognostic value of the PLR in a cohort of SARS-CoV-2-infected patients from their admission to the ED. We selected our patients as carefully as possible to limit confounding factors that could have altered the CBC. Our study did not show significant results to recognize PLR as an efficient marker to discriminate among hospitalized patients, those likely to develop a severe form and requiring ICU management. Furthermore, in the univariate analysis, the PLR was significantly higher in patients who died compared to those who survived, although this association was not observed in the multivariate analysis.

The results of the studies investigating PLR in COVID-19 remain heterogeneous. Some studies seem to indicate that the PLR would be an efficient predictive marker of the severity and mortality of COVID-19, which slightly differs according to our results. In addition to the limited number of subjects, which may be responsible for the lack of power presented in these studies and explain the difference of results, it is important to notice that the inclusion criteria were also different in other studies. Indeed, some authors used a control group of COVID-19-negative patients as a comparison [18,19]. Others, including a majority of the studies from China, had inclusion criteria that referred to the criteria met from the General Office of the National Health Commission of China [20] and classified patients into two subgroups: “mild” and “common”, which, in our study, met the exclusion criteria [21–23]. Finally, the PLR was higher and appeared to be a valuable marker to discriminate non-infected patients from infected patients, such as patients with pauci-symptomatic forms of the disease from patients meeting the hospitalization criteria. However, the PLR did not make it possible to discriminate between moderate and severe forms requiring intensive care management. Wang R et al., in a study with a patient selection similar to ours, were one of the few researchers to obtain results for the PLR that were similar to our study. The

PLR was significantly higher in the non-surviving group compared to the surviving group (237.32, CI 95%: (160.15–400.96) vs. 173.29, CI 95%: (132.35–252.22), $p < 0.001$), and in the univariate analysis there was an association between a high PLR and mortality (OR: 1.004, CI 95%: (1.002–1.05), $p < 0.001$), which they did not observe in the multivariate analysis (OR: 1.003, CI 95%: (0.999–1.007), $p = 0.154$) [24].

Another particularity of our study was its exclusion criteria. Indeed, we decided to exclude patients with comorbidities or treatments that could alter the CBC and modify the PLR. However, there were some situations where the PLR was often increased, with a negative correlation with the underlying disease, and which had a poor prognosis in the case of SARS-CoV-2 infection. Solid cancers, for example, have been described as a risk factor for mortality in COVID-19 [10,25] cases and a high PLR was associated with advanced disease and mortality [14,26]. Similarly, we excluded patients who received corticosteroid therapy, which tends to increase the platelet count and to a lesser extent the lymphocyte count [27], and thus increase the PLR. However, corticosteroid therapy is now an integral part of the treatment used for COVID-19 [28].

From a pathophysiological point of view, several causes are put forward to explain lymphopenia and thrombocytopenia. Lymphopenia could be linked to a cell-exhaustion phenomenon, direct viral lymphocyte infection, bone marrow infection, apoptosis of lymphocytes led by inflammation and inhibition of lymphocytes by metabolic dysregulation [29,30]. Thrombocytopenia is essentially linked to platelet consumption, but also to lower levels of production due to bone marrow damage and to an immunological phenomena leading to platelet destruction [31]. However, since those do not appear from the same mechanism, the onset speed of these two biological anomalies differs. Studies have analyzed the evolution of these biological abnormalities during infection. Indeed, there is high variability over time concerning the number of platelets and lymphocytes, particularly during the early onset of the disease [32–35]. This also raises the question of PLR's variability and its interpretation. According to our results, we can also ask ourselves about the utility of this ratio and, more broadly, the contribution of biological ratios that have emerged in recent years, such as the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), the lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) or the systemic immune-inflammation index (SII). In their study, Pierrakos et al. reviewed the emergence of numerous new inflammatory markers and pointed out that the majority were evaluated by less than five studies and even more were evaluated by studies with small numbers, or that these studies answered a specific clinical question rather than addressing their general diagnostic or prognostic properties [36]. A state of play seems to be necessary for these new ratios as biomarkers of inflammation.

Limitations

Firstly, this was a retrospective study, which means that although we added a number of exclusion criteria (including comorbidities that alter blood cell count and therefore the number of circulating lymphocytes and platelets), the data were subject to further confounding factors.

With the aim of keeping away the risk of confounding factors, we excluded patients who were potentially more severe and more frequently hospitalized. Similarly, we did not take into account patients who received ambulatory care. In fact, we probably minimized the effects studied, the same way that we cannot, with our results, discriminate between patients with “mild and common”, “moderate” and “severe” forms.

Finally, our patients were exclusively included in the first wave, which had several implications. Firstly, many patients received non-recommended treatments before their admission to the ED, such as antibiotics—which could modify the CBC and which we excluded—or antimalarials. Secondly, patient management has evolved considerably since the first wave, notably with the widespread use of anticoagulants to prevent thromboembolic events and corticoids, which can alter the CBC. Finally, the disease itself has evolved

with the emergence of new variants, the most recent of which appear to be more contagious but less virulent.

5. Conclusions

Although the PLR is an interesting marker of inflammation, it does not appear to be a good prognostic marker to discriminate the most severe patients infected with SARS-CoV2 admitted to an ED. A high PLR could, however, be associated with excess mortality. Further studies would be needed to confirm this.

Author Contributions: Conceptualization, P.L.B., C.-E.L., L.A.V.; methodology, P.S., L.A.V., F.L.; validation, L.A.V. formal analysis, P.S., L.A.V., F.L.; investigation, P.L.B., L.C., A.R., C.-E.L., L.A.V.; writing—original draft preparation, P.S., L.A.V.; writing—review and editing, All authors; visualization, L.A.V.; supervision, L.A.V. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the institution's (Strasbourg University Hospital, France) Ethics Review Board (reference: CE-2020–39).

Informed Consent Statement: Patient consent was waived, in accordance with the French legislation, who waived the need for informed consent of patients whose data were entirely retrospectively studied.

Data Availability Statement: All data analyzed as part of the study are included.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

- Zhu, N.; Zhang, D.; Wang, W.; Li, X.; Yang, B.; Song, J.; Zhao, X.; Huang, B.; Shi, W.; Lu, R.; et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 727–733. [CrossRef] [PubMed]
- Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: Classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat. Microbiol.* **2020**, *5*, 536–544. [CrossRef] [PubMed]
- Tableau de Bord COVID-19. Tableau de Bord COVID-19. Available online: <https://dashboard.covid19.data.gouv.fr/vue-d-ensemble?location=FRA> (accessed on 29 July 2022).
- Ritchie, H.; Mathieu, E.; Rodés-Guirao, L.; Appel, C.; Giattino, C.; Ortiz-Ospina, E.; Hasell, J.; Macdonald, B.; Dattani, S.; Roser, M.; et al. Our World Data 5 Mars 2020. Available online: <https://ourworldindata.org/covid-deaths> (accessed on 29 July 2022).
- Hu, B.; Huang, S.; Yin, L. The cytokine storm and COVID-19. *J. Med. Virol.* **2021**, *93*, 250–256. [CrossRef]
- Zhang, Y.; Zeng, X.; Jiao, Y.; Li, Z.; Liu, Q.; Ye, J.; Yang, M. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res.* **2020**, *193*, 110–115. [CrossRef] [PubMed]
- Guan, W.J.; Ni, Z.Y.; Hu, Y.; Liang, W.H.; Ou, C.Q.; He, J.X.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1708–1720. [CrossRef]
- Ruan, Q.; Yang, K.; Wang, W.; Jiang, L.; Song, J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* **2020**, *46*, 846–848. [CrossRef]
- Qin, C.; Zhou, L.; Hu, Z.; Zhang, S.; Yang, S.; Tao, Y.; Xie, C.; Ma, K.; Shang, K.; Wang, W.; et al. Dysregulation of Immune Response in Patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 762–768. [CrossRef]
- Wu, C.; Chen, X.; Cai, Y.; Xia, J.; Zhou, X.; Xu, S.; Huang, H.; Zhang, L.; Zhou, X.; Du, C.; et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern. Med.* **2020**, *180*, 934. [CrossRef]
- Henry, B.M.; de Oliveira, M.H.S.; Benoit, S.; Plebani, M.; Lippi, G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2020**, *58*, 1021–1028. [CrossRef]
- Wang, F.; Nie, J.; Wang, H.; Zhao, Q.; Xiong, Y.; Deng, L.; Song, S.; Ma, Z.; Mo, P.; Zhang, Y. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J. Infect. Dis.* **2020**, *221*, 1762–1769. [CrossRef]
- Gong, P.; Liu, Y.; Gong, Y.; Chen, G.; Zhang, X.; Wang, S.; Zhou, F.; Duan, R.; Chen, W.; Huang, T.; et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J. Neuroinflamm.* **2021**, *18*, 51. [CrossRef]
- Templeton, A.J.; Ace, O.; McNamara, M.G.; Al-Mubarak, M.; Vera-Badillo, F.E.; Hermanns, T.; Šeruga, B.; Ocaña, A.; Tannock, I.F.; Amir, E. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2014**, *23*, 1204–1212. [CrossRef]

15. Gasparyan, A.Y.; Ayvazyan, L.; Mukanova, U.; Yessirkepov, M.; Kitas, G.D. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an In-inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann. Lab. Med.* **2019**, *39*, 345–357. [CrossRef]
16. Akboga, M.K.; Canpolat, U.; Yayla, C.; Ozcan, F.; Ozeke, O.; Topaloglu, S.; Aras, D. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. **2016**, *67*, 89–95. [CrossRef]
17. Meng, Z.; Yang, J.; Wu, J.; Zheng, X.; Zhao, Y.; He, Y. Association between the platelet-lymphocyte ratio and short-term mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* **2021**, *44*, 994–1001. [CrossRef]
18. Sun, S.; Cai, X.; Wang, H.; He, G.; Lin, Y.; Lu, B.; Chen, C.; Pan, Y.; Hu, X. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin. Chim. Acta* **2020**, *507*, 174–180. [CrossRef]
19. Seyit, M.; Avci, E.; Nar, R.; Senol, H.; Yilmaz, A.; Ozen, M.; Oskay, A.; Aybek, H. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* **2021**, *40*, 110–114. [CrossRef]
20. Wei, P.F. Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin. Med. J. (Engl.)* **2020**, *133*, 1087–1095.
21. Wang, H.; Xing, Y.; Yao, X.; Li, Y.; Huang, J.; Tang, J.; Zhu, S.; Zhang, Y.; Xiao, J. Retrospective Study of Clinical Features of COVID-19 in Inpatients and Their Association with Disease Severity. *Med. Sci. Monit.* **2020**, *26*, e927674-1–e927674-9. Available online: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/927674> (accessed on 29 July 2022). [CrossRef]
22. Wang, W.; Zhao, Z.; Liu, X.; Liu, G.; Xie, D.; Xu, Z.; Zhao, J.; Zhang, J. Clinical features and potential risk factors for discerning the critical cases and predicting the outcome of patients with COVID-19. *J. Clin. Lab. Anal.* **2020**, *34*, e23547. Available online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23547> (accessed on 29 July 2022). [CrossRef]
23. Wang, X.; Li, X.; Shang, Y.; Wang, J.; Zhang, X.; Su, D.; Zhao, S.; Wang, Q.; Liu, L.; Li, Y.; et al. Ratios of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte predict all-cause mortality in inpatients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): A retrospective cohort study in a single medical centre. *Epidemiol. Infect.* **2020**, *148*, e211. [CrossRef] [PubMed]
24. Wang, R.; He, M.; Yin, W.; Liao, X.; Wang, B.; Jin, X.; Ma, Y.; Yue, J.; Bai, L.; Liu, D.; et al. The Prognostic Nutritional Index is associated with mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *J. Clin. Lab. Anal.* **2020**, *34*, e23566. Available online: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23566> (accessed on 29 July 2022). [CrossRef] [PubMed]
25. Dessie, Z.G.; Zewotir, T. Mortality-related risk factors of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of 42 studies and 423,117 patients. *BMC Infect. Dis.* **2021**, *21*, 855. [CrossRef]
26. You, J.; Zhu, G.-Q.; Xie, L.; Liu, W.-Y.; Shi, L.; Wang, O.-C.; Huang, Z.-H.; Braddock, M.; Guo, G.-L.; Zheng, M.-H. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget* **2016**, *7*, 25516–25527. [CrossRef]
27. Info Cancer, La Corticothérapie. Available online: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/la-corticotherapie.html/> (accessed on 29 July 2022).
28. Covid-19: Conditions D'utilisation de la Dexaméthasone ou D'autres Corticoïdes de Substitution chez les Patients Hospitalisés. 2020. 34p. Available online: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspa20201019_utideladexetdautcordanlecov.pdf (accessed on 29 July 2022).
29. Fathi, N.; Rezaei, N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol. Int.* **2020**, *44*, 1792–1797. [CrossRef]
30. Tan, L.; Wang, Q.; Zhang, D.; Ding, J.; Huang, Q.; Tang, Y.Q.; Wang, Q.; Miao, H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: A descriptive and predictive study. *Signal Transduct. Target. Ther.* **2020**, *5*, 33. [CrossRef]
31. Barale, C.; Melchionda, E.; Morotti, A.; Russo, I. Prothrombotic Phenotype in COVID-19: Focus on Platelets. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 13638. [CrossRef]
32. Zhang, J.; Cao, Y.; Tan, G.; Dong, X.; Wang, B.; Lin, J.; Yan, Y.Q.; Liu, G.H.; Akdis, M.; Akdis, C.A.; et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy* **2021**, *76*, 533–550. [CrossRef]
33. Liu, J.; Li, S.; Liu, J.; Liang, B.; Wang, X.; Wang, H.; Li, W.; Tong, Q.; Yi, J.; Zhao, L.; et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine* **2020**, *55*, 102763. [CrossRef]
34. Li, Q.; Cao, Y.; Chen, L.; Wu, D.; Yu, J.; Wang, H.; He, W.; Dong, F.; Chen, W.; Chen, W.; et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia* **2020**, *34*, 2163–2172. [CrossRef]
35. Yang, X.; Yang, Q.; Wang, Y.; Wu, Y.; Xu, J.; Yu, Y.; Shang, Y. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* **2020**, *18*, 1469–1472. [CrossRef]
36. Pierrakos, C.; Velissaris, D.; Bisdorff, M.; Marshall, J.C.; Vincent, J.L. Biomarkers of sepsis: Time for a reappraisal. *Crit. Care* **2020**, *24*, 287. [CrossRef]

RÉFÉRENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 20 févr 2020;382(8):727-33.
2. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. avr 2020;5(4):536-44.
3. Hu B, Huang S, Yin L. The cytokine storm and COVID-19. *J Med Virol*. janv 2021;93(1):250-6.
4. Tableau de bord COVID-19. Tableau de bord COVID-19. Disponible en ligne sur : <https://dashboard.covid19.data.gouv.fr/vue-d-ensemble?location=FRA> (cité le 19 mai 2022).
5. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2. Disponible en ligne sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2> (cité le 2 août 2022).
6. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. mai 2020;46(5):846-8.
7. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. févr 2020;395(10223):497-506.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. mars 2020;395(10229):1054-62.
9. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 25 juin 2020;58(7):1021-8.
10. Cours : histologie-et-embryologie-medicales. Disponible en ligne sur : <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie15/site/html/1.html> (cité le 7 mai 2022).
11. Composants sanguins. Hema-Quebec. Disponible en ligne sur : <https://www.hema-quebec.qc.ca/sang/savoir-plus/composants.fr.html;jsessionid=460F67C174FE7C0B190E4BFB1E1359EB> (cité le 7 mai 2022).

12. Les plaquettes sanguines : structure, fonctions, méthodes d'exploration, 31380713.pdf .
Disponible en ligne sur : <http://p9.storage.canalblog.com/99/65/473184/31380713.pdf> (cité le 7 mai 2022).
13. Hemogram.pdf. Disponible en ligne sur :
<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/Hemogram.pdf> (cité le 7 mai 2022).
14. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation: Platelets and the innate immune system. *J Thromb Haemost.* juin 2011;9(6):1097-107.
15. Coppinger JA, Cagney G, Toomey S, Kislinger T, Belton O, McRedmond JP, et al. Characterization of the proteins released from activated platelets leads to localization of novel platelet proteins in human atherosclerotic lesions. *Blood.* 15 mars 2004;103(6):2096-104.
16. Torre D, Pugliese A. Platelets and HIV-1 Infection: Old and New Aspects. *Curr HIV Res.* 1 sept 2008;6(5):411-8.
17. Zhang Y, Zeng X, Jiao Y, Li Z, Liu Q, Ye J, et al. Mechanisms involved in the development of thrombocytopenia in patients with COVID-19. *Thromb Res.* sept 2020;193:110-5.
18. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* juin 2020;95(6). Disponible en ligne sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.25774> (cité le 19 juillet 2022).
19. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* juill 2020;506:145-8.
20. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets.* 18 mai 2020;31(4):490-6.
21. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* juin 2020;18(6):1469-72.
22. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* mai 2020;18(5):1094-9.
23. Tankere P, Cottenet J, Tubert-Bitter P, Mariet AS, Beltramo G, Cadranel J, et al. Impact of COVID-19 and lockdowns on pulmonary embolism in hospitalized patients in France: a nationwide study. *Respir Res.* déc 2021;22(1):298.

24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* avr 2020;18(4):844-7.
25. Laboratoire d'Hématologie Cellulaire du CHU d'Angers. Disponible en ligne sur : <https://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/leucocytes-et-leur-pathologie/96-physiologie-des-lymphocytes-b-t-et-nk> (cité le 19 juillet 2022).
26. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol.* mai 2008;9(5):503-10.
27. Robbins SH, Bessou G, Cornillon A, Zucchini N, Rupp B, Ruzsics Z, et al. Natural Killer Cells Promote Early CD8 T Cell Responses against Cytomegalovirus. Sugden B, éditeur. *PLoS Pathog.* 24 août 2007;3(8):e123.
28. Gulzar N, Copeland K. CD8+ T-Cells: Function and Response to HIV Infection. *Curr HIV Res.* 1 janv 2004;2(1):23-37.
29. Hufford MM, Kim TS, Sun J, Braciale TJ. The Effector T Cell Response to Influenza Infection. In: Oldstone MBA, Compans RW, éditeurs. *Influenza Pathogenesis and Control - Volume II.* Cham: Springer International Publishing; 2014. p. 423-55. (Current Topics in Microbiology and Immunology; vol. 386). Disponible en ligne sur : http://link.springer.com/10.1007/82_2014_397 (cité le 15 juillet 2022).
30. Schmidt ME, Varga SM. The CD8 T Cell Response to Respiratory Virus Infections. *Front Immunol.* 9 avr 2018;9:678.
31. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Helper T Cells and Lymphocyte Activation. *Mol Biol Cell 4th Ed.* 2002. Disponible en ligne sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26827/> (cité le 19 juillet 2022).
32. Zhang C, Wang X mei, Li S ran, Twelkmeyer T, Wang W hong, Zhang S yuan, et al. NKG2A is a NK cell exhaustion checkpoint for HCV persistence. *Nat Commun.* déc 2019;10(1):1507.
33. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol.* mai 2020;17(5):533-5.
34. Okoye IS, Houghton M, Tyrrell L, Barakat K, Elahi S. Coinhibitory Receptor Expression and Immune Checkpoint Blockade: Maintaining a Balance in CD8+ T Cell Responses to Chronic Viral Infections and Cancer. *Front Immunol.* 29 sept 2017;8:1215.

35. Hyperlymphocytose - Troubles du sang. Manuels MSD pour le grand public. Disponible en ligne sur [:https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-globules-blancs/hyperlymphocytose](https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-sang/maladies-des-globules-blancs/hyperlymphocytose) (cité le 20 juillet 2022).
36. Guo Z, Zhang Z, Prajapati M, Li Y. Lymphopenia Caused by Virus Infections and the Mechanisms Beyond. *Viruses*. 20 sept 2021;13(9):1876.
37. Wong RSM. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 19 juin 2003;326(7403):1358-62.
38. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA, Al-Rabiah FA, Al-Hajjar S, Al-Barrak A, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. sept 2013;13(9):752-61.
39. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
40. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 1 juill 2020;180(7):934.
41. Gong P, Liu Y, Gong Y, Chen G, Zhang X, Wang S, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and lymphocyte to monocyte ratio with post-thrombolysis early neurological outcomes in patients with acute ischemic stroke. *J Neuroinflammation*. déc 2021;18(1):51.
42. Gasparyan AY, Ayyazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. The Platelet-to-Lymphocyte Ratio as an Inflammatory Marker in Rheumatic Diseases. *Ann Lab Med*. 1 juill 2019;39(4):345-57.
43. You J, Zhu GQ, Xie L, Liu WY, Shi L, Wang OC, et al. Preoperative platelet to lymphocyte ratio is a valuable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer. *Oncotarget*. 3 mai 2016;7(18):25516-27.
44. Templeton AJ, Ace O, McNamara MG, Al-Mubarak M, Vera-Badillo FE, Hermanns T, et al. Prognostic Role of Platelet to Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 juill 2014;23(7):1204-12.

45. Pan L, Du J, Li T, Liao H. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study. *BMJ Open*. mai 2017;7(4):e014451.
46. Sari I, Sunbul M, Mammadov C, Durmus E, Bozbay M, Kivrak T, et al. Relation of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio with coronary artery disease severity in patients undergoing coronary angiography. *Kardiol Pol*. 29 déc 2015;73(12):1310-6.
47. Akboga MK, Canpolat U, Yayla C, Ozcan F, Ozeke O, Topaloglu S, et al. Association of Platelet to Lymphocyte Ratio With Inflammation and Severity of Coronary Atherosclerosis in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. janv 2016;67(1):89-95.
48. Sunbul M, Gerin F, Durmus E, Kivrak T, Sari I, Tigen K, et al. Neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratio in patients with dipper versus non-dipper hypertension. *Clin Exp Hypertens*. juill 2014;36(4):217-21.
49. Meng Z, Yang J, Wu J, Zheng X, Zhao Y, He Y. Association between the platelet-lymphocyte ratio and short-term mortality in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. juill 2021;44(7):994-1001.
50. Gürsoy OM, Karakoyun S, Kalçık M, Gökdeniz T, Yesin M, Gündüz S, et al. Usefulness of Novel Hematologic Inflammatory Parameters to Predict Prosthetic Mitral Valve Thrombosis. *Am J Cardiol*. mars 2014;113(5):860-4.
51. Köse N, Yıldırım T, Akın F, Yıldırım SE, Altun İ. Prognostic role of NLR, PLR, and LMR in patients with pulmonary embolism. *Bosn J Basic Med Sci*. 1 mai 2020;20(2):248-53.
52. Wang S, Liu H, Wang Q, Cheng Z, Sun S, Zhang Y, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Are Effective Predictors of Prognosis in Patients with Acute Mesenteric Arterial Embolism and Thrombosis. *Ann Vasc Surg*. mai 2018;49:115-22.
53. Abensur Vuillaume L, Le Borgne P, Alamé K, Lefebvre F, Bérard L, Delmas N, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Early Variation of NLR to Predict In-Hospital Mortality and Severity in ED Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*. 9 juin 2021;10(12):2563.
54. Le Borgne P, Abensur Vuillaume L, Alamé K, Lefebvre F, Chabrier S, Bérard L, et al. Do Blood Eosinophils Predict in-Hospital Mortality or Severity of Disease in SARS-CoV-2 Infection? A Retrospective Multicenter Study. *Microorganisms*. 8 févr 2021;9(2):334.
55. Tonduang N, Le Borgne P, Lefebvre F, Alame K, Bérard L, Gottwalles Y, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein to Lymphocyte Ratio (CLR) in Emergency Department Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Pers Med*. 2 déc 2021;11(12):1274.

56. Simon P, Le Borgne P, Lefevbre F, Cipolat L, Remillon A, Dib C, et al. Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) Is Not a Predicting Marker of Severity but of Mortality in COVID-19 Patients Admitted to the Emergency Department: A Retrospective Multicenter Study. *J Clin Med*. 21 août 2022;11(16):4903.
57. 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. *Clin Chim Acta*. août 2020;507:174-80.
58. Seyit M, Avci E, Nar R, Senol H, Yilmaz A, Ozen M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio, lymphocyte to monocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio to predict the severity of COVID-19. *Am J Emerg Med*. févr 2021;40:110-4.
59. Wang H, Xing Y, Yao X, Li Y, Huang J, Tang J, et al. Retrospective Study of Clinical Features of COVID-19 in Inpatients and Their Association with Disease Severity. *Med Sci Monit*. 9 nov 2020;27. Disponible en ligne sur : <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/927674> (cité le 10 juillet 2022)
60. Wang W, Zhao Z, Liu X, Liu G, Xie D, Xu Z, et al. Clinical features and potential risk factors for discerning the critical cases and predicting the outcome of patients with COVID-19. *J Clin Lab Anal*. oct 2020;34(10). Disponible en ligne sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23547> (cité le 10 juillet 2022).
61. Wang R, He M, Yin W, Liao X, Wang B, Jin X, et al. The Prognostic Nutritional Index is associated with mortality of COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Clin Lab Anal*. oct 2020;34(10). Disponible en ligne sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcla.23566> (cité le 10 juillet 2022).
62. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 12 mars 2020;579(7798):270-3.
63. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. avr 2020;14(2):185-92.
64. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 28 juill 2020;71(15):762-8.
65. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*. 11 mai 2020;221(11):1762-9.

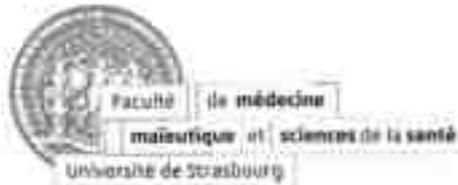
66. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 1 mai 2020;11:827.
67. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* déc 2020;5(1):33.
68. Shen XR, Geng R, Li Q, Chen Y, Li SF, Wang Q, et al. ACE2-independent infection of T lymphocytes by SARS-CoV-2. *Signal Transduct Target Ther.* déc 2022;7(1):83.
69. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, Normand R, Yang Y, Segerstolpe Å, et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature.* 1 juill 2021;595(7865):107-13.
70. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities. *Cell Biol Int.* sept 2020;44(9):1792-7.
71. Carpenè G, Onorato D, Nocini R, Fortunato G, Rizk JG, Henry BM, et al. Blood lactate concentration in COVID-19: a systematic literature review. *Clin Chem Lab Med CCLM.* 23 févr 2022;60(3):332-7.
72. 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.* 1 mai 2007;109(9):3812-9.
73. Li F, Wei H, Wei H, Gao Y, Xu L, Yin W, et al. Blocking the Natural Killer Cell Inhibitory Receptor NKG2A Increases Activity of Human Natural Killer Cells and Clears Hepatitis B Virus Infection in Mice. *Gastroenterology.* févr 2013;144(2):392-401.
74. Zaid Y, Puhm F, Allaeys I, Naya A, Oudghiri M, Khalki L, et al. Platelets Can Associate With SARS-CoV-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. *Circ Res.* 6 nov 2020;127(11):1404-18.
75. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. Prothrombotic Phenotype in COVID-19: Focus on Platelets. *Int J Mol Sci.* 20 déc 2021;22(24):13638.
76. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol.* juin 2020;99(6):1205-8.
77. Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration.* 2017;93(3):212-25.

78. Barrett TJ, Bilaloglu S, Cornwell M, Burgess HM, Virginio VW, Drenkova K, et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost.* déc 2021;19(12):3139-53.
79. Li Q, Cao Y, Chen L, Wu D, Yu J, Wang H, et al. Hematological features of persons with COVID-19. *Leukemia.* août 2020;34(8):2163-72.
80. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* mai 2020;55:102763.
81. Zhang J, Cao Y, Tan G, Dong X, Wang B, Lin J, et al. Clinical, radiological, and laboratory characteristics and risk factors for severity and mortality of 289 hospitalized COVID-19 patients. *Allergy.* févr 2021;76(2):533-50.
82. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *J Med Virol.* sept 2020;92(9):1533-41.
83. Covid-19 : conditions d'utilisation de la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes de substitution chez les patients hospitalisés. 2020;34.
84. Suivi des variants du SARS-CoV-2. Disponible en ligne sur: <https://www.who.int/fr/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (cité le 20 juin 2022).
85. Maslo C, Friedland R, Toubkin M, Laubscher A, Akaloo T, Kama B. Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients in South Africa During the COVID-19 Omicron Wave Compared With Previous Waves. *JAMA.* 8 févr 2022;327(6):583.
86. Bouzid D, Visseaux B, Kassasseya C, Daoud A, Fémy F, Hermand C, et al. Comparison of Patients Infected With Delta Versus Omicron COVID-19 Variants Presenting to Paris Emergency Departments: A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* juin 2022;175(6):831-7.
87. Wynants L, Van Calster B, Collins GS, Riley RD, Heinze G, Schuit E, et al. Prediction models for diagnosis and prognosis of covid-19: systematic review and critical appraisal. *BMJ.* 7 avr 2020;m1328.
88. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ.* 9 sept 2020;m3339.
89. Gordon AJ, Govindarajan P, Bennett CL, Matheson L, Kohn MA, Camargo C, et al. External validation of the 4C Mortality Score for hospitalised patients with COVID-19 in the RECOVER network. *BMJ Open.* avr 2022;12(4):e054700.

90. Liang W, Liang H, Ou L, Chen B, Chen A, Li C, et al. Development and Validation of a Clinical Risk Score to Predict the Occurrence of Critical Illness in Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Intern Med.* 1 août 2020;180(8):1081.
91. Moreno-Pérez Ó, Andrés M, León-Ramirez JM, Sánchez-Payá J, Boix V, Gil J, et al. The COVID-GRAM Tool for Patients Hospitalized With COVID-19 in Europe. *JAMA Intern Med.* 1 juill 2021;181(7):1000.

ANNEXE 4 : Déclaration sur l'honneur

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : SEROU Prénom : Paul

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'en cours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'en cours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

Strasbourg, le 09 août 2022

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Résumé :

Contexte : Depuis plus de deux ans, le monde fait face à une pandémie de SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), dont la forme la plus grave se manifeste par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) représentant sa principale cause de mortalité. Dans un contexte de pandémie toujours d'actualité, de surcharge et d'épuisement du système hospitalier, il semble pertinent de rester vigilant et trouver des marqueurs permettant de mieux discriminer les patients susceptibles de développer les formes les plus graves, nécessitant une surveillance accrue et une prise en charge en réanimation. Des études récentes suggèrent que le ratio plaquette-sur-lymphocyte (PLR) est un bon marqueur d'états inflammatoire et thrombotique et a été évalué dans le cancer, les maladies inflammatoires et cardiovasculaires. Le but de cette étude était donc de déterminer si le PLR pouvait être un marqueur capable de prédire la sévérité et la mortalité chez les patients infectés par le SARS-CoV-2 dès leur admission au service d'accueil des urgences.

Méthode : Nous avons réalisé une étude multicentrique rétrospective sur une cohorte de patients inclus entre le 1er mars et le 30 avril 2020, ayant un diagnostic positif d'infection par le SARS-CoV-2 par RT-PCR aux urgences et ayant été hospitalisé au décours afin de prendre en charge des formes modérées à sévère de la COVID-19 (coronavirus disease 2019).

Résultats : Au total, 1035 patients ont été inclus dans notre étude. Aucun des paramètres biologiques observé (nombre de lymphocytes, de plaquettes, ratio plaquette-sur-lymphocyte) n'a été associé à la sévérité de la maladie. Le nombre de lymphocytes était significativement plus bas et les valeurs de PLR significativement plus élevées dans le groupe de patient décédés et ces deux paramètres biologiques étaient associés à la mortalité dans l'analyse univariée (respectivement (OR: 0.524, 95% CI: (0.336-0.815), $p = 0.004$) and (OR: 1.001, 95% CI: (1.000-1.001), $p = 0.042$). Cependant, le seul paramètre biologique ayant une association significative avec la mortalité sur l'analyse multivariée a été le nombre de plaquettes (OR: 0.996, 95% CI: (0.996-1.000), $p = 0.027$). La meilleure valeur de PLR prédictive de la mortalité de la COVID-19 était 356.6 (OR: 3.793, 95% CI: (1.946-7.394), $p < 0.001$) avec une sensibilité de 34% et une spécificité de 82%.

Conclusion : Malgré les mécanismes physiopathologiques sous-tendus par l'infection à SARS-CoV-2 qui font du PLR un marqueur tout dédié, il n'apparaît pas comme un marqueur pour prédire la gravité de la maladie dans la population étudiée. Cependant, un PLR élevé semble associé à une surmortalité et, dans un contexte d'évolution de la maladie et de sa prise en charge, d'autres études sont nécessaires pour le confirmer.

Rubrique de classement : Médecine Spécialisée: Médecine d'urgence - Année 2022.

Mots clés : PLR, ratio plaquette-sur-lymphocyte, sévérité, mortalité , COVID-19

Président du jury : Professeur Pascal BILBAULT

Assesseurs : Professeur Laurent MAUVIEUX, Docteur Laure ABENSUR VUILLAUME, Docteur Pierrick LE BORGNE

Adresse et intitulé de l'UFR :

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Université de médecine de Strasbourg

4 Rue Kirschleger

67000 Strasbourg
