



# Influence pronostique de la thrombocytopénie au cours de la COVID-19 dans le service de réanimation polyvalente d'Andohatapenaka, Antananarivo, Madagascar.

## Prognosis impact of thrombocytopenia during COVID-19 in the polyvalent intensive care unit of Andohatapenaka, Antananarivo, Madagascar

M A SOILIH I<sup>(1)\*</sup>, O A VITA<sup>(2)</sup>, F RAHARIMANANA<sup>(2)</sup>, S J M VELOLAHY<sup>(3)</sup>, F A RAKOTOMAVO<sup>(4)</sup>, N E RAVELOSON<sup>(4,5)</sup>

- (1) Service de Réanimation polyvalente, Centre Hospitalier Universitaire Andohatapenaka, Antananarivo, Madagascar  
(2) Service de Réanimation chirurgicale, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar  
(3) Service des Urgences Chirurgicales, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Ravoahangy Andrianavalona, Antananarivo, Madagascar  
(4) Service Accueil—Triage—Urgence—Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire Joseph Raseta Befelatanana, Antananarivo, Madagascar  
(5) Faculté de Médecine d'Antananarivo, Madagascar

Soumis le 21 Septembre 2022  
Accepté le 15 Février 2023

### RESUME

**Introduction :** La COVID-19 est une zoonose virale causée par la souche de coronavirus (SARS-CoV-2). L'insuffisance respiratoire aiguë constitue sa manifestation la plus grave. Notre objectif était de déterminer l'influence de la thrombopénie sur la gravité et l'évolution des patients avec CoViD-19 admis dans le service. **Méthodes :** C'est une étude rétrospective analytique de type cas-témoins (un cas pour deux témoins) sur la thrombocytopénie et la COVID-19 dans le service de réanimation polyvalente d'Andohatapenaka. **Résultats :** Nous avons retenu 132 patients dont 44 (33,3%) ont présenté une thrombocytopénie. C'est une population adulte ayant un âge médian de 57 [22–88] ans et à prédominance masculine (77 soit 58,3 %) avec un sex-ratio de 1,4. Les sujets âgés ont été les plus concernés par la thrombocytopénie [61–80 ans]  $p=0,014$ . Une légère baisse du taux des plaquettes ([100 -150 G/L] OR=5,66 ; IC=[1,82–17,62] ;  $p=0,0025$ ) a été retrouvée au cours de la première semaine d'hospitalisation. Deux facteurs de risque associés à la survenue de la thrombocytopénie ont été retrouvés : la coagulation intravasculaire disséminée ou CIVD ( $p=0,0001$ ) et les surinfections associées ( $p=0,0065$ ). La mortalité des patients avec COVID-19 est cinq fois plus élevée en cas de thrombocytopénie (OR=5,27 ; IC=[2,25–12,35] ;  $p<0,0005$ ). **Conclusion :** La thrombocytopénie constitue un facteur de mauvais pronostic au cours de la COVID-19 et pourra être utilisée pour identifier les patients à risque élevé de décès.

**Mots clés :** Coagulation intravasculaire disséminée; COVID—19; Madagascar; Plaquettes; Thrombocytopénie.

### ABSTRACT

**Background:** The COVID-19 is a viral zoonosis caused by the coronavirus strain (SARS-CoV-2). Acute respiratory failure is the most frequent manifestation of the disease. Our aim was to determine the influence of thrombocytopenia on the severity and the outcome of patients with COVID-19 admitted to the department. **Methods :** This is a retrospective case-control study (one case for two controls) which concern thrombocytopenia and COVID-19 in the polyvalent intensive care unit of Andohatapenaka. **Results:** We selected 132 patients of whom 44 (33.3%) presented thrombocytopenia. This was an adult population with a median age of 57 [22 - 88] years old and a predominance of male gender (77 or 58.3%) with a sex ratio of 1.4. Elderly subjects were the most affected by thrombocytopenia [61 - 80 years]  $p=0.014$ . A slight decrease in platelet count ([100 -150 G/L] OR=5.66; CI=[1.82-17.62];  $p=0.0025$ ) was found during the first week of hospitalization. Two risk factors associated with the occurrence of thrombocytopenia were found: disseminated intravascular coagulation or DIC ( $p=0.0001$ ) and associated infections ( $p=0.0065$ ). The mortality of COVID-19 patients was five times higher in case of thrombocytopenia (OR=5.27; CI=[2.25-12.35];  $p<0.0005$ ). **Conclusion:** Thrombocytopenia is a poor prognostic factor during COVID-19 and can be used to identify the patients with a high risk of mortality.

**Keywords:** COVID—19; Disseminated intravascular coagulation; Madagascar; Platelets; Thrombocytopenia.

### INTRODUCTION

La maladie à Coronavirus 2019 ou « Coronavirus Disease 2019 » (COVID-19) est une zoonose virale émergente causée par la souche de Coronavirus : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [1]. Elle est à l'origine d'une pandémie mondiale suite à sa première apparition en Chine vers la fin de l'année 2019 [2]. Dans sa forme la plus grave, elle se manifeste par une pneumonie grave avec une insuffisance respiratoire aiguë [3].

Il était aussi fréquent de retrouver des modifications hématologiques comme la thrombocytopénie chez les patients atteints de la COVID-19 [2]. La thrombocytopénie est définie par une numération plaquettaire inférieure à 150 G/L [3], et c'est aussi un des troubles biologiques couramment retrouvé chez les patients en soin intensif [4]. Pour pouvoir prédire la gravité et/ou la potentialité d'une évolution défavorable, le recours

riure à 150 G/L [3], et c'est aussi un des troubles biologiques couramment retrouvé chez les patients en soin intensif [4]. Pour pouvoir prédire la gravité et/ou la potentialité d'une évolution défavorable, le recours

Du Centre Hospitalier Universitaire Andohatapenaka  
Antananarivo, Madagascar

\*Auteur correspondant :

Dr. Moustafa Abdou SOILIH I

Adresse : Service de Réanimation Polyvalente  
Centre Hospitalier Universitaire Andohatapenaka  
Andohatapenaka, Madagascar

Téléphone : +261 34 24 897 10

E-mail : moustafaoctobre@gmail.com

à des biomarqueurs reflétant la morbidité et la mortalité est nécessaire. L'objectif de notre étude est de déterminer l'influence de la thrombocytopénie sur la gravité et l'évolution des patients infectés par la COVID-19 admis dans le service de réanimation polyvalente du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Andohatpenaka, Antananarivo, Madagascar.

## MATÉRIELS ET MÉTHODES

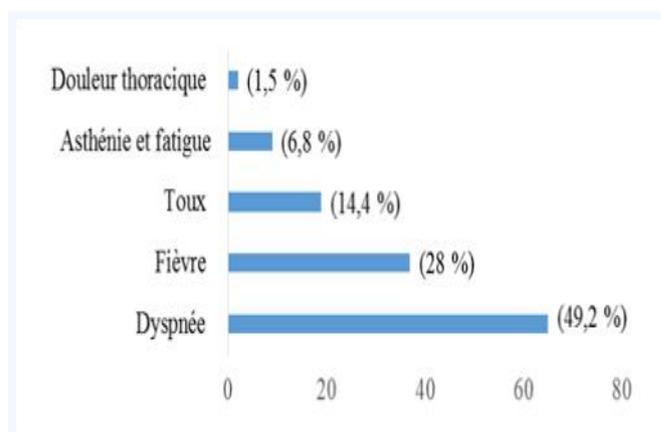
Une étude retrospective et monocentrique a été menée à partir de dossiers des patients admis dans le service de réanimation polyvalente du Centre Hospitalier Universitaire d'Andohatpenaka pour des infections de pneumopathie liée à la COVID-19. L'infection par le SARS-CoV-2 était confirmée par un résultat positif au Polymerase Chain Reaction (PCR) au coronavirus et/ou évoquée à la tomodensitométrie thoracique devant des atteintes pulmonaires en rapport à une pneumopathie d'allure virale associée ou non à des images de surinfections (opacité en verre dépoli plus ou moins condensation). Une observation des dossiers allant de la période de 01 février 2022 jusqu'au 29 juin 2022 (5 mois) et n'ayant inclus que les patients âgés d'au moins 18 ans a été faite. Ensuite, une étude analytique de type cas-témoin a été appliquée à ces dossiers. Dans les cas, ont été inclus de façon exhaustive, tous les dossiers des patients ayant présenté au moins un épisode de thrombocytopénie à l'examen biologique au cours du séjour en réanimation, et dans les témoins ont été regroupés de manière aléatoire simple tous les dossiers des patients ayant eu un taux de plaquettes normal à la biologie. Un échantillon équilibré d'un cas pour deux témoins a été adopté.

Les variables étudiées étaient : (i) Les variables démographiques [âge, genre], (ii) Les antécédents des patients [cardiovasculaire, pulmonaire, neurologique, métabolique, rénal, habitudes toxiques], (iii) Les examens paracliniques réalisés au début d'hospitalisation [numération et formule sanguine, ionogramme sanguin, bilan de coagulation, D-dimère, urémie, créatininémie, C-reactive protéine ou CRP, PCR-COVID-19, la tomodensitométrie thoracique], (iv) La thrombocytopénie à l'entrée dans le service [taux de plaquette < 150 G/L, et son degré de profondeur {seuil < 50 G/L, valeur entre 100 - 50 G/L et entre 150 - 100 G/L}], (v) L'évolution des paramètres cliniques et paracliniques durant l'hospitalisation [état hémodynamique et respiratoire, température corporelle, survenue des complications thrombotiques et hémorragiques, taux des plaquettes et des globules blancs, CRP], (vi) Les traitements reçus [héparinothérapie, oxygénothérapie, autres, avec leur durée], (vii) Durée d'hospitalisation en réanimation, (viii) Issue des patients [guéri, décédé]. Les données ont été analysées sur les logiciels Excel<sup>®</sup> et Epi-info<sup>®</sup> version 7.2.4.0. Les variables quantitatives ont été décrites sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type ou de médiane avec les valeurs extrêmes,

alors que les variables qualitatives ont été exprimées en termes d'effectifs et de proportions. Le degré de liaison entre les variables et la thrombocytopénie a été interprété par la valeur de «  $p$  ». Le test était significatif pour une valeur de  $p < 0,05$ . Le calcul de l'Odds-Ratio (OR) avec son intervalle de confiance à 95% (IC95%) a été effectué pour déterminer l'association entre la thrombocytopénie et les paramètres de mauvaise évolution. Les variables significatives étaient ensuite intégrées dans une analyse multivariée grâce à un modèle de régression logistique (méthode exploratoire pas à pas descendante).

## RESULTATS

Durant les 05 mois de la période d'étude, 165 dossiers patients ont été dépouillés, et seulement 132 ont été retenus et colligés pour avoir 44 cas de thrombopénie et 88 témoins ayant des valeurs plaquettaires normales. L'âge médian de notre population en général était de 57 [22 - 88] ans, avec une prédominance de deux tranches d'âges différentes, mais c'est la tranche de [61 - 80 ans] qui est retrouvée associée à la thrombocytopénie (Tableau I). C'était une population à prédominance masculine : 77 (58,3 %) hommes pour 55 (41,7 %) femmes, avec un sex-ratio de 1,4. Le motif d'admission en réanimation le plus retrouvé était la dyspnée (65 cas soit 49,2 %) patients suivie par la fièvre chez (37 cas, 28 %) patients (Figure 1).



**Figure 1 :** Motifs d'admission dans le service de réanimation polyvalente

Les antécédents médicaux ont été dominés par l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète (Tableau II). Sur le plan thérapeutique, tous les patients ont bénéficié d'une héparinothérapie par de l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM). L'Enoxaparine était exclusivement utilisée. L'association de la survenue de la thrombocytopénie en fonction du temps était de 79 (60 %) patients exposés en moins de 10 jours (OR=0,95 ; IC= [0,45 - 1,99] ;  $p=0,44$ ) contre 53 (40 %) patients exposés en plus de 10 jours (OR=1,04 ; IC=[0,50 - 2,19] ;  $p=0,44$ ). Durant leur séjour en réanimation,

plusieurs complications ont été retrouvées chez nos patients (Tableau III), parmi lesquelles la coagulation intravasculaire disséminée ou CIVD (OR=24; IC95%=4,76—121,1;  $p=0,0001$ ) et la présence d'une surinfection bactérienne (OR=3,72; IC95%=1,44—9,61;  $p=0,0065$ ) qui ont été associées significativement à la thrombocytopénie à l'analyse multivariée suivant le modèle de régression logistique.

**Tableau I :** Corrélation entre la répartition démographique et la présence de thrombopénie

Variable	Effectif n=132	Proportion %	OR [IC95%]	p
<b>Genre</b>				
<i>Homme</i>	77	58,3	1,39 [0,66—2,93]	0,19
<i>Femme</i>	55	41,7	0,71 [0,34—1,51]	0,19
<b>Tranche d'âge (année)</b>				
< 40	17	12,9	0,57 [0,17—1,88]	0,18
[40—60]	56	42,4	0,59 [0,27—1,25]	0,088
[61—80]	57	43,2	2,30 [1,10—4,81]	<b>0,014</b>
> 80	2	1,5	0,66 [0,58—0,74]	0,22

**Tableau II :** Répartition des patients selon les antécédents médicaux

Complications	Cas n (%)	Témoins n (%)	Témoins n (%)	P
HTA	78 (59,1)	26 (19,7)	52 (39,4)	0,49
Diabète	26 (19,7)	8 (6,1)	18 (13,6)	0,38
Cardiopathie	5 (3,8)	2 (1,5)	3 (2,3)	0,37
AVC	4 (3)	2 (1,5)	2 (1,5)	0,25
Asthme	3 (2,3)	0	3 (2,3)	0,14

AVC: Accident vasculaire cérébral; HTA: Hypertension artérielle

Cette baisse du taux des plaquettes a été significativement retrouvée au cours de la première semaine d'hospitalisation (OR=2,97, IC=[1,02—8,62] ;  $p=0,025$ ) à une valeur comprise entre [100 -150 G/L] (OR=5,66 ; IC=[1,82—17,62] ;  $p=0,0025$ ) (Tableau IV). Parmi nos 132 patients de départ, 32 (24,2 %) étaient décédés, et la thrombocytopénie était significativement associée à 5 fois plus de risque de survenu de décès (5,27, IC= [2,25 - 12,35],  $p < 0,0005$ ). Plus le seuil de plaquette baisse, plus le risque associé à la survenue de décès était élevé (Tableau V).

## DISCUSSION

La forme grave de la pneumopathie COVID-19 concernait surtout les sujets adultes. Ceci se reflétait avec l'âge médian de notre population d'étude qui est de 57 [22 - 88] ans. Il en était de même dans les études menées par Ning et al en Chine et de Moueden et al en Algérie qui ont respectivement retrouvé des âges moyens de  $54,1 \pm 16,2$  ans et de  $64,91 \pm 15,54$  ans [5,6]. Le risque de survenue de la thrombocytopénie augmente également avec l'âge, d'ailleurs la tranche d'âge de [61 ans - 80 ans] dans notre étude était associée à plus de deux fois de risque d'apparition de la thrombocytopénie OR= 2,30 ; IC= [1,10 - 4,81] ;  $p=0,014$ . Ceci est corroboré par une étude européenne publiée par Muller et al en affirmant que le risque d'hospitalisation chez les sujets de 60 ans durant la pandémie est doublé par rapport à ceux de 40 ans, et ce risque est triplé chez les 70 ans voir même six fois plus élevé chez les plus de 80 ans [7].

Classiquement, les plaquettes ont comme principale fonction d'être des médiateurs essentiels impliqués dans les phénomènes d'hémostase et de la thrombose. Ces dernières années, leur rôle clé dans la réponse immunitaire innée et adaptative modulant la réponse immunitaire au cours des maladies infectieuses a été aussi admis [8,9]. Les virus peuvent interagir et activer les plaquettes, et s'ensuit une sécrétion d'une large gamme de peptides pour former une défense de première ligne contre l'infection [10—12]. Au cours de l'infection à COVID-19, le mécanisme physiopathologique de la thrombocytopénie serait multifactoriel [13]. Des récentes études ont permis d'identifier les poumons comme étant un réservoir considérable des mégacaryocytes matures et des cellules progénitrices hématopoïétiques [11]. Or, au cours des pneumopathies COVID-19 il existe une destruction du parenchyme pulmonaire à l'origine du tableau de détresse respiratoire aiguë et secondairement de l'augmentation de la consommation et la diminution de la production de plaquettes [14].

L'héparinothérapie donnée aux patients COVID-19 pourrait aussi induire une thrombocytopénie immunologique (TIH) secondaire à l'apparition d'immunoglobulines G (IgG) dirigées contre le complexe formé entre le facteur 4 plaquettaire (PF4) et l'héparine administrée. La TIH survient habituellement entre 5 et 21 jours de traitement, avec un maximum de fréquence aux alentours de J10 [15].

Dans notre étude, deux variables ont été retrouvées comme étant des facteurs de risque associés à la survenue de la thrombocytopénie : CIVD (OR=24,03 ; IC= [4,76 - 121,11] ;  $p= 0,0001$ ) et la présence d'une surinfection associée (OR= 3,72 ; IC= [1,44 - 9,61] ;  $p= 0,0065$ ). Dans la revue de la littérature, il est marqué que la CIVD et la septicémie sont les causes de la diminution du nombre de plaquettes au cours de l'infection à COVID-19, surtout dans les cas graves [16].

**Tableau III :** Complications au cours de l'hospitalisation et thrombopénie

Complication	Cas n (%)	Témoin n (%)	OR [IC95%]	p
Surinfection	21 (47,7)	22 (25)	2,73 [1,27—5,87]	<b>0,0053</b>
CIVD	14 (31,8)	0	1,46 [1,19—1,79]	<b>&lt;0,0005</b>
Fièvre	14 (31,8)	32 (36,4)	0,81 [0,37—1,76]	0,3
Suspicion d'EP	12 (27,3)	22 (25)	1,05 [0,46—2,39]	0,44
Choc septique	6 (13,6)	3 (3,4)	4,47 [1,06—18,8]	<b>0,021</b>
Choc hémorragique	5 (11,4)	0	1,12 [0,98—1,25]	<b>0,0017</b>
Hématome de la paroi abdominale	3 (6,8)	0	1,07 [0,99—1,17]	<b>0,016</b>
Rectorragie	1 (2,3)	1 (1,1)	1,97 [0,12—32,3]	0,33

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée; EP : Embolie pulmonaire

**Tableau IV :** Corrélation entre le taux de plaquettes et le moment de sa baisse

Temps d'apparition (semaine)	Plaquettes (G/L)	OR [IC95%]	p
< 1	< 50	-	0,13
	[50—100[	1,36 [0,27—6,79]	0,34
	[100—150]	5,66 [1,82—17,6]	<b>0,0025</b>
[1—2]	< 50	0,71 [0,19—2,61]	0,31
	[50—100[	0,84 [0,26—2,66]	0,38
	[100—150]	0,38 [0,14—1,01]	0,02
> 2	< 50	2,48 [0,67—9,12]	0,09
	[50—100[	1,04 [0,29—3,54]	0,47
	[100—150]	0,90 [0,32—2,53]	0,43

**Tableau V :** Corrélation entre la profondeur de la thrombocytopenie et la mortalité

Taux de plaquettes (G/L)	OR	[IC95%]	p
< 50	16,3	[3,25—81,9]	<b>&lt;0,0005</b>
[50—100[	4,38	[1,35—14,2]	<b>0,009</b>
[100—150[	0,97	[0,32—2,90]	0,49
≥ 150	0,18	[0,08—0,44]	<b>&lt;0,0005</b>

Quant à l'héparinothérapie (à dose préventive ou curative), Il n'y avait que la durée de traitement au-delà de 10 jours qui constituait un facteur de risque de survenue de la thrombocytopenie mais de manière non significative (OR= 1,04 ; IC=0,50 – 2,19 ; p= 0,44). La diminution croissante du nombre de plaquettes indique généralement un dysfonctionnement d'organes ou de systèmes conduisant à un trouble de l'homéostasie [17]. Une méta-analyse récente englobant 09 études (08 en chine et 01 à Singapour) avait noté un taux de mortalité très élevé chez les patients COVID-19 présentant une thrombocytopenie [18]. Dans notre étude, sur les 132 patients inclus, un taux de décès de 24,2 % (soit 32 patients) a été retrouvé. La baisse du taux des plaquettes était associée à plus de 5 fois de risque de survenue de décès OR= 5,27 ; IC= 2,25 – 12,35 ; p < 0,0005. La thrombocytopenie s'est avérée prédictive d'un mauvais pronostic, qu'elle existe déjà lors de l'admission des patients avec COVID-19 en soins intensifs ou qu'elle apparaisse pendant leur séjour en soins intensifs.

Afin d'évaluer la valeur pronostique de la thrombocytopenie, une étude européenne observationnelle multicentrique effectuée dans sept unités de soins intensifs du nord de la France sur une période de 19 ans et ayant inclus 822 patients admis en soins intensifs pour une pneumonie communautaire sévère a été réalisée. Les auteurs ont accentué dans leurs résultats que plus la numération plaquettaire était faible, plus le taux de mortalité en soins intensifs était élevé (p < 0,0001) [3]. Dans notre étude, une thrombocytopenie comprise entre 100 G/L à 150 G/L n'était pas un facteur de mauvais pronostic associé à la survenue de décès (OR= 0,97 ; IC= 0,32 – 2,90 ; p= 0,49). Pour une baisse de seuil comprise entre 50 G/L à 100 G/L, le risque de survenue de décès était quatre fois plus élevé (OR= 4,38 ; IC= 1,35 – 14,22 ; p= 0,009). Pour une valeur inférieure à 50 G/L, le risque de survenue de décès était 16 fois plus élevé (OR= 16,33 ; IC= 3,25 – 81,91 ; p < 0,0005). En Chine, Yang et al. ont retrouvé des valeurs similaires aux nôtres [16] : entre 100 – 150 G/L, 17,5 % de décès (RR= 3,42 ; IC 95 % [2,36 – 4,96] ; entre 50 – 100 G/L, 61,2 % de décès (RR= 9,99 ; IC 95 % [7,16 – 13,94]. Pour une valeur < 50 G/L, il avait 92,1 % de décès (RR= 13,68 ; IC 95 % [9,89 – 18,92].

L'étude est limitée par son caractère monocentrique, sa faible taille de population étudiée ne reflétant pas ainsi la population malgache en général, et par sa rétrospectivité ne permettant pas d'étudier certains paramètres importants pouvant être associés à la thrombocytopenie. Un biais de sélection lors du recrutement de la population d'étude est possible.

## CONCLUSION

La connaissance des facteurs pronostiques de cette maladie permettra d'identifier qui sont les patients à risque de mauvaise évolution clinique. Cette étude a

permis de voir que la baisse du taux des plaquettes était associée à l'existence d'autres facteurs (comme les infections nosocomiales surajoutées, la présence de CIVD) pouvant dégrader l'évolution naturelle de la maladie. Une relation entre la thrombocytopénie et la mortalité ultérieure a été aussi retrouvée permettant ainsi de proposer une numération plaquettaire obligatoire chez les patients atteints de COVID-19 nécessitant une hospitalisation en réanimation afin d'optimiser la prise en charge chez les patients présentant une thrombocytopénie.

## REFERENCES

1. Tsoumbou-Bakana G, Traore B, Hassoune S, Nani S. Facteurs biologiques prédictifs de formes graves de COVID 19. *Revue Marocaine de Santé Publique* 2020; 7(5): 13—17.
2. Yang M, Ng MHL, Li CK, et al. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Hematology* 2005; 10(2): 101—5.
3. Brogly N, Devos P, Boussekey N, Georges H, Chiche A, Leroy O. Impact of thrombocytopenia on outcome of patients admitted to ICU for severe community-acquired pneumonia. *J Infect* 2007; 55(2): 136—40.
4. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med* 2000; 28(6): 1871—6.
5. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4): 844—7.
6. Moueden AM, Benlaldj D, Messaoudi R, Seghier F. Hematological profile of patients with COVID-19 at Oran University Hospital in Algeria. *Algerian J Health Sci* 2021; 3(2): 22—9.
7. Muller M, Bulubas I, Vogel T. Les facteurs pronostiques dans la COVID-19. *Npg* 2021; 21(125): 304—12.
8. Portier I, Campbell RA. Role of Platelets in Detection and Regulation of Infection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021; 41(1): 70—8.
9. Herter JM, Rossaint J, Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J Thromb Haemost* 2014; 12(11): 1764—75.
10. Carestia A, Rivadeneyra L, Romaniuk MA, Fondevila C, Negrotto S, Schattner M. Functional responses and molecular mechanisms involved in histone-mediated platelet activation. *Thromb Haemost* 2013; 110(5): 1035—45.
11. Dalainas I. Pathogenesis, diagnosis, and management of disseminated intravascular coagulation: a literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12(1): 19—31.
12. Antoniuk S. The coagulation system in host defense. *Res Pract Thromb Haemost* 2018; 2(3): 549—57.
13. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* 2020; 99(6): 1205—8.
14. Liu Y, Sun W, Guo Y, et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets* 2020; 31(4): 490—6.
15. Choukrallah H, Mokri A, Choukrani H, Benouna G, Habbal R. Coagulopathie et coagulation intravasculaire disséminée associées au COVID-19. *Int J Med Rev Case Rep* 2022; 1: 50—58.
16. Yang X, Yang Q, Wang Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18(6): 1469—72.
17. Jiang S, Huang Q, Xie W, Lv C, Quan X. The association between severe COVID-19 and low platelet count: evidence from 31 observational studies involving 7613 participants. *Br J Haematol* 2020; 190(1): e29—e33.
18. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2020; 506: 145—8.