



*République Algérienne Démocratique et Populaire*

*Ministère De l'Enseignement Supérieur et De la Recherche Scientifique*

**UNIVERSITE ABBES LAGHROUR KHENCHELA**

**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE**

**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE**

**MEMOIRE**

**Présenté pour l'obtention du diplôme de**

**MASTER ACADEMIQUE**

**FILIERE : Sciences Biologiques**

**OPTION: Microbiologie appliquée**

**Thème**

***Le rôle de lymphopénie comme  
marqueur pronostique dans la  
COVID-19***

**Présenté par :**

***ALLAOUI Radia, BOUDOUAOUR Sara, YAHIAOUI Loubna***

***Soutenu le 19 / 06 / 2023***

**Mémoire de Master académique soutenu devant le jury composé de :**

<b>Président</b>	<b>M<sup>me</sup> Bouakkaz. A</b>	<b>(M.C.A)</b>	<b>Univ. Abbès Laghrouour – Khenchela</b>
<b>Examineur</b>	<b>M<sup>me</sup> Messai A</b>	<b>(M.C.B)</b>	<b>Univ. Abbès Laghrouour – Khenchela</b>
<b>Encadreur</b>	<b>M<sup>me</sup> Chorfi K</b>	<b>(M.A.A)</b>	<b>Univ. Abbès Laghrouour – Khenchela</b>

**Année universitaire 2022/ 2023**

## **Le rôle de lymphopénie comme marqueur pronostique dans la COVID-19**

### **Résumé :**

Depuis l'épidémie actuelle de COVID-19, plusieurs études ont déterminé une corrélation avec la gravité de la maladie et la lymphopénie, une condition définie par un nombre anormalement bas de lymphocytes. Chez les personnes âgées, où le taux de mortalité est plus élevé, la lymphopénie survient plus fréquemment, en particulier dans les cas graves. Dans cette étude, nous avons cherché à déterminer si la lymphopénie à l'admission prédit les résultats cliniques de la COVID-19.

Un examen rétrospectif des dossiers a été effectué sur 122 patients atteints de COVID-19 confirmés en laboratoire, qui ont été admis à l'hôpital. Parmi ceux-ci, **79** patients (64.75 %) étaient des hommes alors que **43** (35.25 %) étaient des femmes. La répartition de ces 122 patients par tranche d'âge montre que 40.16 % de l'ensemble des patients (49 cas) font partir de la tranche d'âge ayant entre 60-79 ans. 87 patients (71.31 %) présentaient une lymphopénie (nombre absolu de lymphocytes  $< 0.8 \times 10^9$  cellules) à l'admission. La répartition des cas de lymphopénie selon l'âge montre que les patients âgés entre 60 et 79 ans sont les plus touchés, c'est aussi le cas des patients âgés de plus de 80 ans. Parmi les 87 patients diagnostiqués avec une lymphopénie 20 patients (**22.98%**) sont décédés. On remarque que le taux des cas décédés avec une lymphopénie est plus élevé chez le sexe masculin 80 % (**16 patients**) que chez le sexe féminin avec un taux de 20 %. (**04 patientes**). On remarque une surmortalité masculine associée avec troubles sous-jacents et comorbidités graves. Les comorbidités les plus présentes sont le diabète et l'hypertension artérielle suivies des insuffisances cardiaques et rénales.

En conclusion, la lymphopénie est une mesure utile pour pronostiquer les résultats chez les patients hospitalisés COVID-19.

**Mots clés :** COVID-19, lymphopénie, mortalité, comorbidités.

# **The role of lymphopenia as a prognostic marker in COVID-19**

## **Abstract:**

Since the current outbreak of the COVID-19, several studies have determined a correlation with the disease severity and lymphopenia, a condition defined by abnormally low counts of lymphocytes. However, in the elderly, where there is a higher mortality rate, lymphopenia occurs more frequently, especially in severe cases. In this study, we investigated whether lymphopenia at admission predicts clinical outcomes of COVID-19.

A retrospective chart review was performed on 122 laboratory-confirmed COVID-19 patients admitted to hospital. Of those, 79 patients (64.75%) were men, while 43 (35.25%) were women. The age distribution of these 122 patients shows that 40.16% of all patients (49 cases) were in the 60-79 age bracket. 87 patients (71.31%) had lymphopenia (absolute lymphocyte count  $< 0.8 \times 10^9$  cells) on admission. The age distribution of lymphopenia shows that patients between the ages of 60 and 79 years are most affected, as are patients over 80 years of age. Of the 87 patients diagnosed with lymphopenia, 20 patients (22.98%) died. The rate of death with lymphopenia is higher in males 80% (16 patients) than in females with 20% (04 patients). There is an excess male mortality associated with underlying disorders and severe comorbidities. The most common comorbidities are diabetes and high blood pressure, followed by heart and kidney failure.

In conclusion, lymphopenia is a useful measure for predicting outcomes in hospitalized COVID-19 patients.

**Key words :** COVID-19, lymphopenia, mortality, comorbidities.

## دور قلة اللمفاويات كعلامة تنبؤية في COVID-19

### ملخص :

منذ تفشي COVID-19 الحالي، حددت العديد من الدراسات وجود علاقة مع شدة المرض وقلة اللمفاويات، وهي حالة يحددها انخفاض عدد الخلايا الليمفاوية بشكل غير طبيعي. عند كبار السن، حيث يكون معدل الوفيات أعلى، يحدث نقص اللمفاويات بشكل متكرر، خاصة في الحالات الشديدة.

في هذه الدراسة، سعينا إلى تحديد ما إذا كان نقص اللمفاويات عند القبول يتنبأ بالنتائج السريرية ل

### COVID-19.

تم إجراء مراجعة بأثر رجعي لملفات 122 مريضا ب COVID-19 مؤكد مختبريا تم إدخالهم إلى المستشفى. من بين هؤلاء، 79 مريضا (64.75%) من الذكور بينما 43 (35.25%) من النساء. ويظهر توزيع هؤلاء المرضى البالغ عددهم 122 مريضا حسب الفئة العمرية أن 16.40% من جميع المرضى (49 حالة) ينتمون إلى الفئة العمرية بين 60-79 عام. 87 مريض (71.31%) كان لديه نقص اللمفاويات (عدد الخلايا الليمفاوية المطلق  $> 0.8 \times 10^9$  / ل) عند القبول. يظهر توزيع حالات نقص اللمفاويات حسب العمر أن المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 60 و79 عاما هم الأكثر تضررا، وهذا هو الحال أيضا بالنسبة للمرضى الذين تزيد أعمارهم عن 80 عاما. من بين 87 مريضا الذين تم تشخيص إصابتهم بنقص اللمفاويات، توفي 20 مريضا (22.98%) معدل الوفيات مع نقص اللمفاويات أعلى بنسبة 80% في الذكور (16 مريضا) من الإناث مع 20% (04 مرضى). هناك زيادة في وفيات الذكور المرتبطة بالاضطرابات الكامنة والأمراض المصاحبة الوخيمة.

الأمراض المصاحبة الأكثر شيوعا هي مرض السكري وارتفاع ضغط الدم تليها القصور القلبي والفشل الكلوي.

في الختام، يعد نقص اللمفاويات مقياسا مفيدا للتنبؤ بالنتائج في مرضى COVID-19 في المستشفى.

الكلمات المفتاحية : COVID-19، قلة اللمفاويات، الوفيات، الأمراض المصاحبة.

# Remerciements

Au nom de Dieu, le plus miséricordieux, et louange à Dieu, Paix et bénédiction sur son prophète, Mohamed *صلى الله عليه وسلم* ultime envoyé.

Nous remercions tout d'abord DIEU miséricordieux et nous lui témoignons notre profonde reconnaissance et gratitude pour l'aide, le courage et la force qu'il nous a donné tout au long de la réalisation de ce travail.

Merci aux membres du jury :

**Dr. Bouakkaz A**, Maitre de conférences à l'Université Abbés Laghrour Khenchela qui a honoré ce travail en acceptant de présider le jury. On la remercie Profondément.

**Dr. Messai. A**, Maitre assistant à l'Université Abbés Laghrour Khenchela, nous vous sommes très reconnaissantes d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'enrichir par vos remarques et propositions.

Nous voudrions aussi remercier très sincèrement notre encadreur **Chorfi K**, pour nous avoir encadrées, suivies, conseillées et aidées durant ce mémoire ainsi que pour sa grande patience.

Nous tenons à remercier aussi, tous les enseignants qui ont contribué à notre formation.

Merci à tous ceux qui, de près ou de loin, ont apporté une aide quelconque afin de mener à bien ce projet.

Tous nos remerciements à docteur HEZIL IMAD le responsable du service, COVID au sein de l'hôpital Ali Boushaba pour son aide, suivie et conseils pour réaliser ce mémoire

Enfin, notre reconnaissance va à ceux qui ont plus particulièrement assuré le soutien affectif de ce travail : nos familles

# Dédicaces

Tout d'abord, permettez-moi de vous offrir ces expressions en signe de gratitude, d'un cœur aimant, à la louange de votre don généreux, de votre tendresse sans fin, de votre amour sans limites et de votre peur constante pour nous. À la personne la plus chère à mon cœur, la plus douce de ma vie, à la seule personne qui mérite mon amour sans fin, *ma mère* tu es mes yeux, mon cœur, mon âme, mon souffle, ma vie, tu es tout ce que je suis aujourd'hui, grâce à tes prières chaque soir. Pour être la force dont j'ai toujours eu besoin et l'amour et l'attention qui m'ont donné la motivation de continuer. Je demande à Dieu de prolonger ta vie

À toi, mon père bien-aimé, qui étais à la pointe de la science et de l'éducation, à toi qui as donné et qui n'as pas attendu de donner, à toi je dédie des expressions de gratitude et d'appréciation tu es la lumière qui illumine ma vie et la source à laquelle je bois amour et tendresse, tu es le père dont je suis fière parmi le peuple, alors félicitations à moi avec toi, pour ce qui est dans mon cœur pour toi est plus grand que je le remplis par écrit, et l'amour et le respect que j'ai pour toi dépasse toute description, tu es le meilleur modèle pour t'imiter et suivre tes traces. Puisses-tu être toujours, mon père et mon compagnon

A Ma sœur bien-aimée Amal, tu as été mon meilleur soutien dans mon parcours académique depuis ma création jusqu'à ce jour, et tu me soutiens et m'encourages à chaque pas que je fais... Je demande à Dieu de t'accorder le succès dans ta vie, je t'aime.

Mon cher frère Abd al-Salam est mon soutien sur lequel je m'appuie et je n'ai pas peur de tomber... Tu es mon bras droit et avec toi, je sens que je suis la personne la plus forte du monde. Tu es ma fierté, et mon arrogance... Je t'aime, mon frère.

À ma sœur, amie et confidente, Wissam, j'ai passé les plus beaux jours de ma vie avec toi... Tu es l'amie et la sœur qui ne se répéteront pas. Ma vie était remplie de bonheur et de vitalité. J'espère que Dieu rendra ton beau cœur heureux et t'accordera le succès. Je t'aime.

A ma petite fleur, Jasmine, tu es le bonheur de la famille et son sourire. Tu es le petit bourgeon qui dessine le rire sur nos visages et le cœur blanc et tolérant... Je te souhaite de réussir ton bac. Je t'aime, ma petite.

À toutes mes amies, et à celles qui m'ont aidé à réaliser ce travail : Loubna, Sara, Aoulia, Rima, Daloula, Chaima, Boutheina, Safa, Halima, Khaoula et Houda, j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement

# Dédicaces

Tout d'abord, je tiens à remercier Dieu tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force et le courage de réaliser ce modeste travail.

Je dédie ce travail

À qui je porte son nom avec fierté, à mon honneur et ma dignité, à mon cher Père, à toi mon âme, je ne trouverai assez de mots pour t'exprimer ma profonde gratitude pour les sacrifices consentis. Que dieu te bénisses et te gardes.

À mon paradis dont ces supplications ont été le secret de ma réussite. À mon âme, chère Mama, tu t'es toujours intéressé de mon avenir en faisant tant de sacrifices, tes conseils et tes prières pour me voir ici aujourd'hui m'ont toujours accompagné, je ne pourrai jamais te remercier assez. Que ce modeste travail soit un prélude de l'immense bonheur que je compte te procurer.

À mon cher frère Rida, tu m'as toujours encouragé tout au long de mon parcours, tu as attendu ma réussite avec des regards pleins d'espoir, merci sincèrement pour tout ce que tu m'avais donné.

À mon adorable sœur Aicha, qui sait toujours comment procurer la joie et le bonheur pour moi et qui m'a toujours encouragé sans se lasser.

À la joie de la famille ma petite nièce Tawba.

À toute ma famille.

À mes collègues de promotion Microbiologie.

À tous mes amies, et à ceux qui m'ont aidé à réaliser ce travail : Radia et Sara.

A Daloula, Aoulia, Rima, Bouthaina, Mouna, Chifaa, En souvenir des bons moments, en souvenir de tout ce qu'on a vécu ensemble, j'espère de tout mon cœur que notre amitié durera éternellement.

À tous mes enseignants sans exception, que Dieu les bénisse tous.

À tous ceux qui ont été oubliés par ma plume mais pas oubliés dans mon cœur. Je vous dédie ce travail à tous.

**Loubna**

**Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU De m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.**

# Dédicaces

Je tiens à dédier cet humble travail

A ceux qui, quels que soient les termes distingués, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère :

A l'homme exceptionnel, ma précieuse offre du dieu, A mon cher père, la source de ma force et de mon progrès ; à qui je dois ma vie, ma réussite et tout mon respect.

A l'idéale femme le symbole de sacrifice et de don, qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : ma Très Chère Et Aimable mère.

À mon mari LOUARDI, qui m'a inspiré à suivre mes aspirations. Pour la patience et le soutien dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce travail ; et à qui je voudrais exprimer mon affection et ma gratitude.

A Mon cher frère KHALED que dieu te garde et te protège

A ma richesse : mes chers enfants : CELINA, JAOUED ET JOURI

A mes chères sœurs HOUDA et FARIDA pour leurs encouragements et ses adorables enfants que je les considère mes enfants.

A mes tantes FAIZA et HAYET et mes sœurs RANIA et DONIA et Mes petits frères AYMEN ET MEHDI Que Dieu leur donne une longue et joyeuse vie.

Sans oublier mes partenaires : RADHIA et LOUBNA pour leur soutien moral, patience et leur compréhension tout au long de ce projet.

A Tout ceux qui m'aiment et que j'aime,

Merci d'être toujours là pour moi.

**Sara**

# Table des matières

Liste des tableaux .....	i
Liste des figures .....	ii
Liste des photographies .....	iii
Liste des abréviations.....	iv

## *Introduction*

Introduction .....	01
--------------------	----

## *Synthèse bibliographique*

I. Les épidémies récentes à coronavirus .....	4
II. Coronavirus SARS-CoV-2 .....	4
II.1. Taxonomie du Coronavirus SARS-CoV-2 .....	4
II.2. Structure du SARS-CoV-2.....	5
II.3. Organisation du génome .....	6
II.4. Mécanisme d'infection à coronavirus et cycle de réplication .....	7
III. L'immunopathologie du COVID-19 .....	8
III.1. La lymphopénie .....	10
III.2. Activation et dysfonctionnement des lymphocytes .....	11
III.3. Implications cliniques de l'immunopathologie induite par le SRAS-CoV-2.....	12
III.4. Stratégies immunothérapeutiques potentielles pour COVID-19 .....	13
VI. Numération des lymphocytes totaux .....	14
VI. 1. Numération Formule Sanguine (NFS) .....	14
VI. 2. Les automates d'hématologie .....	15

## *Matériel et méthodes*

I. Type, lieu et période d'étude .....	17
II. La Numération Formule Sanguine (NFS). .....	18
II.1 Mode opératoire.....	18
II.1.1. Phase pré-analytique .....	18
II.1.2. Phase analytique .....	19
II.1.3. Principe de fonctionnement de l'automate Mindray BC- 30s.....	19

II.1.4. Mode opératoire .....	20
II.1.5. Phase post analytique .....	21

## **Résultats et discussions**

<b>I. Caractéristiques épidémiologiques.....</b>	<b>24</b>
1.1. Répartition des patients hospitalisés par sexe.....	24
1.2. Répartition des patients hospitalisés par tranche d'âge.....	24
1.3. Répartition des patients selon le taux bas des lymphocytes (Lymphopénie).....	25
1.4. Evolution de la COVID-19 et les cas de lymphopénie.....	27
<b>II. Etude des variations de la lymphopénie chez les patients durant leur hospitalisation.....</b>	<b>28</b>
II.1. Premier cas.....	29
II.2. Deuxième cas.....	30
II.3. Troisième cas.....	31
II.4. Quatrième cas.....	32
II.5. Cinquième cas.....	33
II.6. Sixième cas.....	34
II.7. Septième cas.....	35
II.8. Huitième cas.....	36
II.9. Neuvième cas.....	37
<b>III. Discussion.....</b>	<b>38</b>
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>43</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>45</b>

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau I :</b> Informations cliniques des patients décédés avec une lymphopénie.....	<b>28</b>
--	-----------

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Classification du Coronavirus humain.....	<b>5</b>
<b>Figure 02</b> : Structure schématisée du SARS-CoV-2. ....	<b>6</b>
<b>Figure 03</b> : Organisation génomique du SARS-CoV-2. ....	<b>6</b>
<b>Figure 04</b> : Mécanisme d'infection à coronavirus et cycle de réplication .....	<b>8</b>
<b>Figure 05</b> : L'immunopathologie du COVID-19.....	<b>9</b>
<b>Figure 06</b> : Valeurs des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes au cours de l'infection par le SARS CoV-2. ....	<b>10</b>
<b>Figure 07</b> : Mécanismes potentiels de l'immunopathologie induite par le SRAS-CoV-2.....	<b>12</b>
<b>Figure 08</b> : Implications cliniques de l'immunopathologie induite par le SRAS-CoV-2. ....	<b>13</b>
<b>Figure 09</b> : Principe de mesure par variation d'impédance. ....	<b>20</b>
<b>Figure 10</b> : Écran "Analyse d'échantillon" .....	<b>22</b>
<b>Figure 11</b> : Répartition des patients hospitalisés selon le sexe.....	<b>24</b>
<b>Figure 12</b> : Répartition des patients hospitalisés selon l'âge .....	<b>25</b>
<b>Figure 13</b> : Répartition des cas de lymphopénie selon le sexe des patients.....	<b>26</b>
<b>Figure 14</b> : Répartition des cas de lymphopénie selon l'âge des patients.....	<b>26</b>
<b>Figure 15</b> : Répartition des malades décédés ayant une lymphopénie selon l'âge.....	<b>27</b>
<b>Figure 16</b> : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 01.....	<b>29</b>
<b>Figure 17</b> : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 02.....	<b>30</b>
<b>Figure 18</b> : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 03.....	<b>31</b>
<b>Figure 19</b> : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 04.....	<b>32</b>
<b>Figure 20</b> : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 05.....	<b>33</b>
<b>Figure 21</b> : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 06.....	<b>34</b>
<b>Figure 22</b> : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 07.....	<b>35</b>
<b>Figure 23</b> : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 08.....	<b>36</b>
<b>Figure 24</b> : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 09.....	<b>37</b>

## **Liste des photographies**

<b>Photographies 01</b> : Technique utilisée pour le prélèvement sanguin. ....	<b>21</b>
<b>Photographies 02</b> : Côté Avant et côté gauche de l'automate Mindray BC- 30s .....	<b>22</b>
<b>Photographies 03</b> : Aspiration de l'échantillon de sang total par l'automate .....	<b>23</b>

## Liste des abréviations

**ACE 2:** Angiotensine converting Enzyme 2.

**ALT:** Alanine aminotransférase

**ARN :** Acide Ribonucléique.

**ARNm :** Acide Ribonucléique messenger

**AST:** Aspartate aminotransférase.

**BASO :** Basophiles

**CCMH :** Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine .

**CK :** Créatine kinase

**COV :** Coronavirus.

**Covid-19 :** Co : corona, Vi : virus, D : disease et 19 pour l'année de son apparition.

**E :** Enveloppe

**EDTA :** Anticoagulant l'acide éthylène diamine tétra-acétique .

**EOS:** Eosinophiles

**GB :** Globules blancs.

**GR :** Globules rouge.

**H-COV :** Coronavirus humains.

**H-Cov- NL63:** Espèce de coronavirus humains (classe - Setrocorrius").

**H-cov-229E:** Espèce de coronavirus humains (infecte les humaine).

**HCT :** Hématocrite

**HGB :** Taux d'hémoglobine .

**Ig G :** Immunoglobulines G.

**IL-10 :** Interleukine 10 .

**IL-6 :** Interleukine 6.

**JAK** : Inhibiteurs de janus kinase.

**LDH** : lactate déshydrogénase.

**Ly** : Lymphocytes

**LYMPH** : Lymphocytes.

**M** : Membrane.

**MERS-CoV** : CoronavirusChr syndrome Respiratoire du Moyen-Orient.

**Mo** : Monocytes.

**MONO** : Monocytes .

**MPV** : Volume plaquettaire moyen .

**MSC** : cellules souches mésenchymateuses.

**n Cov - 2019** : Nouveau Coronavirus 2019.

**NEUT** : Les granulocytes neutrophiles.

**NFS**: Numération Formule Sanguine .

**NK** : Naturel killer

**NSP** : Protéines non structural.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé.

**ORF** : Open Reading frames (cadres de lecture ouverts).

**ORF1a** : Open Reading frames **1a**

**ORF1b** : Open Reading frames **1b**

**PCR** : Polymérase chaine réaction.

**PLT** : Plaquette.

**PNB** : Polynucléaires basophiles

**PNE** : Polynucléaires éosinophiles

**PNN** : Polynucléaires neutrophiles

**Pp1a** : Polyprotéine 1 a

**Pp1ab** : Polyprotéine 1 ab

**Protéine (E)**: protéine d'enveloppe.

**Protéine (M)** : Protéine de membrane.

**Protéine (N)**: Protéine de nucléocapside

**Protéine (S)**: Protéine de surface ou spike

**RBC** : Red blood cells

**RdRP**: ARN polymérase ARN dépendante.

**RTC**: Complexe Réplicase – transcriptase.

**S1**: Récepteur cellulaire "partie globulaire".

**S2** : Cellule cibles "partie en forme de tige".

**SARS – Cov – 2** : Severe Acute Respiratory syndrom coronavirus-2

**SARS-CoV**: Coronavirus lies à l'Orient syndrome Respiratoire aigu Sèvre.

**SDRA** : Syndrome de détresse respiratoire aiguë.

**SRAS** : Syndrome Respiratoire aigu sévère.

**TCD 4** : Lymphocytes T 4

**TCD 8** : Lymphocytes T 8

**TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.

**TNF  $\alpha$** : Facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$

**Treg** : Cellules T régulatrices.

**VGM** : Volume Globulaire Moyen

**VPM** : Volume plasmatique Moyen

**WBC** : Nombre des leucocytes

**$\gamma$  GT** : glutamine transférase  $\gamma$

# *Introduction*

### Introduction

Depuis décembre 2019, une nouvelle maladie respiratoire infectieuse est apparue à Wuhan, en Chine, nommée maladie à coronavirus 19 (COVID-19) et causée par le syndrome respiratoire aigu sévère coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Les patients infectés par le SRAS-CoV-2 auraient eu une maladie respiratoire légère à sévère. Les symptômes les plus courants à l'admission sont la fièvre et la toux, suivis de la production d'expectorations et de la fatigue. Les patients infectés peuvent développer une pneumonie qui, dans les cas graves, conduit au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) mortel. Parmi les déterminants de la gravité de la maladie, l'âge et le sexe des individus ont été proposés (**Worobey, 2021; Takahashi et al., 2020**).

Étant donné qu'une réponse immunitaire efficace contre les infections virales dépend de l'activation des cellules T cytotoxiques qui peuvent éliminer l'infection en tuant les cellules infectées par le virus, l'augmentation du nombre et de la fonction des cellules T chez les patients COVID-19 est essentielle pour une récupération réussie. Plusieurs études ont rapporté que 82,1 % des cas de COVID-19 présentent une lymphopénie importante caractérisée par une forte chute du nombre de lymphocytes T dans le sang (**Wang et al., 2020; Zheng et al., 2020**). Chez les patients atteints d'une forme grave de la COVID-19, les lymphocytes T sont activés, mais présentent essentiellement une réponse inflammatoire ainsi que les caractéristiques de l'épuisement, alors que les personnes atteintes d'une forme légère ont des lymphocytes T plus efficaces et multifonctionnels. (**Diao et al., 2020**).

D'autres études ont révélé que, chez les patients gravement malades, alors que le nombre de lymphocytes T est réduit dans le sang, un grand nombre s'accumule dans les poumons et contribue probablement au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) en provoquant un choc cytokinique caractérisé par des taux incontrôlés de cytokines inflammatoires (syndrome de relargage de cytokines) (**Zhou et al., 2020**).

La dérégulation de la réponse immunitaire, en particulier des lymphocytes T, semble être fortement impliquée dans le processus pathologique lié à COVID-19. La lymphopénie est devenue un marqueur de risque bien reconnu de la gravité de cette maladie. Elle est associée à une prévalence plus élevée des facteurs de risque connus de COVID-19 tels que l'âge avancé, le sexe masculin, l'hypertension, la maladie pulmonaire obstructive chronique, les maladies rénales chroniques, les maladies coronariennes et l'obésité. (**Zhao et al., 2020**).

### Objectifs de l'étude

Notre principal intérêt était de savoir si un nombre inférieur de lymphocytes et une lymphopénie pouvaient vraiment être des prédicteurs de la gravité du COVID-19 chez les patients hospitalisés au niveau de l'établissement public hospitalier Ali Boushaba (centre COVID) de la wilaya de Khenchela

Pour réaliser cette recherche, nous avons opté pour une démarche méthodologique composée de deux niveaux d'analyse, une recherche bibliographique dont l'objectif est de décrire tous les aspects théoriques de notre thème d'étude.

Dans le souci de compléter les aspects théoriques et de les étayer d'avantage, nous avons jugé utile de présenter une partie pratique en adaptant une méthodologie descriptive rétrospective menée au niveau du service d'Infectiologie de l'Établissement Public Hospitalier **Ali Boushaba Khenchela**.

Enfin pour atteindre les objectifs escomptés, nous avons opté pour une démarche structurelle, composée de deux chapitres qui sont :

- Le premier représente une synthèse bibliographique sur la Corona Virus Disease 2019 (COVID-19).
- Et enfin, une partie expérimentale dans laquelle nous présentons les méthodes analytiques utilisées puis les résultats obtenus et leur interprétation.

*Synthèse*  
*bibliographique*

### I. Les épidémies récentes à coronavirus

Les coronavirus infectent un grand nombre d'espèces de mammifères et d'oiseaux. Relativement bien étudiés aujourd'hui, ces virus n'ont pas toujours suscité un grand intérêt. Initialement, seule la recherche vétérinaire s'est intéressée à ces agents infectieux, en raison des maladies qu'ils causaient dans les élevages bovins, porcins ou encore aviaires, conduisant à des pertes économiques importantes pour les éleveurs. Les premiers coronavirus humains (HCoV), identifiés au siècle dernier, tels que le HCoV-229E ou le HCoV-NL63, ont été relativement peu étudiés en raison de leur pathogénicité réduite. Ils provoquent une infection respiratoire haute (rhinite, laryngite, otite) ou basse (bronchite, bronchiolite, ou pneumopathies), le plus souvent d'évolution bénigne (Vabret *et al.*, 2009).

Cependant, la situation a changé à la fin de l'année 2002, à la suite de l'émergence du premier coronavirus humain hautement pathogène, le SARS-CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*), responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). Dix ans plus tard, un nouveau coronavirus, le MERS-CoV (*Middle-east respiratory syndrome coronavirus*), fait son apparition. Il apparaît dans la péninsule arabique. Il s'agit d'un virus qui s'avère plus dangereux que le SARS-CoV de 2002, avec un taux de mortalité estimé à 35 % chez l'homme. (De Wit *et al.*, 2016).

À la fin de l'année 2019, plusieurs cas de pneumonies atypiques sévères sont recensés dans la ville de Wuhan, dans la province du Hubei en République Populaire de Chine. Déclarés à l'OMS par les autorités chinoises, l'émergence d'un nouveau coronavirus, similaire au SARS-CoV de 2002, est alors suspectée. Après isolement de la souche infectieuse chez des patients, l'hypothèse d'un nouveau coronavirus est confirmée : il s'agit d'un coronavirus qui partage 80 % de son génome avec celui du SARS-CoV. Initialement appelé nCoV-2019, il sera finalement rebaptisé SARS-CoV-2 par le Comité international de taxonomie des virus, et la maladie qu'il induit appelée COVID-19 (*coronavirus disease 19*, 19 pour 2019). Cette maladie émergente, qualifiée de pandémie le 11 mars 2020 par le directeur général de l'OMS, provoque une crise sanitaire et économique sans précédent depuis plusieurs décennies (Juckel *et al.*, 2020)

### II. Coronavirus SARS-CoV-2

#### II.1. Taxonomie du *Coronavirus SARS-CoV-2*

Découverts au cours des années 1960, les coronavirus appartiennent au domaine *des Riboviria*, à l'ordre *des Nidovirales*, à la famille *des Coronaviridae*, et à la sous-famille *des Coronavirinae*.

La sous-famille des *coronavirinae* est classifiée en quatre genres à savoir l'*alphacoronavirus*, le *bêtacoronavirus*, le *gammacoronavirus* et le *deltacoronavirus* et le SARS-CoV-2 appartient au genre des *Betacoronavirus* (Figure 01). (Juckel *et al.*, 2020).

Ces groupes de coronavirus ont tendance à infecter différents groupes d'animaux. Les *alphacoronavirus* et les *bêtacoronavirus* se trouvent principalement chez les mammifères, tandis que les *gammacoronavirus* et les *deltacoronavirus* se trouvent principalement chez les oiseaux, bien que les *gammacoronavirus* infectent également certains cétacés, notamment les bélugas et les grands dauphins (Singh *et al.*, 2021).

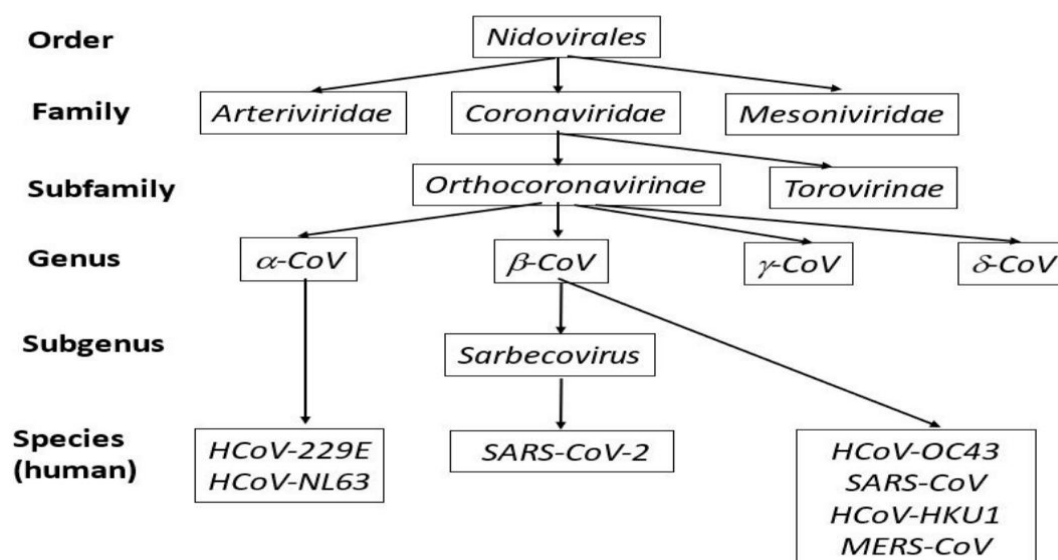


Figure 01 : Classification du Coronavirus humain (Malik, 2020)

## II.2. Structure du SARS-CoV-2

Les coronavirus (abrévés en CoV) constituent un groupe de virus dont le nom (issu du latin *corona* signifiant « couronne »), fait référence à l'apparence unique du virus au microscope électronique sous forme de petites sphères d'environ 130 nanomètres de diamètre avec un bord de projections ressemblant à la couronne solaire. Ce sont des virus enveloppés à ARN simple brin de polarité positive qui ont été isolés pour la première fois chez l'homme en 1965 (Gachelin, 2020).

La nucléocapside, hélicoïdale, formée de la protéine de capsid (N) complexée à l'ARN viral, est protégée par une enveloppe phospholipidique dans laquelle sont enchâssées les glycoprotéines de surface S [spike], E [enveloppe], M [membrane]. La protéine S est la protéine qui lie le répéteur cellulaire du SARS-CoV-2 (ACE2) et permet l'entrée dans la cellule. Elle est formée de deux sous-unités : S1 qui contient le domaine de liaison au

récepteur cellulaire, et S2 qui est essentiel pour la fusion du virus à la membrane cellulaire. (Mousavizadeh et Ghaseni, 2020) (Figure 02).

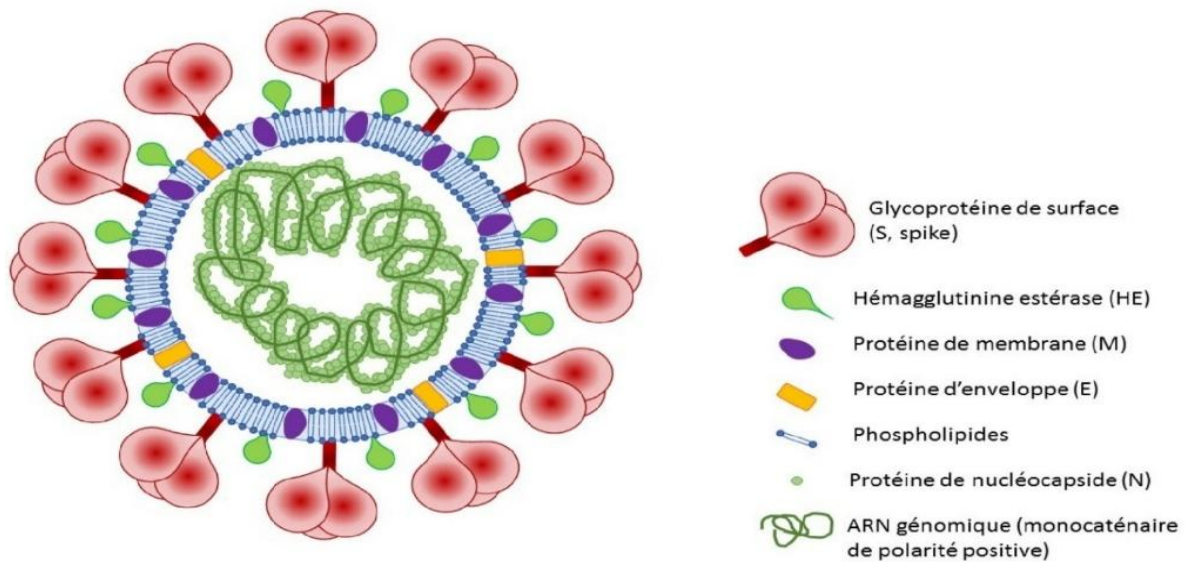


Figure 02 : Structure schématisée du SARS-CoV-2 (Wallet, 2021).

### II.3. Organisation du génome

Les coronavirus sont des virus enveloppés à ARN simple brin positif. Ils ont la particularité de posséder le plus long génome à ARN parmi les virus à ARN, constitué de 27 000 à 32 000 bases (soit un génome 100 000 fois plus petit que le génome humain). Ce génome est coiffé en 5' et polyadénylé en 3'. (Figure 03).

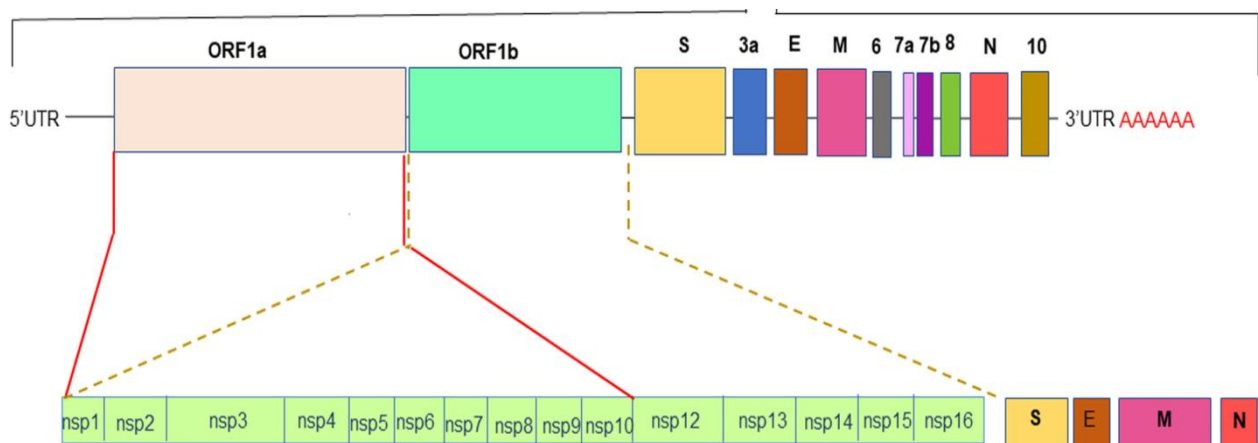


Figure 03 : Organisation génomique du SARS-CoV-2. (Lefevre et al., 2020)

L'ARN génomique des coronavirus porte l'information génétique indispensable à la production de nouveaux virions (Masters, 2006). Plus d'une dizaine de cadres de lecture (en anglais *open reading frame*, ORF) constituent le génome viral. Deux ORF dénommées

ORF1a et ORF1b, constituant les deux tiers de ce génome, codent 2 polyprotéines, pp1a et pp1ab. Ces deux ORF présentent un unique codon d'initiation et de terminaison. Elles ne constituent par conséquent qu'un seul et unique cadre de lecture (**Khilany et al., 2020**). Le tiers restant du génome code essentiellement pour les protéines de structures du virus dont trois glycoprotéines membranaires - la protéine Spike (S), les protéines de membrane (M) et d'enveloppe (E) ainsi que la protéine de capsid (N) (**Figure 03**).

La biosynthèse des deux polyprotéines est rendue possible grâce à un décalage du cadre de lecture causé par une structure secondaire particulière de l'ARN génomique, un pseudo-nœud, qui provoque le retour en arrière d'une base sur le ribosome. Pp1a et pp1ab sont les précurseurs de 15 à 16 protéines, dites non-structurales, que l'on nomme nsp (*non-structural proteins*), qui seront produites par auto-clivage des deux précurseurs. Les protéines ainsi produites s'assemblent ensuite entre elles pour former le complexe réplique-transcriptase indispensable à la réplication et à la transcription de l'ARN génomique viral lors de l'infection. (**Jungreis et al., 2020 ; Chen et al., 2020**).

#### **II.4. Mécanisme d'infection à coronavirus et cycle de réplication**

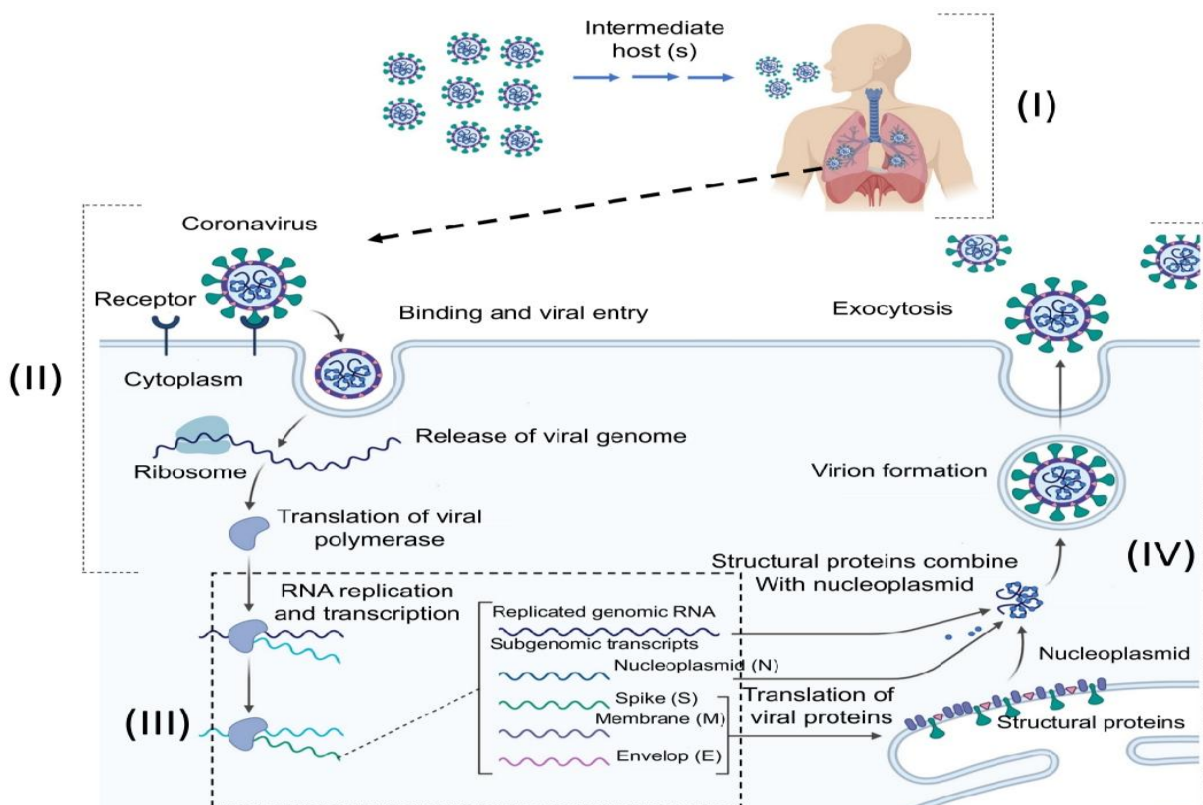
La capacité des coronavirus, comme pour les autres virus, à entrer dans une cellule hôte pour l'infecter, repose sur la reconnaissance d'un récepteur que celle-ci exprime à sa surface. Dans le cas des coronavirus, c'est la protéine S qui est responsable de la reconnaissance du récepteur cellulaire, souvent une protéine ayant une activité enzymatique.

Dans le cas des virus SARS-CoV-2, la protéine S utilise comme récepteur l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2, ACE2 (*angiotensin-converting enzyme 2*) exprimée, entre autres, à la surface des cellules pulmonaires, des pneumocytes de type II et des macrophages alvéolaires. ACE2 est aussi exprimée par les cellules endothéliales vasculaires du cœur, et intervient dans la régulation de la pression sanguine, ce qui pourrait expliquer le plus haut risque des personnes souffrant de maladies cardio-vasculaires, comme l'hypertension, en cas de COVID-19 (**Mercadier, 2003**).

Ainsi, pour délivrer son génome, le virus doit fusionner son enveloppe virale avec la membrane de la cellule cible. L'ARN entre le cytoplasme cellulaire et se fixe au ribosome de la cellule hôte par son coiffe méthylée en 5' et la queue polyadénylée en 3'. Le ribosome hôte forme une longue polyprotéine en traduisant le génome du virus et la polyprotéine est ensuite clivée en plusieurs protéines. Ensuite, les protéines non structurales fusionnent et forment une multi-protéine complexe réplique-transcriptase (RTC) nommé ARN-dépendant ARN polymérase (RdRp). (**Xu et al., 2020**).

RdRp synthétise l'ARN génomique de sens positif en tant que virus descendants par réplication et sous-sens positif ARN génomique sous forme de transcrits de gènes ou d'ARN messager (ARNm) par transcription. **(Figure 04)**.

Les ribosomes de l'hôte traduisent les ARNm en protéines structurales et en un certain nombre de protéines accessoires à l'intérieur du réticulum endoplasmique. Ensuite, les protéines structurales virales (S, E et M) sont combinées avec la nucléocapside par des interactions protéine-protéine. Enfin, les virus descendants sont ensuite libérés de la cellule hôte. La densité d'ACE2 dans chaque tissu est en corrélation avec la gravité de la maladie COVID-19 dans ce tissu. Au fur et à mesure que la maladie progresse, les voies respiratoires un échec et la mort consécutive peuvent survenir **(Xu et al., 2020)**.



**Figure 04** : Mécanisme d'infection à coronavirus et cycle de réplication **(Acter et al., 2020)**

### III. L'immunopathologie du COVID-19

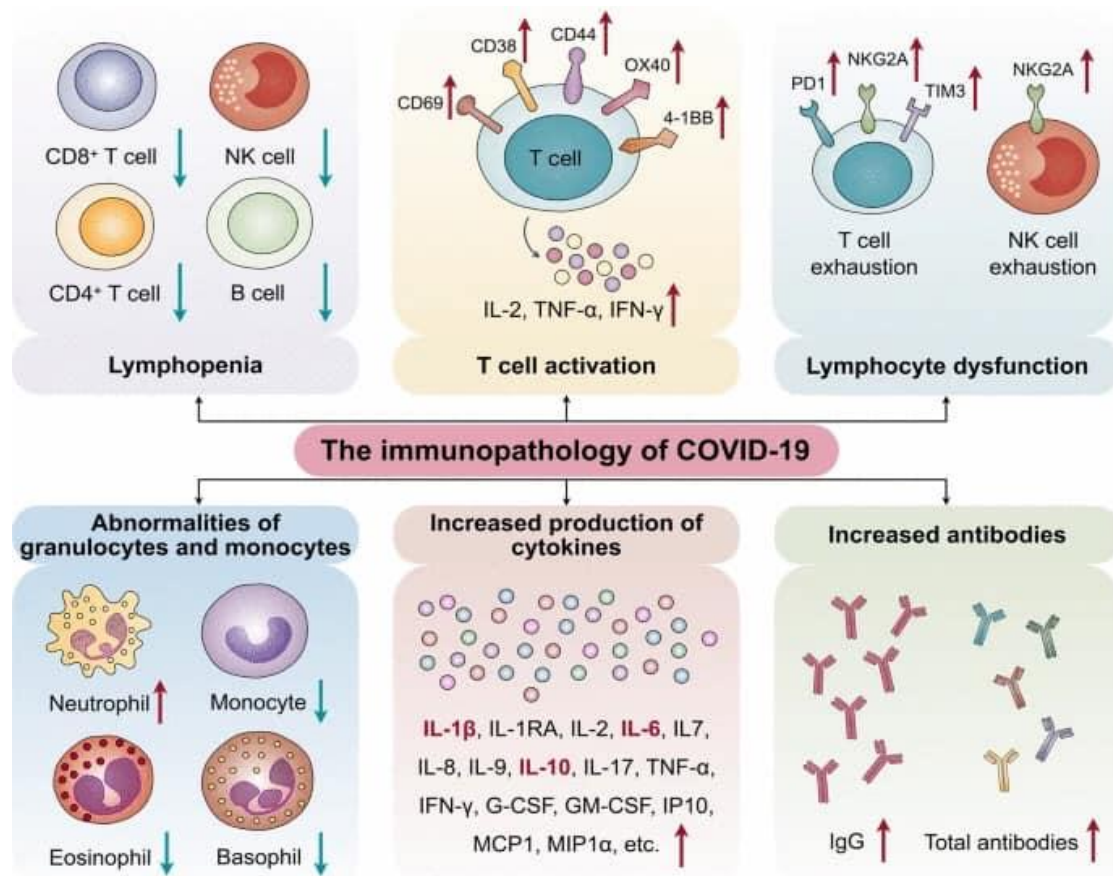
Depuis l'émergence du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), on dénombre plus de 766.620.422 cas de coronavirus à travers le monde et 6.932.670 décès. **(WHO, 2023)**.

Des recherches mondiales ont été rapidement entreprises pour en savoir plus sur le SRAS-CoV-2 et la maladie correspondante COVID-19. En un peu plus de 2 ans depuis l'émergence du virus, un large éventail de connaissances a été rassemblé. Les personnes

souffrant de la maladie correspondante (COVID-19) peuvent être divisées en cinq groupes, en fonction de la gravité de la maladie : asymptomatique, légère, modérée, sévère et critique (**Gao et al., 2021**). Les complications graves de la maladie observées dans un sous-ensemble de patients atteints de COVID-19 comprennent la pneumonie, le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) et les lésions cardiaques (**Huang et al., 2020**).

De vastes collections de données provenant de patients atteints d'une maladie légère et grave ont permis d'identifier plusieurs facteurs de risque de COVID-19 grave. Ces facteurs comprennent l'âge, le sexe et les comorbidités telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète et l'obésité (**Huang et al., 2020**).

Il a été aussi démontré que le SARS-CoV-2 perturbe les réponses immunitaires normales, entraînant une altération du système immunitaire et des réponses inflammatoires incontrôlées chez les patients sévères et critiques atteints de COVID-19. Ces patients présentent une lymphopénie, une activation et un dysfonctionnement des lymphocytes, des anomalies des granulocytes et des monocytes, des taux élevés de cytokines et une augmentation des immunoglobulines G (IgG) et des anticorps totaux. (**Figure 05**). (**Yang et al., 2020**)



**Figure 05** : L'immunopathologie du COVID-19. (**Yang et al., 2020**)

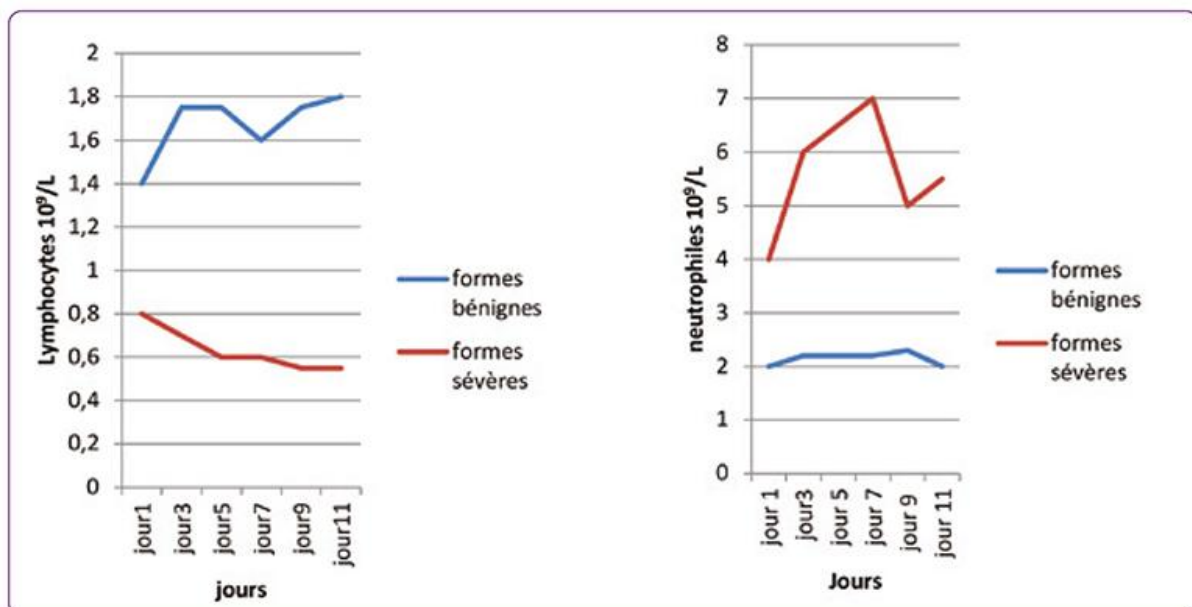
Chez les hommes, une mauvaise activation des lymphocytes T CD8 était corrélée à une aggravation de la maladie, tandis qu'une aggravation de la maladie chez les femmes était associée à des niveaux plus élevés de cytokines immunitaires innées (**Brodin, 2021; Takahashi et al., 2020**). Ainsi, les réponses immunitaires adaptatives, ou au moins les lymphocytes T, doivent être prises en compte lors de l'étude de la gravité du COVID-19.

### III.1. La lymphopénie

L'un des symptômes enregistrés les plus connus observés chez les patients hospitalisés COVID-19 est la lymphopénie dans le sang (**Huang et al., 2020**). Une lymphopénie est définie par un nombre de lymphocytes circulants inférieur à  $1500/\text{mm}^3$  chez l'adulte et  $4500/\text{mm}^3$  chez l'enfant avant huit mois. La lymphopénie peut être globale ou sélective, affectant une population lymphocytaire particulière. (**Régent et al., 2012**).

Le nombre absolu de lymphocytes T CD4 et CD8 a diminué chez tous les patients COVID-19 étudiés par rapport aux individus en bonne santé. La baisse des lymphocytes T était particulièrement forte dans les cas les plus graves (**Chen et al., 2020; Liu et al., 2020a; Sekine et al., 2020**) . (**Figure 06**).

D'ailleurs, les lymphocytes expriment le récepteur ACE2, ce qui les rend une cible directe du virus, donc leur altération et représenterait un facteur important d'exacerbation des symptômes de l'infection (**Admou, 2021**).



**Figure 06** : Valeurs des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes au cours de l'infection par le SARS CoV-2. (**Bertholom, 2021**).

Les patients atteints de COVID-19 sévère sont plus susceptibles de présenter une lymphopénie à l'admission, ce qui indique un facteur prédictif significatif pour les patients sévères (**Lippi et Plebani, 2020**). Les patients présentent également une réduction marquée du nombre de cellules CD4<sup>+</sup> T, CD8<sup>+</sup> T, NK et B (**Tan et al., 2020a**). Les pourcentages de lymphocytes étaient inférieurs à 20 % dans les cas graves (**Tan et al., 2020b**).

Chez les patients hospitalisés COVID-19, une augmentation des lymphocytes T CD8, et dans certaines études également des lymphocytes T CD4, était fortement associée à un traitement réussi. Aucune augmentation significative du nombre de lymphocytes T n'a été observée dans les traitements ayant échoué (**Rezaei et al., 2021**). Ces observations montrent que la quantité de lymphocytes T dans le sang est associée à l'issue de la maladie.

### III.2. Activation et dysfonctionnement des lymphocytes

Les études de l'immunité cellulaire réalisée dans le cadre de l'infection par le SARS-CoV-2 sont peu nombreuses et présentent des lacunes quant à la standardisation des mesures, rendant difficile leur comparaison.

Le séquençage de cellules sanguines, a montré que les lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup>, isolés de patients infectés, présentent, malgré l'existence d'une lymphopénie, un degré élevé d'expansion clonale et de conversion en divers phénotypes mémoires. Au cours de cette analyse, l'expansion des lymphocytes T effecteurs CD4<sup>+</sup>, exprimant des marqueurs de prolifération cellulaire, ainsi que celle de lymphocytes T CD8<sup>+</sup>, exprimant le granzyme et la perforine, ont été détectées dans le sang des patients infectés. (**Wen et al., 2020**).

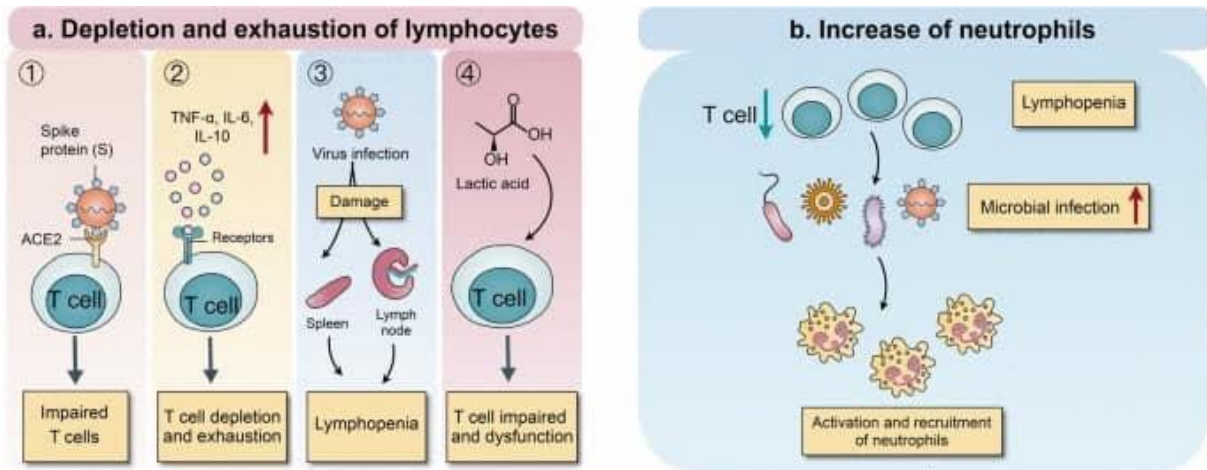
De plus, les lymphocytes T chez les patients atteints de COVID-19 présentent des phénotypes d'épuisement suite à une activation anormale. (**Li et al., 2020**).

Les niveaux de protéine de mort cellulaire programmée (apoptose) sur les lymphocytes T CD8<sup>+</sup> sont augmentés dans les stades manifestement symptomatiques par rapport au stade prodromique, et des niveaux maximaux sont détectés dans des conditions sévères. De plus, l'expression du récepteur de type lectine des cellules tueuses sur les lymphocytes cytotoxiques, y compris les cellules NK et CD8<sup>+</sup> T, est élevée. Ainsi, des niveaux d'épuisement élevés et une diversité fonctionnelle réduite des lymphocytes T peuvent prédire une progression sévère chez les patients atteints de COVID-19. (**Yang et al., 2020**).

Il existe plusieurs mécanismes potentiels responsables de la déplétion et du dysfonctionnement des lymphocytes (**Yang et al., 2020**) :

(1) Il a été rapporté que le SRAS-CoV-2 infecte les cellules épithéliales respiratoires humaines par le biais d'interactions entre les protéines S (glycoprotéine Spike) du virus et les

récepteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). De plus, le SRAS-CoV-2 peut infecter directement les cellules T et les macrophages, ce qui est une caractéristique clé de la pathogenèse médiée par le SRAS-CoV. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que l'expression du récepteur ACE2 sur les lymphocytes, en particulier sur les lymphocytes T, favorise l'entrée du SRAS-CoV-2 dans les lymphocytes.



**Figure 07** : Mécanismes potentiels de l'immunopathologie induite par le SRAS-CoV-2. (Yang *et al.*, 2020)

(2) Une autre étude a montré que la diminution du nombre de cellules T est inversement corrélée aux niveaux de TNF $\alpha$ , IL-6 et IL-10, indiquant qu'une augmentation des niveaux de cytokines inflammatoires peut favoriser la déplétion et l'épuisement des populations de cellules T en même temps que la progression de la maladie. .

(3) De plus, le virus SARS-CoV-2 peut détruire directement les organes lymphatiques, y compris la rate et les ganglions lymphatiques, car une atrophie de la rate et une nécrose des ganglions lymphatiques ont été observées, induisant davantage de lymphopénie.

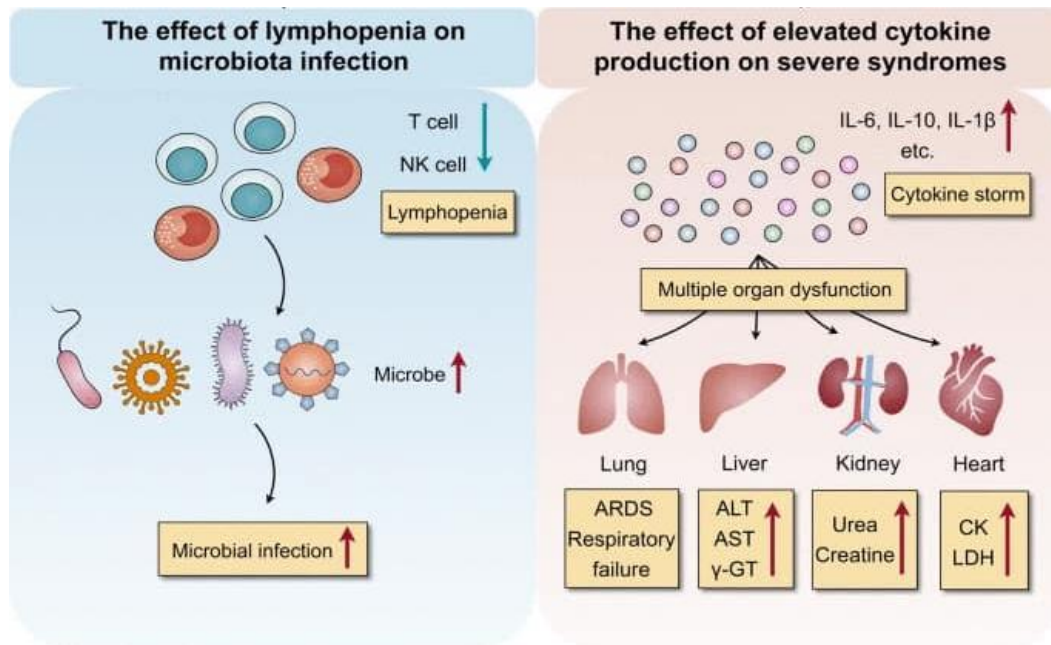
(4) Enfin, une augmentation du taux d'acide lactique a été détectée dans le sang des patients atteints de COVID-19 sévère, qui peuvent inhiber la prolifération des lymphocytes. (**Figure 07**).

### III.3. Implications cliniques de l'immunopathologie induite par le SRAS-CoV-2

Les signatures immunitaires médiées par le SRAS-CoV-2 peuvent influencer les résultats des patients atteints de COVID-19 en clinique.

Les patients atteints de COVID-19 et présentant une lymphopénie sont plus sujets aux infections bactériennes (surinfection), ce qui entraîne une progression de la maladie et une gravité accrue. De plus, les tempêtes de cytokines peuvent déclencher un dysfonctionnement

de plusieurs organes induit par l'inflammation, y compris des lésions pulmonaires pouvant entraîner un SDRA, une insuffisance respiratoire, des lésions hépatiques avec l'alanine aminotransférase (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST) et la  $\gamma$ -glutamine transférase ( $\gamma$ -GT) régulation à la hausse, lésions rénales avec augmentation des taux d'urée et de créatine, et lésions cardiaques avec augmentation des taux de créatine kinase (CK) et de lactate déshydrogénase (LDH) (Yang *et al.*, 2020). (Figure 08).



**Figure 08** : Implications cliniques de l'immunopathologie induite par le SRAS-CoV-2. (Yang *et al.*, 2020)

#### III.4. Stratégies immunothérapeutiques potentielles pour COVID-19

Comme discuté ci-dessus, il existe des preuves solides soutenant une association étroite entre l'immunopathologie induite par le SRAS-CoV-2 et la faible survie des patients atteints de COVID-19. Malheureusement, les traitements antiviraux, glucocorticoïdes et immunoglobulines n'ont pas montré d'amélioration significative de la survie des patients atteints de COVID-19 sévère.

Par conséquent, le ciblage des profils immunitaires spécifiques au COVID-19, par exemple en améliorant les lymphocytes ou en inhibant l'inflammation, sont des stratégies de traitement prometteuses pour les cas graves. L'amélioration des lymphocytes comprend la thérapie à base de cellules NK, les immuno-modulateurs ou la thérapie au plasma convalescent. Pour inhiber l'inflammation, des stratégies telles que la thérapie à base de cellules souches mésenchymateuses (MSC), la thérapie à base de cellules T régulatrices

(Treg), la purification du sang, le blocage de la signalisation de l'IL-6 et les inhibiteurs de Janus kinase (JAK) peuvent être utilisées (**Liu *et al.*, 2020b**).

Dans une nouvelle étude, des chercheurs et chercheuses de l'Inserm ont montré que le processus de l'apoptose pouvait être bloqué *in vitro* par l'administration d'un inhibiteur de caspase. Les caspases sont des enzymes intracellulaires (protéases à cystéine) indispensables au phénomène de l'apoptose.

Pour les auteurs de l'étude, cette découverte ouvre la voie d'une piste thérapeutique chez les patients ayant un COVID-19 sévère. L'idée est désormais de mettre en place des essais cliniques de phase 1 pour tester la sécurité des inhibiteurs de caspase chez l'Homme. Les lymphocytes T sont la clé de voûte du système immunitaire. Ainsi, ces molécules pourraient avoir une utilité à terme pour les patients présentant une lymphopénie lors de leur entrée à l'hôpital.

### **VI. Numération des lymphocytes totaux**

L'exploration de l'hématopoïèse commence en routine par l'hémogramme qui est aussi appelé Numération Formule Sanguine (NFS). C'est un test sanguin couramment réalisé en pratique médicale. Il fournit des informations précieuses sur l'état de santé général d'un patient et peut être utilisé pour identifier des anomalies révélatrices de pathologies sous-jacentes.

#### **VI. 1. Numération Formule Sanguine (NFS)**

Ce test analyse les différents types de cellules sanguines, notamment les globules rouges (GR), les globules blancs (GB) et les plaquettes (PLT), ainsi que d'autres paramètres tels que l'hémoglobine et l'hématocrite.

C'est un examen d'orientation très important devant de très nombreuses situations, des signes évoquant une diminution d'une ou plusieurs lignées sanguines : syndrome anémique, syndrome hémorragique, syndrome infectieux. Et aussi des signes évoquant une augmentation d'une ou plusieurs lignées sanguines

L'hémogramme se fait de nos jours par les automates d'analyse médicales, à partir d'échantillons sanguin, et conservés grâce à un anticoagulant. Les résultats de la NFS peuvent varier en fonction de divers facteurs, notamment l'âge, le sexe, l'état de santé général, les antécédents médicaux et les médicaments pris par le patient. Le test doit être interprété par un professionnel de la santé, en tenant compte du contexte clinique global du patient.

### VI. 2. Les automates d'hématologie

Au début du siècle dernier, la formule sanguine complète était réalisée exclusivement par des méthodes manuelles. Les numérations cellulaires (GR, globules blancs et PLT) étaient faites à l'aide d'une plaque graduée, appelée hémocytomètre. L'hémoglobine était évaluée par une méthode colorimétrique (méthode de la cyanméthémoglobine). L'hématocrite était mesuré en centrifugeant un échantillon de sang total dans un tube gradué (tube de Wintrobe). La formule leucocytaire différentielle était calculée d'après la répartition, en pourcentage, des éléments blancs du sang dans 100 à 200 globules blancs qui se trouvaient sur un frottis sanguin coloré.

Vers la fin du siècle, plusieurs améliorations techniques ont permis d'automatiser la formule leucocytaire différentielle, grâce à ces appareils, on peut répartir environ 8000 globules blancs en quelques secondes. De plus, l'évaluation par les techniques développées permet de séparer ces 8000 cellules dans les sous-groupes de leucocytes que l'on connaît.

Les compteurs d'hématologie ou automates d'hématologie sont des appareils plus ou moins complexes utilisés pour la réalisation d'une formule sanguine complète (quantitative et qualitative). Ils comprennent la détermination des nombres absolus des globules rouges, des plaquettes; le dosage de l'hémoglobine; la mesure de l'hématocrite; le calcul des constantes érythrocytaires : Volume Globulaire Moyen (VGM), Volume plasmatique Moyen (VPM) Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH) et Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH); pour certains, la numération des réticulocytes.

Et il permet l'établissement pour les globules blancs de la formule leucocytaire donnant les pourcentages des différents types des leucocytes : polynucléaires neutrophiles (PNN), polynucléaires éosinophiles (PNE), polynucléaires basophiles (PNB), lymphocytes (Ly) et les monocytes (Mo).

Les formules sanguines contenant des résultats anormaux devront être évaluées par une autre technique, Habituellement sur un frottis sanguin standard réalisée par un hématologue qui fera une interprétation diagnostique des anomalies décelées.

Les techniques de mesure des compteurs d'hématologie sont

- Analyse par impédance ;
- Analyse par diffraction laser ;
- Analyse par un courant à haute fréquence ;
- Analyse par cytochimie ou lyse chimique ;
- Analyse par fluorescence. **(Imbert et Jouault, 2004) :**

# *Matériel et méthodes*

Le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et ses variants ont causé plus de 700 millions de cas confirmés et plus de 6 millions de décès. Outre les manifestations cliniques courantes, 63 % des patients admis pour la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) souffraient de lymphopénie, passant à 85 % chez les patients atteints d'une maladie grave.

Depuis la première étude descriptive en Chine concernant l'infection au COVID-19, le nombre de lymphocytes est un marqueur d'intérêt. Il a été associé à un COVID-19 sévère, et les non-survivants du COVID-19 auraient un nombre de lymphocytes significativement inférieur à celui des survivants (**Huang *et al.*, 2020**).

Notre principal intérêt était de savoir si un nombre inférieur de lymphocytes et une lymphopénie pouvaient vraiment être des prédicteurs de la gravité du COVID-19, car ces outils de laboratoire sont facilement disponibles. Nous aimerions également analyser si les caractéristiques des patients telles que l'âge et les comorbidités affectent la relation entre le nombre de lymphocytes et le COVID-19.

### **I. Type, lieu et période d'étude**

Pour atteindre nos objectifs, nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 122 patients atteints de la Covid-19 hospitalisés durant la période 2021 - 2022 au niveau du service d'Infectiologie de l'Établissement Public Hospitalier **Ali Boushaba Khenchela**. Pour la réalisation pratique de cette étude, il a fallu d'abord avoir une autorisation du chef de service pour avoir des données des malades atteints de la Covid-19.

Les données ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des patients des deux sexes hospitalisés suite à une atteinte par la COVID-19 (diagnostic confirmé par un test de PCR positif et/ou des signes radiologiques spécifiques au scanner thoracique). Les résultats de la Numération Formule Sanguine (NFS) (bilan d'admission et suivi) ou obtenus dans les 24 heures suivant l'hospitalisation ainsi que les caractéristiques démographiques comprenaient l'âge, le sexe et les affections sous-jacentes telles que l'obésité (définie comme un indice de masse corporelle calculé  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), le statut tabagique, l'hypertension, le diabète, les maladies pulmonaires et les cancers ont été utilisés dans l'étude.

Tous les patients de l'étude ont été suivis depuis leur admission jusqu'à leur décès ou jusqu'à leur sortie de l'hôpital. Pour les patients ayant subi plusieurs admissions au cours de la période d'étude, le résultat le plus grave a été attribué. Le critère de jugement principal de cette étude était la mortalité toutes causes confondues pendant l'hospitalisation. La

lymphopénie a été définie comme un nombre absolu de lymphocytes  $< 1,1 \times 10^9/L$  (1100 cellules/mm<sup>3</sup>).

Les patients présentant la COVID-19 et dont les dossiers médicaux étaient incomplets sont exclus de cette étude

### II. La Numération Formule Sanguine (NFS).

L'hémogramme correspond à l'étude quantitative et qualitative du sang. Il comprend les paramètres suivants : NFS, frottis sanguin. Dans notre contexte, la réalisation d'une NFS consiste à compter grâce à un automate les différents éléments cellulaires du sang.

Pour connaître la technique de réalisation d'une NFS nous avons effectué une période de stage au niveau du laboratoire central de biologie médicale de l'Établissement Public Hospitalier **Ali Boushaba Khenchela**.

#### II.1 Mode opératoire

L'étude de la NFS au laboratoire a considérablement bénéficié des progrès technologiques réalisés ces dernières années, notamment en matière d'automatisation et d'excellents réactifs sont également à la disposition des biologistes. La recherche de la qualité est une exigence quotidienne dans les laboratoires. Or en hématologie plus encore que dans les autres disciplines de biologie, la qualité est conditionné par l'étape pré-analytique.

##### II.1.1. Phase pré-analytique

Le prélèvement sanguin veineux est réalisé au niveau de la ponction veineuse au niveau du pli du coude après la mise en place d'un garrot, dans un tube de 4 ml qui contient comme anticoagulant l'acide éthylène diamine tétra-acétique dipotassique (EDTA).



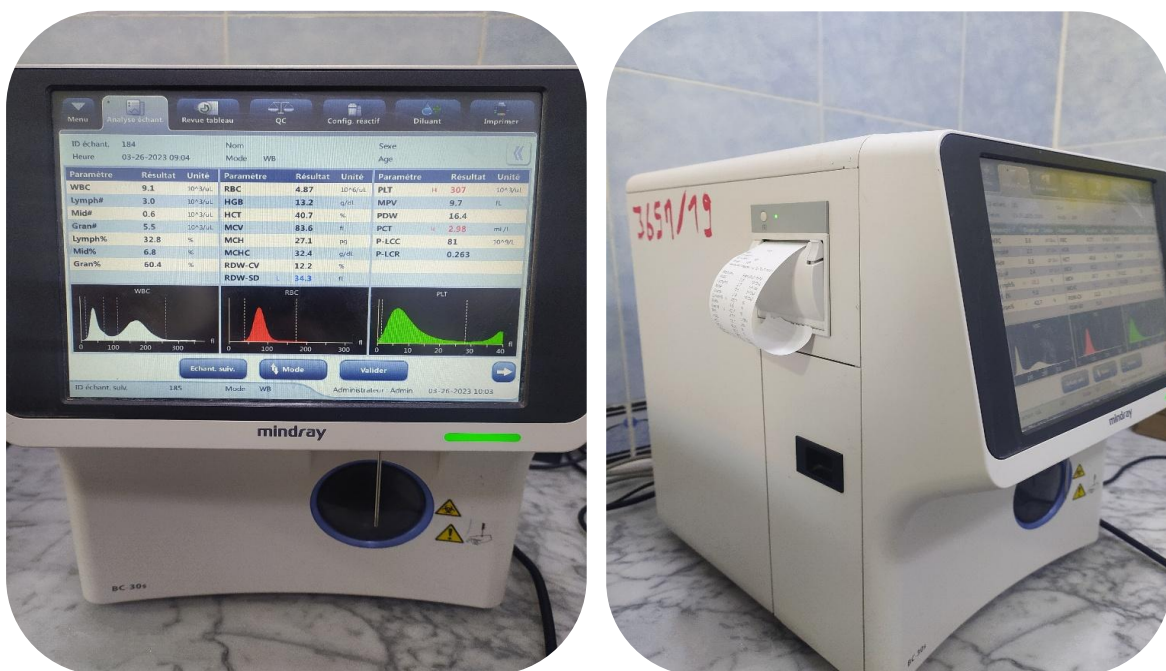
**Photographie 01** : Technique utilisée pour le prélèvement sanguin.

Ensuite on fait agiter les tubes par retournements lents successifs afin d'éviter la formation des micro-caillots mais aussi pour avoir une analyse cytologique correcte et une numération plaquettaire exacte.

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

### 11.1.2. Phase analytique

La numération de la formule sanguine est faite sur un automate d'hématologie quantitatif **Mindray BC – 30S** dont le principe est basé sur une Méthode par impédance pour le comptage des globules blancs et rouges et réactif non cyanuré pour le test d'hémoglobine. (Moueden *et al.*, 2021)



**Photographie 02 :** Côté Avant et côté gauche de l'automate d'hématologie Mindray BC- 30s

L'analyseur automatique d'hématologie BC-20s est compact, puissant, très complet, abordable, et représente ce qu'un analyseur en 3 parties devrait être.

### 11.1.3. Le principe de fonctionnement de l'automate d'hématologie Mindray BC- 30s

Appelé encore principe « Coulter » du nom de son inventeur. C'est la méthode de référence; l'appareil utilise les variations d'une résistance électrique afin de déterminer la taille des cellules sanguines, les cellules en passant à travers une ouverture déplacent un volume égal de fluide conducteur. De plus un courant électrique est appliqué au niveau de cette ouverture. Chaque passage d'une cellule à travers l'ouverture provoque alors une

augmentation de la résistance électrique. Cette augmentation est traduite en impulsions électriques dont la hauteur est directement proportionnelle au volume cellulaire.

Le nombre d'impulsions générées indique le nombre de particules passées à travers l'ouverture. La détermination de la taille de la cellule est donc basée sur le déplacement du liquide et on obtient par conséquent la mesure du volume cellulaire. (Harmouchi, 2020).

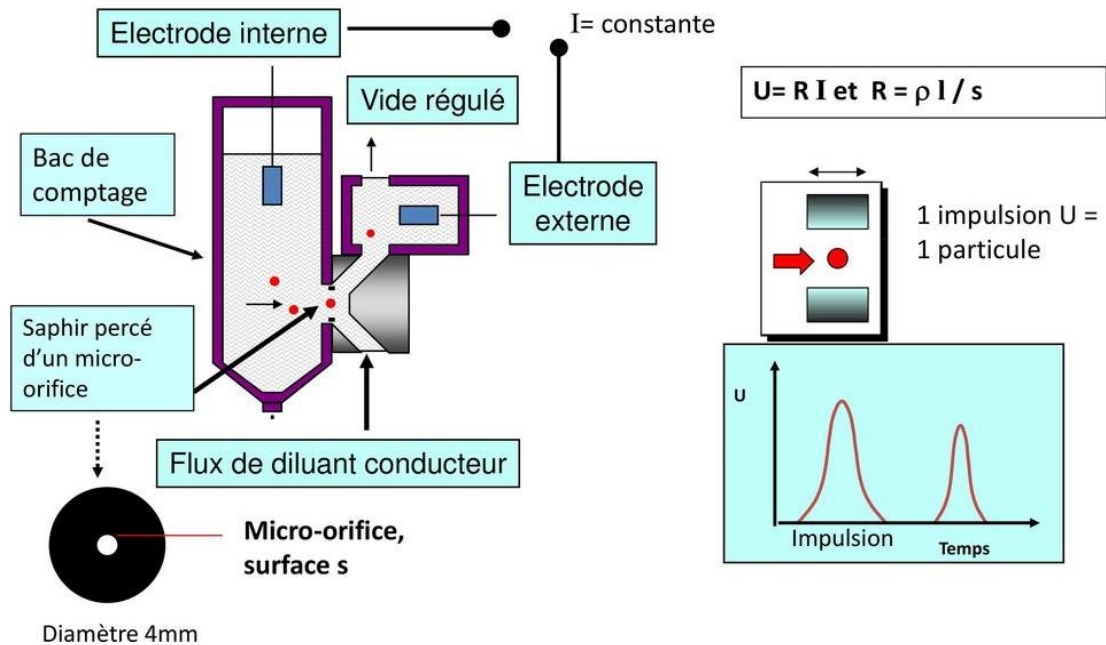


Figure 09 : Principe de mesure par variation d'impédance (Imbert et Jouault, 2004).

### II.1.4. Mode opératoire

L'appareil aspire 09 µl de sang total bien homogénéisé à partir d'un tube de prélèvement ouvert et maintenu au contact de la sonde d'aspiration.



Photographie 03 : Aspiration de l'échantillon de sang total par l'automate

Un volume de **1,41** ml de diluant ou tampon iso-osmotique est ajouté automatiquement dans la cuve de pré mixage pour atteindre un rapport de dilution 1/157,65. L'échantillon dilué est alors divisé en deux parties distinctes :

**21,6** µl de l'échantillon dilué sont mélangés avec **2,2** ml de diluant pour l'analyse des paramètres érythrocytaires et plaquettaires.

Le reste est mélangé avec **0,31** ml de réactif de lyse dans la chambre de mélange pour les globules blancs. Ce réactif altère les membranes des globules rouges et permet la libération de l'hémoglobine. Cette dilution est utilisée pour mesurer les globules blancs ainsi que le taux d'hémoglobine.

Les paramètres mesurés et calculés par l'automate sont :

- **Les paramètres érythrocytaires** : le nombre des globules rouges (RBC), taux d'hémoglobine (HGB), hématocrite (HCT), le volume globulaire moyen (VGM), la teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH) et la concentration moyenne en Hb (CCMH).

- **Les paramètres leucocytaires** : le nombre des leucocytes (WBC) et la formule leucocytaire complète : Les granulocytes neutrophiles (NEUT), éosinophiles (EOS), basophiles (BASO), lymphocytes (LYMPH) et monocytes (MONO).

- **Les paramètres plaquettaires** : le taux des plaquettes (PLT) et le volume plaquettaire moyen (MPV)

Le **Mindray BC- 30s** mesure l'hémoglobine par spectrophotométrie. La longueur d'onde de la source lumineuse est de 530~535 nm.

L'hématocrite, la CCMH et la TCMH sont calculés dès que les paramètres concernés sont mesurés :

- **Hématocrite** = Volume Globulaire Moyen × nombre de globules rouges
- **CCMH** = hémoglobine / hématocrite
- **TCMH** = hémoglobine / nombre de globules rouges.

### II.1.5. Phase post analytique

De nos jours le comptage des cellules sur automate a rationalisé le comptage des cellules sanguines, et par rapport aux problèmes du diagnostic et à la qualité, c'est plus reproductible et pratique que le comptage manuel.

A l'obtention des résultats chiffrés, s'est ajoutée une visualisation au moins partielle des particules énumérées sous la forme de graphes mono-bi ou multiparamétrique. Divers messages d'alertes ont été mis en place en parallèle pour signaler plus précisément certaines

anomalies de mesure ou d'analyse. Ces divers messages et histogrammes complètent aujourd'hui l'interprétation technique et biologique de l'hémogramme (Ghaffour, 2014).



**Figure 10:** Écran "Analyse d'échantillon"

Il s'agit d'une étape essentielle, y compris la validation des hémogrammes en éliminant d'éventuels problèmes pré-analytiques qui peuvent être liés au prélèvement ou à son acheminement, ainsi que des pièges techniques dus à l'automate ou à l'échantillon.

En l'absence de ces causes d'erreur, les résultats sont validés en tenant compte des valeurs de références et d'éventuelles données antérieures. En cas d'anomalies quantitatives ou qualitatives la NFS sera écartée.

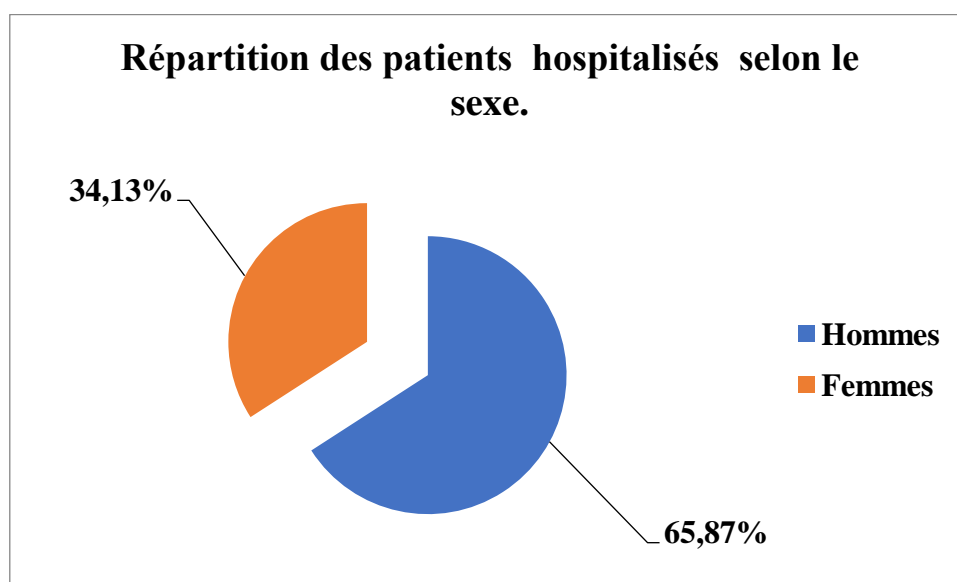
# *Résultats et discussion*

## I. Caractéristiques épidémiologiques

Durant la période 2021 - 2022 et après avoir exclu les dossiers incomplets, un total de 122 dossiers de patients atteints de COVID-19 a été inclus dans l'analyse finale.

### 1.1. Répartition des patients hospitalisés par sexe

Dans notre étude, la répartition sur la **figure 11** des 122 patients hospitalisés durant la pandémie du COVID-19 par sexe montre une prédominance masculine avec 64.75 % (**79** patients) contre 35.25 % chez les femmes (**43** patientes).



**Figure 11** : Répartition des patients hospitalisés selon le sexe.

### 1.2. Répartition des patients hospitalisés par tranche d'âge

La structure par âge de notre population d'étude est également un facteur à prendre en considération, en effet le taux d'hospitalisation augmente avec l'âge, plus la personne infectée par le SARS-CoV-2 est âgée plus elle a des chances d'avoir une forme sévère du COVID-19.

La répartition de ces 122 patients par tranche d'âge montre que la majorité appartient à l'âge adulte. En effet, 40.16 % de l'ensemble des patients (49 cas) font partie de la tranche d'âge ayant entre 60-79 ans. 31.14 % de l'ensemble des patients (38 cas) font partie de la tranche d'âge ayant entre 80 et 100 ans. On remarque aussi que les personnes jeunes et ayant un âge inférieures de 20 ans sont très minoritaires et représente seulement 1.63 %. (**Figure 12**).

Plusieurs études ont démontré que l'âge avancé est un facteur de conséquences graves de la COVID-19. (Grasselli *et al.*, 2020; Wu *et al.*, 2020; Sun *et al.*, 2020).

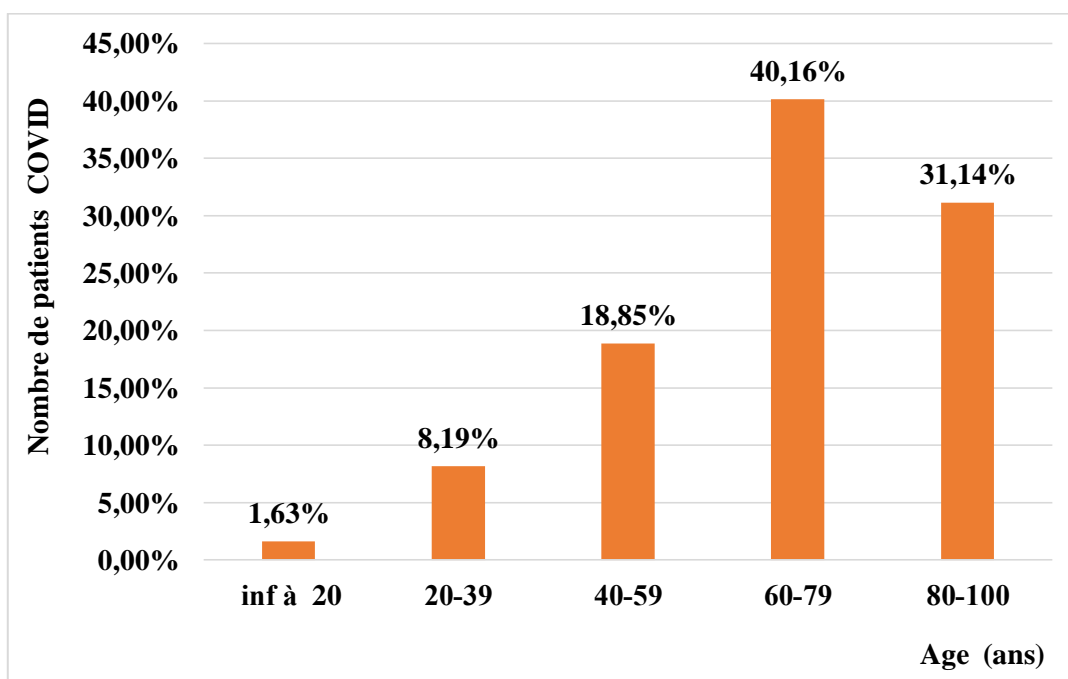


Figure 12 : Répartition des patients hospitalisés selon l'âge.

### I.3. Répartition des patients selon le taux bas des lymphocytes (Lymphopénie)

Une lymphopénie est définie par un nombre de lymphocytes circulants inférieur à  $0,8 \times 10^9 / L$  chez l'adulte et  $0,45 \times 10^9 / L$  chez l'enfant avant huit mois. La lymphopénie peut être globale ou sélective, affectant une population lymphocytaire particulière. Le diagnostic étiologique doit tenir compte de l'âge, du contexte, des manifestations clinico-biologiques associées et des thérapeutiques reçues.

Mais les valeurs de référence diffèrent d'un pays à un autre selon les techniques et l'appareillage utilisés dans les laboratoires de biologie clinique

Au laboratoire de l'établissement public hospitalier Ali Boushaba, ils travaillent avec une valeur de lymphocytes variant entre  $0,8 \times 10^9 / L$  et  $4 \times 10^9 / L$ .

Pour le traitement de nos résultats on a adopté la définition suivante : La lymphopénie est définie comme une diminution en dessous de la valeur normale qui est  $0,8 \times 10^9 / L$  du nombre de lymphocytes circulants.

Après traitement des dossiers, on a classé les cas de lymphopénie en trois classes

- Normal ( $0,8 \times 10^9 / L \leq \text{lymphocytes} < 4 \times 10^9 / L$ )
- Bas ( $0,5 \times 10^9 / L \leq \text{lymphocytes} < 0,8 \times 10^9 / L$ )
- Très bas ( $< 0,5 \times 10^9 / L$ ).

Sur les 122 dossiers traités 87 patients (71.31 %) avaient un nombre de lymphocytes inférieur à  $0.8 \times 10^9$  cellules / L alors que 37 patients (28.68 %) avaient un taux normal de lymphocytes variant entre  $0.8 \times 10^9$  / L et  $4 \times 10^9$  / L

La répartition des patients présentant une lymphopénie par sexe a montré que 59 patients (67.82 %) étaient des hommes contre seulement 28 femmes (32.18 %). On remarque donc une prédominance masculine (Figure 13).

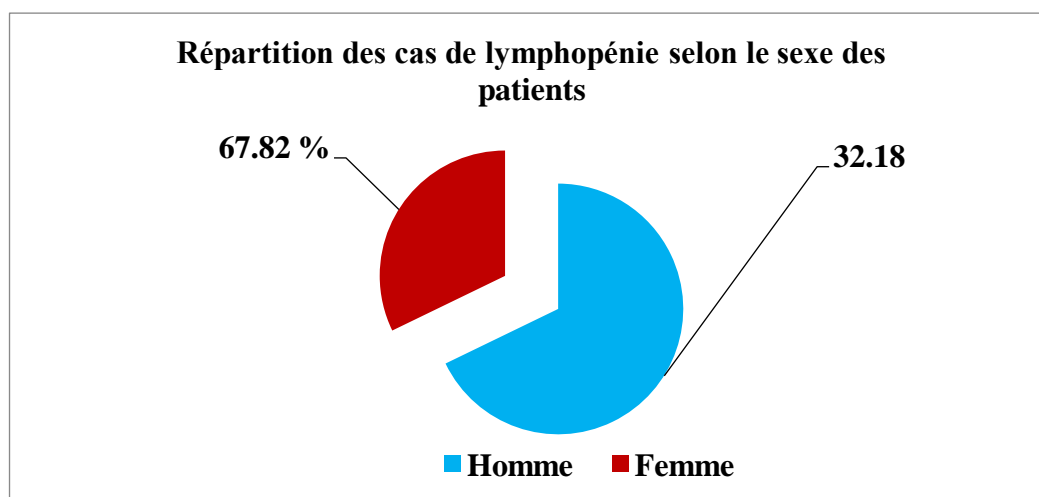


Figure 13 : Répartition des cas de lymphopénie selon le sexe des patients

La répartition des cas de lymphopénie selon l'âge sur la figure 14 montre que les patients âgés entre 60 et 79 ans sont les plus touchés, c'est aussi le cas des patients âgés de plus de 80 ans

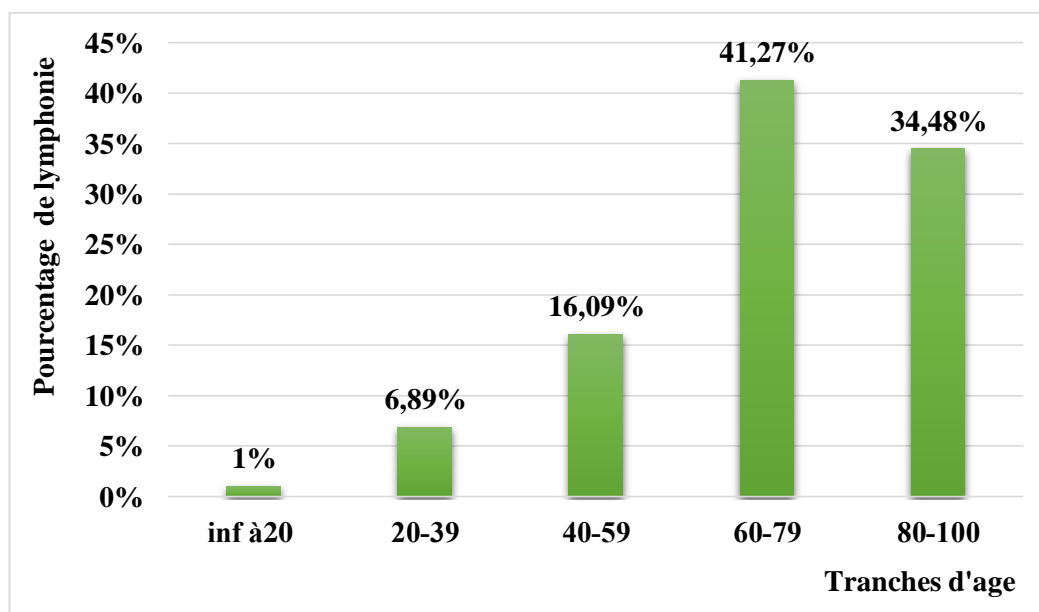


Figure 14 : Répartition des cas de lymphopénie selon l'âge des patients

#### 1.4. Evolution de la COVID-19 et les cas de lymphopénie

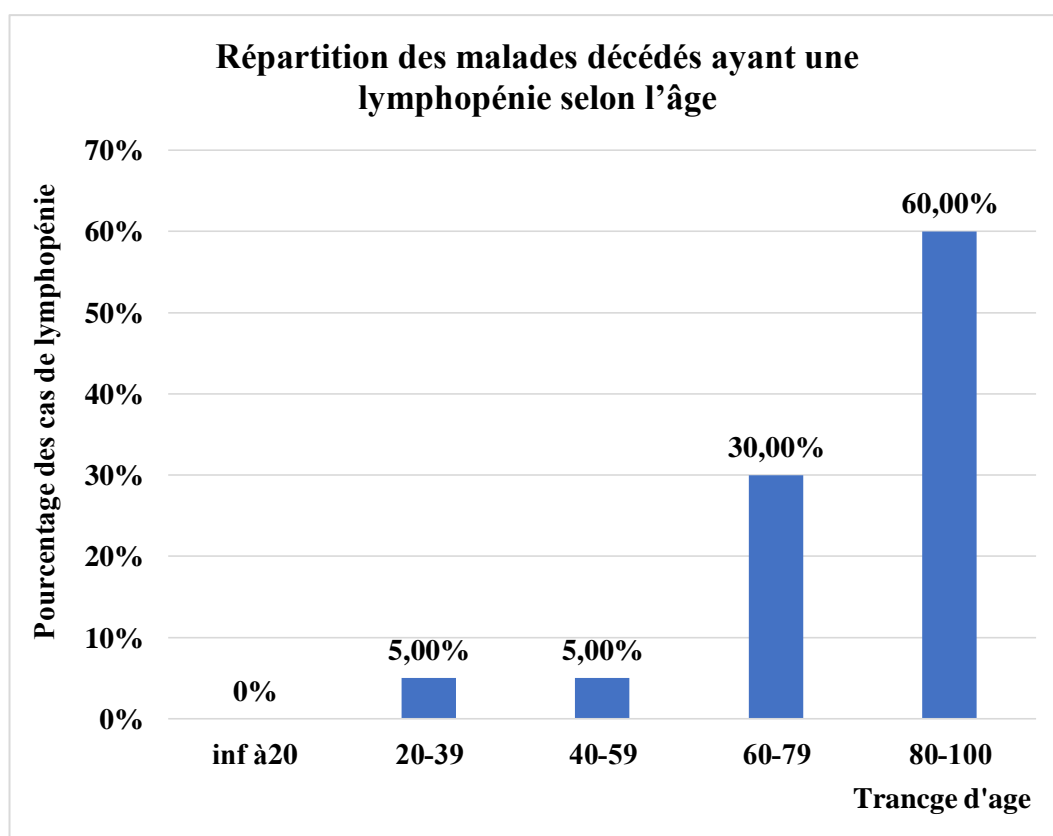
Le suivi de l'évolution de la maladie COVID-19 chez nos patients montre que 97 patients (**79.51 %**) se sont rétablis et ont survécu à leur maladie alors que 25 patients (**20.49 %**) sont décédés.

Parmi les 87 patients diagnostiqués avec une lymphopénie 20 patients (**22.98%**) sont décédés. On remarque que le taux des cas décédés avec une lymphopénie est plus élevé chez le sexe masculin 80 % (**16 patients**) que chez le sexe féminin avec un taux de 20 %. (**04 patientes**). La prédominance masculine est aussi présente dans les cas de décès.

La répartition des patients avec une lymphopénie décédés par tranche d'âge montre que la surmortalité masculine due à la Covid-19 est importante à partir de la soixantaine et plus importante pour le groupe d'âge de 80 ans et plus (**Figure 15**).

Selon la **figure 15** on constate que 60 % des patients décédés atteints de COVID-19 et ayant une lymphopénie ont un âge compris entre 80 et 100 ans ; par contre 30 % des patients ont un âge compris entre 60 et 79 ans, les malades qui ont un âge compris entre 20 et 39 ont le même taux 05 % que ceux ont un âge entre 40 et 59ans.

Aucun cas de décès n'a été signalé pour les jeunes de moins de 20 ans



**Figure 15** : Répartition des malades décédés et ayant une lymphopénie selon l'âge

## II. Etude des variations de la lymphopénie chez les patients durant leur hospitalisation

Les informations épidémiologiques et cliniques des patients décédés diagnostiqués avec une lymphopénie sont résumées sur le tableau I. On remarque une surmortalité masculine associée avec troubles sous-jacents et comorbidités graves. Les comorbidités les plus présentes sont le diabète et l'hypertension artérielle suivies des insuffisances cardiaques et rénales.

**Tableau I :** Informations cliniques des patients décédés avec une lymphopénie

	Age (ans)	Sexe	Taux de lymphopénie	Troubles sous-jacents	Hyperleucocytose
1	57	H	0.38*10 <sup>9</sup> /L	Le cancer du rhino-pharynx	+
2	86	H	0.4*10 <sup>9</sup> /L	Fibrillation auriculaire	+
3	72	H	0.27*10 <sup>9</sup> /L	Diabète Hypertension artérielle Insuffisance rénale chronique	+
4	89	F	0.2*10 <sup>9</sup> /L	Diabète	+
5	35	H	0.1*10 <sup>9</sup> /L	Tuberculose Embolie pulmonaire	-
6	85	H	0.4*10 <sup>9</sup> /L	Hypertension artérielle Pneumopathie sévère	+
7	73	H	0.3*10 <sup>9</sup> /L	Hypertension artérielle Diabète	+
8	81	H	0.3*10 <sup>9</sup> /L	Hypertension artérielle Diabète	+
9	70	H	0.2*10 <sup>9</sup> /L	Coagulation intravasculaire disséminée (thrombose) Taux de prothrombine inf à 5%	-
10	93	H	0.32*10 <sup>9</sup> /L	Diabète post COVID	+
11	80	F	0.3*10 <sup>9</sup> /L		-
12	60	H	0.3*10 <sup>9</sup> /L	Insuffisance rénale chronique Diabète	+
13	80	H	0.15*10 <sup>9</sup> /L	Hypertension artérielle Cardiopathie	+
14	77	H	0.3*10 <sup>9</sup> /L	La goutte	+
15	95	H	0.17*10 <sup>9</sup> /L	Hypertension artérielle Prostate	+
16	83	H	0.7*10 <sup>9</sup> /L	Insuffisance cardiaque	-
17	83	F	0.58*10 <sup>9</sup> /L	Diabète	-
18	83	H	0.65*10 <sup>9</sup> /L		-
19	68	F	0.71*10 <sup>9</sup> /L	Hypertension artérielle	-
20	84	H	0.5*10 <sup>9</sup> /L		-

Quelques patients sont décédés suites aux complications post COVID-19 la plus fréquente est Coagulation intra vasculaire disséminée (thrombose) souvent associée à une issue fatale de la maladie.

Nous avons choisie quelques cas da patients pour présenter la courbe de variation de leur taux de lymphocytes durant la période d'hospitalisation.

### II.1. Premier cas

Age : 72 ans

Sexe : Homme

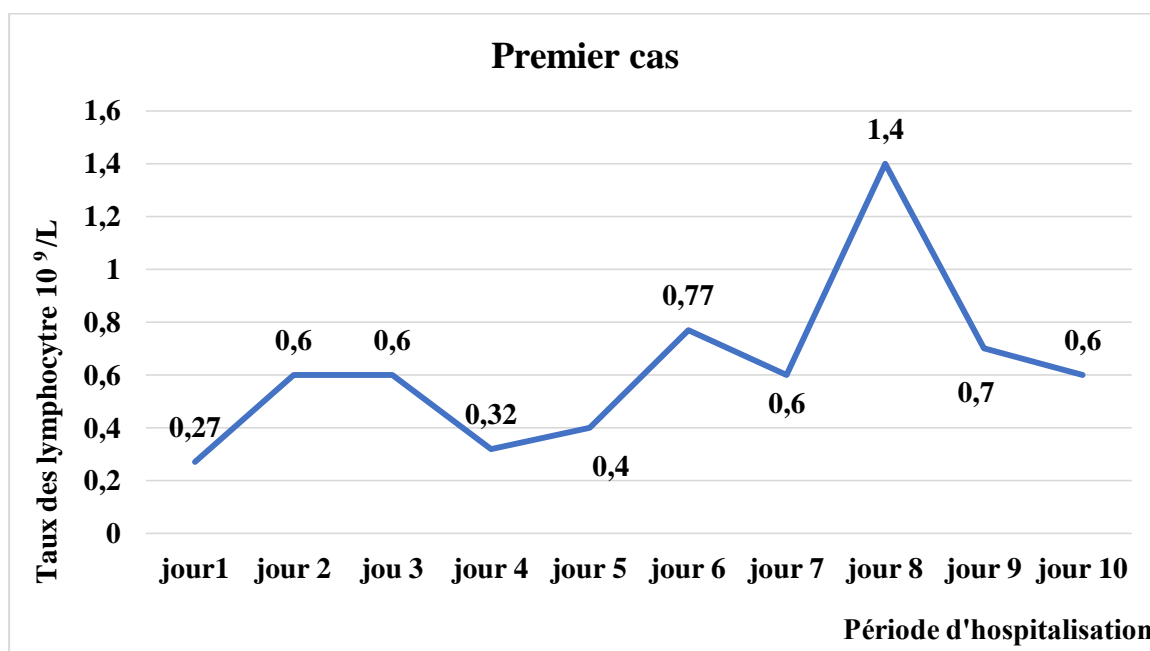
Etat : Décédé

Troubles sous-jacents : - Diabète

- Hypertension artérielle

- Insuffisance rénale chronique

Ce patient a une hyper leucocytose variant entre 10.2 et 15.1\*10<sup>9</sup>/L



**Figure 16 :** Variations du taux des lymphocytes chez le patient 01

A l'admission ce patient avait un taux de lymphocytes très bas de 0.27 \*10<sup>9</sup>/L, cette valeur a augmenté pour atteindre 0.6 \*10<sup>9</sup>/L ensuite elle a chuté. Elle a atteint une valeur normale le huitième jour ensuite chuter, le patient a fini par succomber à sa maladie et mourir. Ce patient avait des troubles sous jacents graves diabète, hypertension artérielle et insuffisance rénale chronique qui sont classés comme facteurs de risque pour les gens atteints de COVID-19. (Figure 16).

## II.2. Deuxième cas

Les données épidémiologiques et cliniques de ce deuxième patient sont les suivantes :

**Age : 70 ans**

**Sexe : Homme**

**Etat : Décédés**

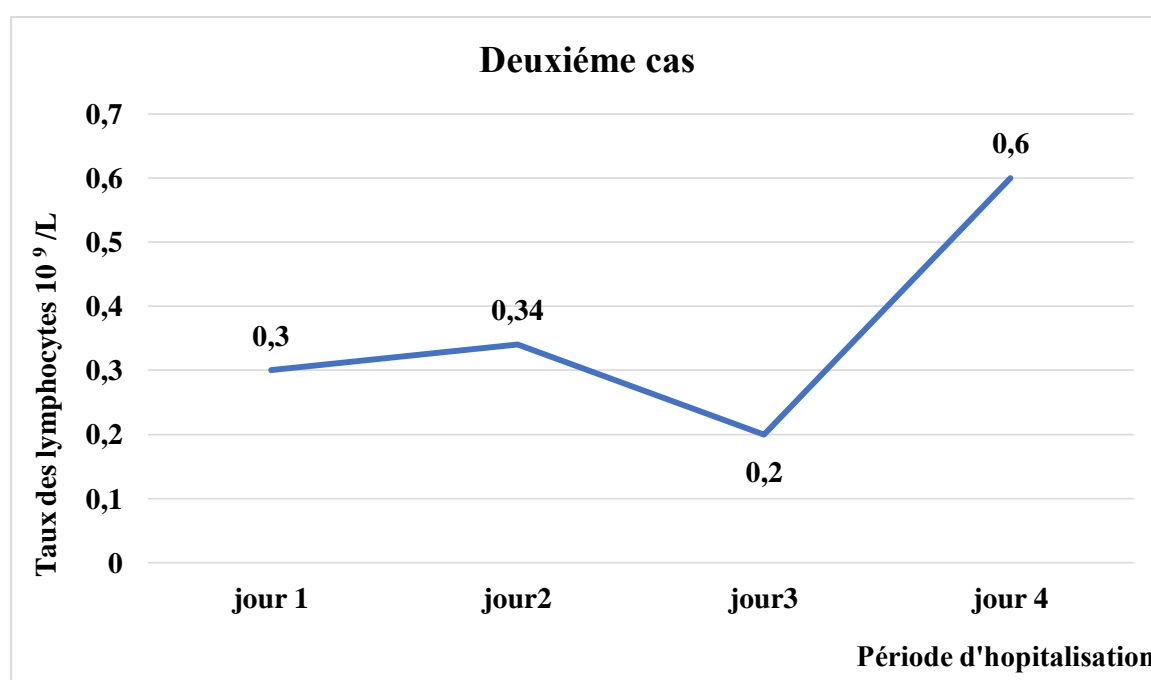
**Troubles sous-jacents : aucun**

**Effet post COVID : - CIVD coagulation intravasculaire disséminée**

**- Thrombose de l'aorte sous rénale**

**- Taux de prothrombine inf à 5%**

**Ce patient a une hyperleucocytose de  $14.8 \cdot 10^9/L$  le jour du décès**



**Figure 17 :** Variations du taux des lymphocytes chez le patient 02

A l'admission ce patient avait un taux de lymphocytes très bas de  $0.3 \cdot 10^9/L$ , cette valeur a augmenté pour atteindre  $0.6 \cdot 10^9/L$ , le patient a fini par succomber à sa maladie et mourir.

Ce patient n'avait pas des troubles sous jacents mais a eu des séquelles post COVID graves à savoir une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), une thrombose de l'aorte sous rénale et un taux de prothrombine inf à 5%. Ce patient avait une hyperleucocytose de  $14.8 \cdot 10^9/L$  le jour du décès. (**Figure 17**).

### II.3. Troisième cas

Les données épidémiologiques et cliniques de ce troisième patient sont les suivantes :

Age : 85 ans

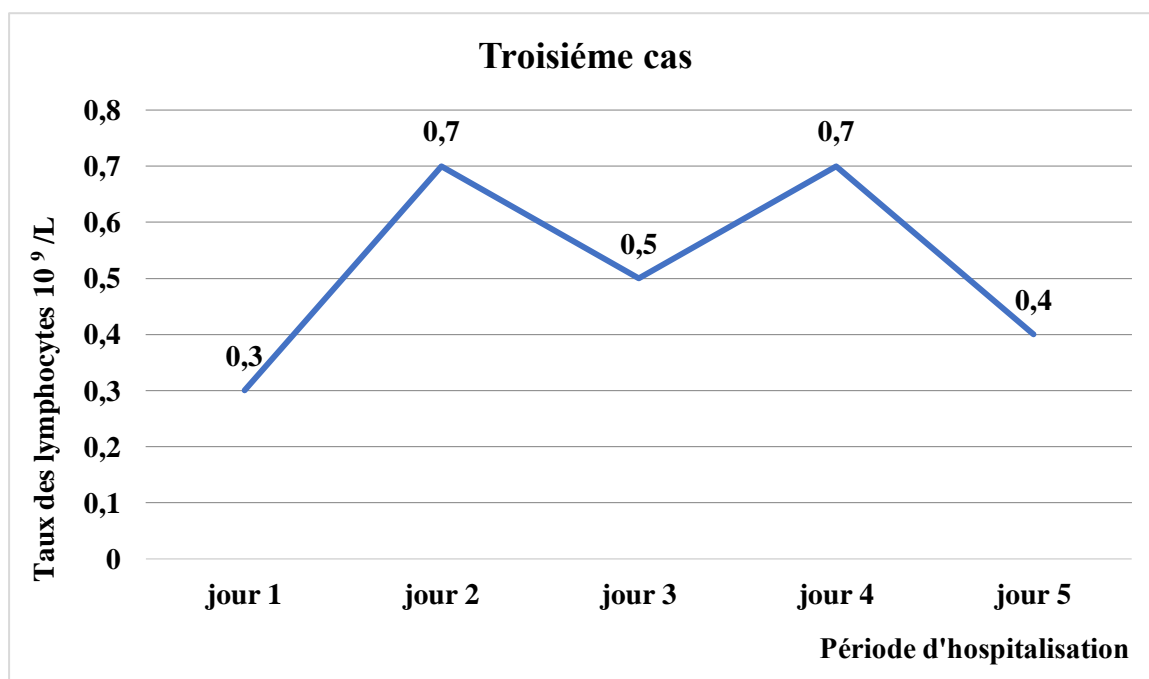
Sexe : Homme

Etat : décédé

Troubles sous-jacent : Hypertension artérielle

Effet post COVID : Pneumopathie sévère

Ce patient a une hyperleucocytose entre  $14.8$  et  $34.3 \times 10^9/L$ .



**Figure 18 :** Variations du taux des lymphocytes chez le patient 03

A l'admission ce patient avait un taux de lymphocytes très bas de  $0.3 \times 10^9/L$ , cette valeur a augmenté pour atteindre  $0.7 \times 10^9/L$ , ensuite elle a diminué et le patient a fini par succomber à sa maladie et mourir.

Ce patient avait des troubles sous jacents, il s'agit d'une hypertension artérielle. Il a eu des séquelles post COVID graves à savoir une Pneumopathie sévère. Cette pneumopathie a provoqué chez ce patient une hyperleucocytose variant entre  $14.8$  et  $34.3 \times 10^9/L$ . (**Figure 18**).

#### II.4. Quatrième cas

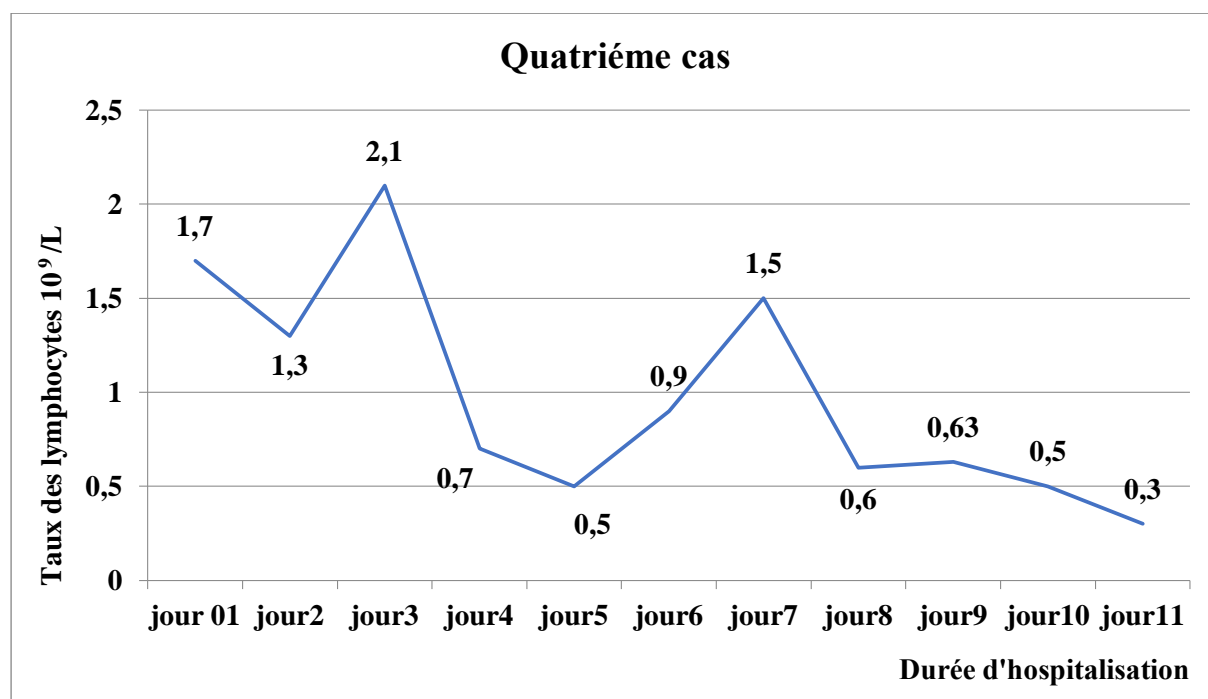
Les données épidémiologiques et cliniques de ce quatrième patient sont les suivantes :

Age : 77 ans

Sexe : Homme

Etat : décédé

Troubles sous-jacents : Goutte



**Figure 19 :** Variations du taux des lymphocytes chez le patient 04

A l'admission ce patient n'avait pas de lymphopénie, au troisième jour son état s'est amélioré et ses lymphocytes avait un taux normal mais rapidement son état a chuté et a eu lymphopénie sévère de  $0,3 \cdot 10^9/L$ . Le patient a fini par succomber à sa maladie et mourir.

Ce patient avait des troubles sous jacents, il s'agit de la maladie de la goutte. C'est est une maladie chronique due à la présence d'un excès d'acide urique dans le sang ; on parle d'hyperuricémie. Des microcristaux d'acide urique peuvent alors se déposer dans les articulations et les tissus qui l'entourent, créant une inflammation ou arthropathie inflammatoire. (**Figure 19**).

## II.5. Cinquième cas

Les données épidémiologiques et cliniques de ce cinquième patient sont les suivantes :

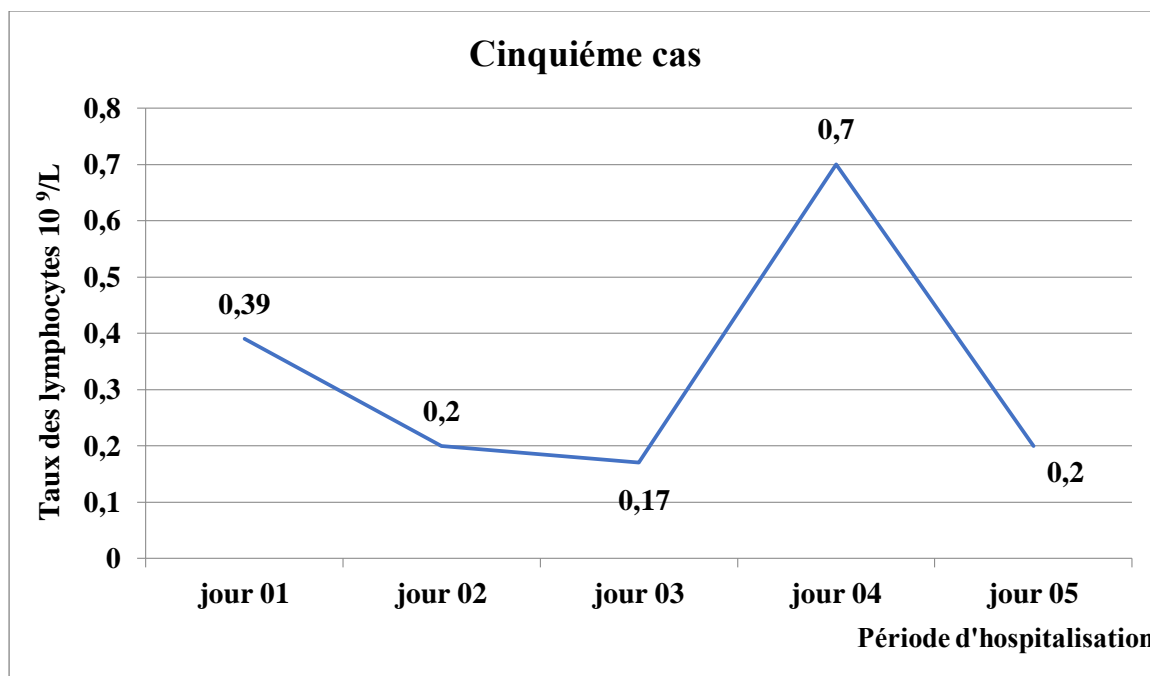
Age : 95 ans

Sexe : Homme

Etat : Décédé

Troubles sous-jacents : - Hypertension artérielle

- Prostate



**Figure 20 :** Variations du taux des lymphocytes chez le patient 05

A l'admission ce patient avait un taux de lymphocytes très bas de  $0.39 \cdot 10^9/L$ , cette valeur a chuté pour atteindre une valeur critique de  $0.17 \cdot 10^9/L$ . Le taux des lymphocytes a faiblement augmenté mais a chuté une deuxième fois pour atteindre une valeur critique de  $0.2 \cdot 10^9/L$ . Le patient a fini par succomber à sa maladie et mourir.

Ce patient avait des troubles sous jacents, il s'agit d'une hypertension artérielle et la prostate. (**Figure 20**).

## II.6. Sixième cas

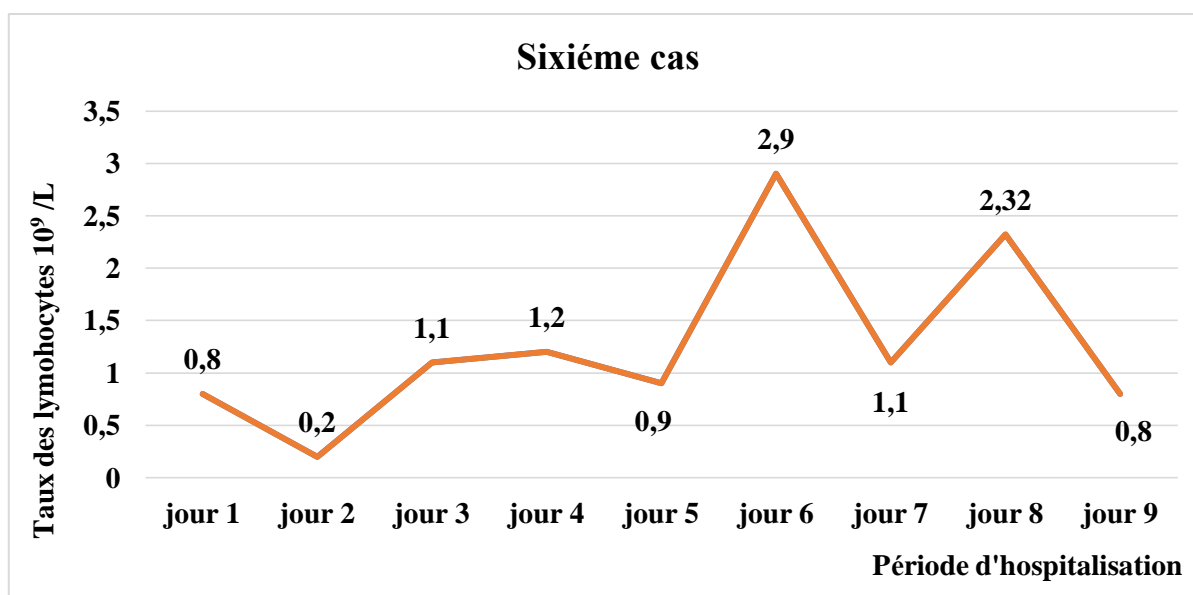
Les données épidémiologiques et cliniques de ce sixième patient sont les suivantes :

Age : 62 ans

Sexe : Femme

Etat : Non décédée

Troubles sous-jacents : Diabète



**Figure 21 :** Variations du taux des lymphocytes chez le patient 06

A l'admission cette femme avait un taux de lymphocytes bas de  $0,8 \cdot 10^9/L$ , cette valeur a chuté pour atteindre une valeur critique de  $0,2 \cdot 10^9/L$ . Le taux des lymphocytes a faiblement augmenté mais a chuté une deuxième fois pour atteindre une valeur critique de  $0,9 \cdot 10^9/L$ . Le taux des lymphocytes a atteint sa valeur normale le 6<sup>ème</sup> jour mais il a chuté le 9<sup>ème</sup> jour à une valeur basse de  $0,8 \cdot 10^9/L$ . La patiente s'est finalement rétablie de sa maladie.

Cette patiente avait des troubles sous jacents, il s'agit du diabète. (**Figure 21**).

## II.7. Septième cas

Les données épidémiologiques et cliniques de ce huitième patient sont les suivantes :

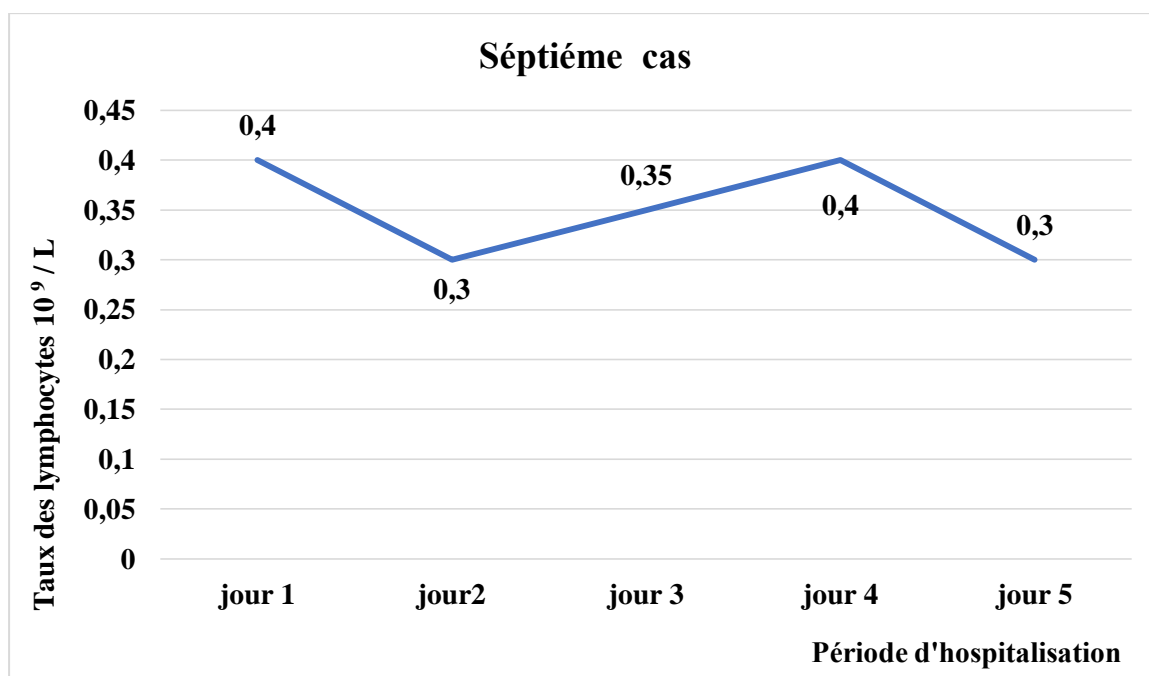
**Age : 73 ans**

**Sexe : homme**

**Etat : décédé**

**Troubles sous-jacents : Hypertension artérielle**

**Remarque : Taux de troponine et D- dimères sont élevés**



**Figure 22 :** Variations du taux des lymphocytes chez le patient 07

A l'admission ce patient avait un taux de lymphocytes très bas de  $0,4 * 10^9/L$ , cette valeur a chuté pour atteindre une valeur critique de  $0,3 * 10^9/L$ . Le taux des lymphocytes a faiblement augmenté mais a chuté une deuxième fois pour atteindre une valeur critique de  $0,3 * 10^9/L$ . Le patient a fini par succomber à sa maladie et mourir. (**Figure 22**).

Ce patient avait des troubles sous jacents, il s'agit d'une hypertension artérielle et des taux de troponine et D- dimères sont élevés qui sont associés à une issue fatale du Covid-19.

## II.8. Huitième cas

Les données épidémiologiques et cliniques de ce neuvième patient sont les suivantes :

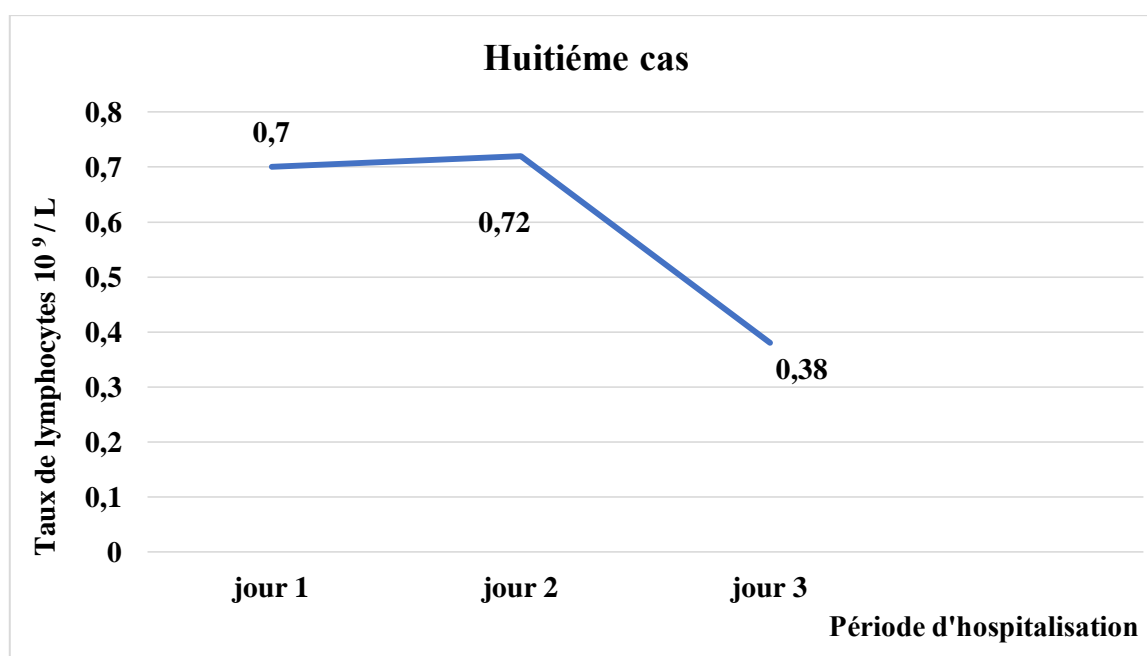
Age : 57 ans

Sexe : Homme

Etat : Décédé

Troubles sous-jacents : Le cancer du nasopharynx (rhinopharynx ou Cavum)

Remarque : Le taux de D- dimères est élevé 4718.95.



**Figure 23** : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 08

A l'admission ce patient avait un taux de lymphocytes bas de  $0.7 \cdot 10^9/L$ , cette valeur a chuté pour atteindre une valeur critique de  $0.38 \cdot 10^9/L$ . Le patient a fini par succomber à sa maladie et mourir. (**Figure 23**).

Ce patient avait des troubles sous jacents, il s'agit d'un cancer du nasopharynx (rhinopharynx ou Cavum) et des taux D- dimères sont élevés qui sont associés à une issue fatale du Covid-19.

## II.8. Neuvième cas

Les données épidémiologiques et cliniques de ce neuvième patient sont les suivantes :

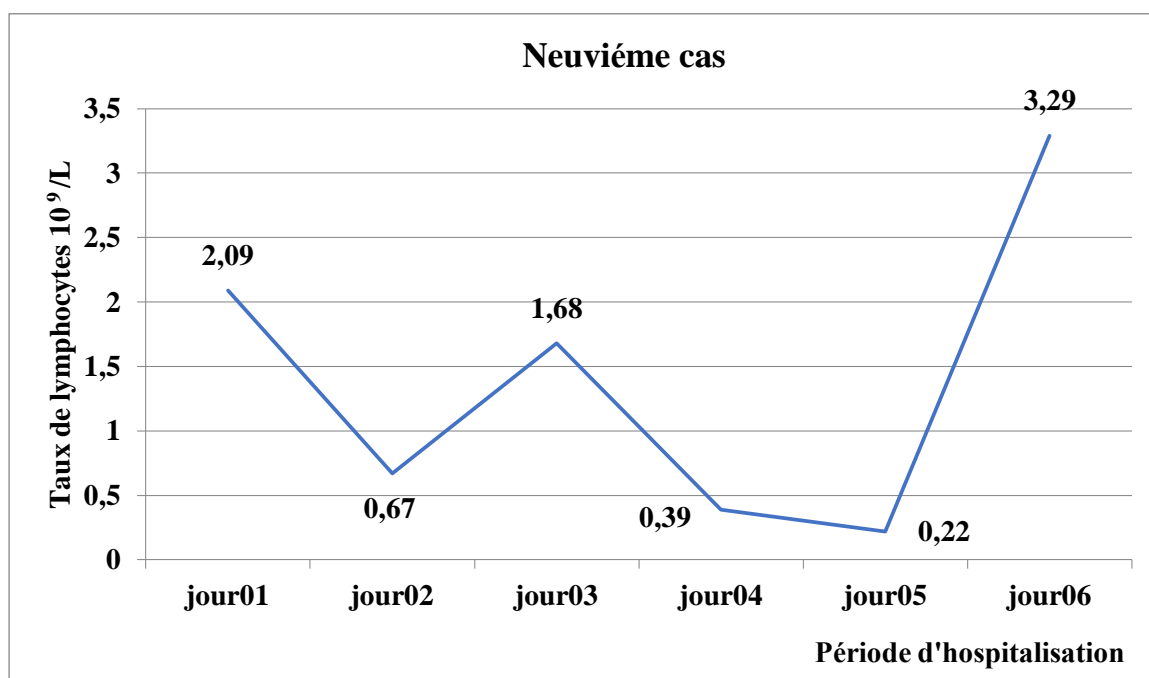
Age : 43 ans

Sexe : Femme

Etat : Non décédé

Troubles sous-jacents : - Hypertension artérielle

- Thyroïdectomie partielle



**Figure 24** : Variations du taux des lymphocytes chez le patient 08

Ce cas a été choisi comme témoin, il s'agit d'une femme non décédée malgré que son taux de lymphocytes était très bas et atteint  $0,22 \cdot 10^9/L$  et présentait un facteur de risque grave qui est l'hypertension artérielle. Ceci concorde avec nos résultats puisque on a trouvé que les hommes âgés de plus de 70 ans sont les plus touchés par les formes sévères et mortelles du COVID-19. (**Figure 24**).

### III. Discussion

La prédominance masculine des patients hospitalisés et décédés observée dans notre étude est similaire avec celles rapportées dans la littérature. Les premiers rapports en provenance de Chine ont mis en évidence un déséquilibre entre les sexes en ce qui concerne les cas détectés et le taux de létalité du COVID-19 (**Guan et al., 2020 ; Zhao et al., 2020**). Cependant, à ce jour, seuls quelques rapports ont abordé la disproportion sexuelle dans l'incidence du COVID-19 et l'évolution de la maladie et une analyse approfondie des causes sous-jacentes fait actuellement défaut (**Conti et Younes, 2020 ; Wenham et al., 2020**).

En effet, à partir des premières données épidémiologiques disponibles, des différences entre les femmes et les hommes ont émergé. Il est apparu tout d'abord que les femmes étaient plus fréquemment infectées par le virus SARS-CoV-2 mais présentaient des formes plus souvent bénignes (**Nations unies, 2020**).

Les hommes, quant à eux, avaient des formes plus sévères et une mortalité plus élevée. Ces observations ont été possibles grâce à la stratification des analyses par sexe. (**Peckham et al., 2020**).

De façon globale, les hommes consultent les médecins moins que les femmes. Il n'existe pas à notre connaissance de données sur le délai d'hospitalisation chez les personnes présentant des complications liées à une infection à SARS-CoV-2, mais on peut faire l'hypothèse que les hommes ont consulté plus tardivement le réseau de soins, ce qui pourrait contribuer à un moins bon pronostic.

Le fait que les différences entre les femmes et les hommes persistent dans toutes les catégories d'âge suggère une cause biologique. En effet, il existe des différences de réponse immunitaire entre les femmes et les hommes tant au niveau moléculaire que cellulaire. (**Klein et Flanagan, 2016**).

De façon générale, les femmes ont un système immunitaire plus réactif. Elles en subissent les conséquences dans le cadre des maladies auto-immunes qui les touchent davantage. Mais cette plus forte réponse immunitaire peut aussi être un avantage, par exemple dans le contexte de maladies infectieuses. Il a été montré par exemple que lors de la vaccination contre la grippe saisonnière, les femmes avaient globalement une meilleure réponse immunitaire et développaient des taux d'anticorps plus élevés que les hommes. (**Clair et al., 2021**).

Dans le cadre d'une infection à SARS-CoV-2, cette réponse immunitaire plus efficace des femmes, notamment pour combattre l'infection et éliminer la charge virale, pourrait donc expliquer leur meilleur pronostic. (**Capuano et al., 2020**).

Une autre piste explicative se situe au niveau du processus d'entrée du virus dans la cellule. En effet, pour pénétrer dans la cellule, le virus se lie au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) et à la protéase trans-membranaire à sérine 2 (TMPRSS2). Le gène qui code pour le récepteur à l'ACE2 est lié au chromosome X et est inhibé par les œstrogènes (**Acedera et al., 2023**). Quant à la TMPRSS2, normalement présente dans les tissus de la prostate, elle est régulée par les androgènes qui augmentent sa production. Les taux d'ACE2 et de TMPRSS2 sont généralement plus élevés chez les hommes et cela facilite donc l'entrée du virus dans les cellules. Le rôle des stéroïdes sexuels dans la réponse immunitaire est important mais ne permet pas de tout expliquer. La diminution des taux d'estrogènes et de progestérone et l'immunosénescence peuvent contribuer à expliquer l'augmentation de la mortalité chez les femmes après la ménopause mais n'explique pas la persistance d'un écart entre femmes et hommes. (**Newson et al., 2021**).

La structure par âge de la population est également un facteur à prendre en considération (**Hannoun et al., 2020**). Nos résultats montrent que les personnes âgées sont les plus qui contractent les formes sévères de la Covid-19 par rapport aux sujets jeunes.

Sur le plan démographique, les personnes les plus vulnérables, et notamment les personnes âgées sont particulièrement touchées par cette épidémie de Covid-19. Ceci a été corroboré par une étude qui a confirmé que les personnes âgées sont de loin les plus fragiles face à cette maladie. Ainsi, le risque d'être hospitalisé ou de décéder des suites d'une infection par ce virus augmentent de façon exponentielle avec l'âge. Par rapport aux 40-44 ans, le risque d'hospitalisation est doublé chez les 60-64 ans, triplé chez les 70-74 ans, multiplié par 6 chez les 80-84 ans et par 12 chez les patients de plus de 90 ans (**Semenzato et al., 2021**).

L'âge avancé a été identifié comme un prédicteur indépendant majeur de la mortalité dans le SARS et le MERS, deux autres virus appartenant à la même famille des coronavirus. Des études antérieures sur des macaques inoculés avec le SARS-CoV ont mis en évidence que les macaques plus âgés avaient des réponses innées de l'hôte plus fortes à l'infection virale que les adultes plus jeunes, avec une augmentation de l'expression différentielle des gènes associés à l'inflammation, tandis que l'expression de l'interféron bêta de type I était réduite. La fonction cellulaire et la production excessive de cytokines de type Th2 pourraient donc conduire à un déficit du contrôle de la réplication virale et à des réponses pro-inflammatoires plus prolongées, conduisant potentiellement à un mauvais pronostic (**Zhou et al., 2020**).

Cependant, certains scientifiques mettent en garde contre un autre facteur de santé qui augmente la susceptibilité d'une personne âgée à des complications lorsqu'elle est infectée par une infection, à savoir le vieillissement du système immunitaire humain.

En raison de ces changements, le système immunitaire de la personne âgée réagit de manière disproportionnée : soit il réagit de manière excessive à l'infection, entraînant un grand nombre d'infections, soit il est trop tard pour réagir au danger imminent dans l'organisme, comme l'entrée du virus, puis la route devient libre pour la maladie.

Près de 60 % des patients hospitalisés pour Covid-19 présentent une lymphopénie, c'est-à-dire une diminution du nombre de lymphocytes circulant dans le sang par rapport aux valeurs normales. Les mécanismes expliquant cet état sont longtemps demeurés mal compris. Dans une nouvelle étude, des chercheurs ont mis en évidence un phénomène de mort cellulaire programmée dénommé « apoptose » qui expliquerait la perte des lymphocytes chez ces patients. Ils ont également montré *in vitro* que ce processus est réversible grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de caspases, des molécules qui bloquent l'action des enzymes responsables de l'apoptose. Ces résultats permettent d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques pour les patients atteints de formes sévères de Covid-19. (**André *et al.*, 2022**)

La réponse immunitaire marquée par une lymphopénie profonde semble être une complication qui survient après une libération précoce et massive de cytokines au cours de la lésion pulmonaire causée par le SSARS-CoV-2 (**Laing *et al.*, 2020**). Les effets du virus sur les lymphocytes peuvent être expliqués par des mécanismes directs et/ou indirects. L'action directe pourrait être liée à la cytotoxicité du virus, soutenue par une réplication virale active dans un pool de lymphocytes infectés. Cependant, l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) identifiée comme un récepteur cellulaire fonctionnel pour le SARS-CoV-2 est une protéine qui n'est pas exprimée sur les lymphocytes B ou T en circulation (**Rivellese et Prediletto, 2020**).

Des études ont alors suggéré un rôle potentiel des macrophages alvéolaires pouvant favoriser l'entrée virale via la présentation de l'antigène aux lymphocytes T. Des dommages indirects aux lymphocytes pourraient également apparaître par une importante libération de cytokines induisant l'apoptose des cellules. (**Danwang *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020**)

Le nombre de leucocytes semble être normal ou diminué à l'admission et semble augmenter avec la progression de la maladie, certains cas graves ayant une leucocytose. Lorsque cette dernière est présente, elle pourrait également être due à des co-infections, à des médicaments comme la prednisone (médicament connu pour induire une leucocytose,

actuellement recommandé dans la prise en charge de formes graves de Covid-19), ou à une variabilité de la réponse immunitaire (**Khartabil et al., 2020**)

Les antécédents médicaux du patient et ses comorbidités jouent un rôle pronostique majeur dans le risque de présenter une forme grave ou de décéder d'une infection à SARS-CoV-2. Ainsi, dans une méta-analyse portant sur 32 articles, les comorbidités les plus fréquemment objectivées comme étant associées à un risque de développer une forme grave ou de décéder de l'infection étaient l'hypertension, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies hépatiques, les maladies pulmonaires, les tumeurs malignes, les maladies cérébrovasculaires et l'asthme. Parmi toutes les pathologies sous-jacentes observées, c'est l'hypertension artérielle qui a la prévalence la plus élevée, et la pathologie dont la prévalence est la plus faible est l'asthme (**Javanmardi et al., 2020**)

Le SARS-CoV-2 infecte les humains par les voies respiratoires en se liant à la protéine Spike via l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 présente à la surface des cellules rénales et de la plupart des cellules alvéolaires (type 2) (**Rivellese et al., 2020**). Une insuffisance rénale aiguë a pu être observée chez des patients présentant des formes cliniques bruyantes, de sorte que cet organe semble être une cible significative pour le virus (**Zhou et al., 2020**). Deux méta-analyses ont montré que le taux de créatinine plasmatique semble être significativement associé à une augmentation de la gravité de la maladie et peut être considéré comme facteur pronostique (**Izovic et al., 2020; Danwang et al., 2020**)

Une coagulation intravasculaire disséminée est survenue fréquemment chez les patients atteints de Covid-19 présentant une insuffisance respiratoire grave et a pu être observée plus fréquemment chez les patients décédés (**Gutiérrez-Gutiérrez et al., 2021**). Ces résultats montrent que la CIVD peut être considérée comme un paramètre pronostique du Covid-19.

Les D-dimères élevés ont également été mentionnés comme un facteur de mauvais pronostic (**Izovich et al., 2020; Danwang et al., 2020**), il a été mis en évidence qu'un taux de D-dimères supérieur à 1000 µg/L était associé à une issue fatale du Covid-19 (**Zhou et al., 2020**).

Le diabète de type 1 ou de type 2 augmente le risque de symptômes graves de la COVID-19, il en va de même pour les personnes en surpoids, obèses ou ayant un IMC élevé. Le diabète et l'obésité affaiblissent l'efficacité du système immunitaire humain. Le diabète augmente le risque d'infection en général. Ce risque peut être réduit en contrôlant la glycémie, en prenant des médicaments contre le diabète et de l'insuline. (**Berrou et al., 2013**).

*Conclusion et  
perspectives*

### Conclusion et perspectives

En décembre 2019, une série de maladies respiratoires aiguës ont été signalées à Wuhan, dans la province du Hubei, en Chine. Un nouveau coronavirus, initialement nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2), a été identifié comme la cause de cette maladie par le Centre chinois de contrôle et de prévention des maladies. Cette maladie, désormais désignée comme maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) par l'OMS, s'est rapidement propagée à d'autres villes de Chine et est devenue une urgence de santé publique de portée internationale suite à sa propagation mondiale.

Étant donné qu'une réponse immunitaire efficace contre les infections virales dépend de l'activation des lymphocytes T cytotoxiques qui peuvent éliminer l'infection en tuant les cellules infectées par le virus, l'augmentation du nombre et de la fonction des lymphocytes chez les patients COVID-19 est essentielle pour une récupération réussie.

Nous analysons ici rétrospectivement les données cliniques de 122 cas de COVID-19 qui ont été admis à service d'Infectiologie de l'Établissement Public Hospitalier **Ali Boushaba Khenchela**.

Dans notre étude, la répartition des 122 patients hospitalisés durant la pandémie du COVID-19 par sexe montre une prédominance masculine avec 64.75 % (**79** patients) contre 35.25 % chez les femmes (**43** patientes). La structure par âge de notre population d'étude est également un facteur à prendre en considération, en effet le taux d'hospitalisation augmente avec l'âge, plus la personne infectée par le SARS-CoV-2 est âgée plus elle a des chances d'avoir une forme sévère du COVID-19.

La répartition de ces 122 patients par tranche d'âge montre que la majorité appartienne à l'âge adulte. En effet, 40.16 % de l'ensemble des patients (49 cas) font partie de la tranche d'âge ayant entre 60-79 ans. 31.14 % de l'ensemble des patients (38 cas) font partie de la tranche d'âge ayant entre 80 et 100 ans. Le suivi de l'évolution de la maladie COVID-19 chez nos patients montre que 97 patients (**79.51 %**) se sont rétablis et ont survécu à leur maladie alors que 25 patients (**20.49 %**) sont décédés.

Parmi les 87 patients diagnostiqués avec une lymphopénie 20 patients (**22.98%**) sont décédés. Le taux des cas décédés avec une lymphopénie est plus élevé chez le sexe masculin 80 % (**16 patients**) que chez le sexe féminin avec un taux de 20 %. (**04 patientes**). La prédominance masculine est aussi présente dans les cas de décès.

La répartition des patients avec une lymphopénie décédés par tranche d'âge montre que la surmortalité masculine due à la Covid-19 est importante à partir de la soixantaine et plus importante pour le groupe d'âge de 80 ans et plus.

La lymphopénie, définie comme une valeur  $< 0.8 \times 10^9 /L$ , est un facteur de risque indépendant associé à des résultats indésirables chez les patients hospitalisés atteints de COVID-19. Les patients atteints de lymphopénie avec les valeurs de lymphocytes les plus basses sont plus susceptibles d'avoir un mauvais pronostic. La reconnaissance précoce de ce phénotype immunologique pourrait aider à la reconnaissance et au pronostic en temps opportun des patients atteints de COVID-19 sévère. Comme les lymphocytes sont un élément essentiel des réponses immunitaires de l'hôte à l'infection par le SRAS-CoV-2, nos résultats mettent en évidence que le ciblage des lymphocytes pourrait être une stratégie prometteuse dans le traitement de l'infection par le virus SRAS-CoV-2.

D'autres études sont nécessaires pour se concentrer sur les changements des sous-ensembles de lymphocytes, tels que les cellules T CD4+, les cellules T CD8+, les cellules B et les cellules NK chez les patients atteints de COVID-19 et leur corrélation avec la gravité et l'issue de la maladie. Les résultats de cette étude pourraient améliorer nos connaissances sur la pathogenèse de COVID-19 et nous aider à concevoir des options thérapeutiques pour le contrôle des cas graves.

*Références  
bibliographiques*

## Références bibliographiques

1. **Acedera, M. L., Sirichokchatchawan, W., Brimson, S., & Prasansuklab, A. (2023).** Age, comorbidities, c-reactive protein and procalcitonin as predictors of severity in confirmed COVID-19 patients in the Philippines. *Heliyon*, 9(4)
2. **Acter, T., Uddin, N., Das, J., Akhter, A., Choudhury, TR et Kim, S. (2020).** Évolution du coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) en tant que pandémie de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) : une urgence sanitaire mondiale. *Science de l'environnement total*, 730, 138996
3. **Admou, B. (2021).** COVID-19 et marqueurs immunologiques pertinents. *Pan African Medical Journal*, 39(1).
4. **André, S., Picard, M., Cezar, R., Roux-Dalvai, F., Alleaume-Butaux, A., Soundaramourty, C., ... & Estaquier, J. (2022).** T cell apoptosis characterizes severe Covid-19 disease. *Cell Death & Differentiation*, 29(8), 1486-1499.
5. **Berrou, J., Fougeray, S., Venot, M., Chardiny, V., Gautier, J. F., Dulphy, N., ... & Peraldi, M. N. (2013).** Natural killer cell function, an important target for infection and tumor protection, is impaired in type 2 diabetes. *PloS one*, 8(4), e62418.
6. **Bertholom, C. (2021).** Réponse immunitaire associée au Sars-CoV-2. *Option/Bio*, 32(627), 15.
7. **Brodin, P. (2021).** Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature medicine*, 27(1), 28-33.
8. **Capuano, A., Rossi, F., Paolisso, G. (2020).** Covid-19 kills more men than women : an overview of possible reasons. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 7, 131.
9. **Chen, G., Wu, D. I., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., ... & Ning, Q. (2020).** Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of clinical investigation*, 130(5), 2620-2629.
10. **Clair, C., Dao, M., D., Ageron, A., G., Schlüter, V. (2021).** Covid-19 : dans le genre on peut faire mieux !, *Rev Med Suisse*, 7, no. 737, 881-884.
11. **Conti, P., & Younes, A. (2020).** Coronavirus COV-19/SARS-CoV-2 affects women less than men: clinical response to viral infection. *J Biol Regul Homeost Agents*, 34(2), 339-343.
12. **Danwang, C., Endomba, F. T., Nkeck, J. R., Wouna, D. L. A., Robert, A., & Noubiap, J. J. (2020).** A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomarker research*, 8(1), 1-13.

13. De Wit, E., Van Doremalen, N., Falzarano, D., & Munster, V. J. (2016). SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, 14(8), 523-534.
14. Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., ... & Chen, Y. (2020). Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Frontiers in immunology*, 827.
15. Gao, Y., Cai, C., Grifoni, A., Müller, T. R., Niessl, J., Olofsson, A., ... & Bugger, M. (2022). Ancestral SARS-CoV-2-specific T cells cross-recognize the Omicron variant. *Nature medicine*, 28(3), 472-476.
16. Ghaffour, A. (2014). *Evaluation des explorations hématologiques dans le service de pédiatrie et aux UMCp de l'EHS (mère-enfant) de Tlemcen* (Doctoral dissertation).
17. Grasselli, G., Greco, M., Zanella, A., Albano, G., Antonelli, M., Bellani, G., ... & Zoia, E. (2020). Risk factors associated with mortality among patients with COVID-19 in intensive care units in Lombardy, Italy. *JAMA internal medicine*, 180(10), 1345-1355.
18. Guan, W. J., Ni, Z. Y., Hu, Y., Liang, W. H., Ou, C. Q., He, J. X., ... Zhong, N. S. (2020). Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*, 382(18), 1708-1720.
19. Gutiérrez-Gutiérrez, B., Del Toro, M. D., Borobia, A. M., Carcas, A., Jarrín, I., Yllescas, M., ... & Piloto, A. E. R. (2021). Identification and validation of clinical phenotypes with prognostic implications in patients admitted to hospital with COVID-19: a multicentre cohort study. *The Lancet infectious diseases*, 21(6), 783-792.
20. Hannoun, D., Boughoufalaha, A., Hellala, H., Meziania, K., Attiga, A. L., Oubellia, K. A., ... Rahal, L. (2020). Covid-19 : Situation épidémiologique et évolution en Algérie. *Revue Algérienne d'allergologie*. Vol, 5(01), 2543-3555.
21. Harmouchi, M. I. (2020). *Hémogramme: Etude de la fiabilité des alarmes données par l'automate*. Doctoral dissertation.
22. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., ... & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*, 395(10223), 497-506.
23. Imbert, M., & Jouault, H. (2004). *Hémogramme: réalisation par un automate*. EMC. Elsevier Masson SAS, Paris), *Encyclopédie Médico-Biologique*, 90, 15-0095.
24. Izcovich, A., Ragusa, M. A., Tortosa, F., Lavena Marzio, M. A., Agnoletti, C., Bengolea, A., ... & Rada, G. (2020). Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PloS one*, 15(11), e0241955.

25. Javanmardi, F., Keshavarzi, A., Akbari, A., Emami, A., & Pirbonyeh, N. (2020). Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 15(10), e0241265.
26. Juckel, D., Dubuisson, J., & Belouzard, S. (2020). Les coronavirus, ennemis incertains. *médecine/sciences*, 36(6-7), 633-641.
27. Jungreis, I., Sealfon, R., & Kellis, M. (2020). Sarbecovirus comparative genomics elucidates gene content of SARS-CoV-2 and functional impact of COVID-19 pandemic mutations. *bioRxiv*, 2020-06.
28. Khailany, R. A., Safdar, M., & Ozaslan, M. (2020). Genomic characterization of a novel SARS-CoV-2. *Gene reports*, 19, 100682.
29. Khartabil, T. A., Russcher, H., van der Ven, A., & De Rijke, Y. B. (2020). A summary of the diagnostic and prognostic value of hemocytometry markers in COVID-19 patients. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 57(6), 415-431.
30. Klein, S. L., Flanagan, K. L. (2016). Sex differences in immune responses *Nat Rev Immunol* 2016 ; 16 : 626-38.
31. Laing, A. G., Lorenc, A., Del Molino Del Barrio, I., Das, A., Fish, M., Monin, L., ... & Hayday, A. C. (2020). A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nature medicine*, 26(10), 1623-1635.
32. Lefeuvre, C., Przyrowski, É., & Apaire-Marchais, V. (2020). Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualités pharmaceutiques*, 59(599), 18-23.
33. Li, H., Liu, L., Zhang, D., Xu, J., Dai, H., Tang, N., ... & Cao, B. (2020). SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet*, 395(10235), 1517-1520.
34. Li, S., Jiang, L., Li, X., Lin, F., Wang, Y., Li, B., ... & Zhao, J. (2020). Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI insight*, 5(12).
35. Lippi, G., & Plebani, M. (2020). Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical chemistry and laboratory medicine (CCLM)*, 58(7), 1131-1134.
36. Liu, R., Wang, Y., Li, J., Han, H., Xia, Z., Liu, F., ... & Zhu, C. (2020). Decreased T cell populations contribute to the increased severity of COVID-19. *Clinica Chimica Acta*, 508, 110-114.
37. Liu, Y., Sun, W., Li, J., Chen, L., Wang, Y., Zhang, L., & Yu, L. (2020b). Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019.

38. Malik, Y. A. (2020). Properties of coronavirus and SARS-CoV-2. *The Malaysian journal of pathology*, 42(1), 3-11.
39. Masters, P. S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Advances in virus research*, 66, 193-292.
40. Mercadier, J. J. (2003). Une seconde enzyme de conversion de l'angiotensine juste pour le cœur?. *médecine/sciences*, 19(2), 141-143.
41. Moueden, A. M., & Seghier, F. (2021). Profil hématologique des patients atteints de COVID-19 au niveau du CHU d'Oran en Algérie. *Alger. J. health sci.(Online. Oran)*, 22-29.
42. Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2021). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 54(2), 159-163.
43. Nations unies. (2020). Policy Brief : The Impact of COVID-19 on Women. 9 avril 2020. Disponible sur : [www.un.org/sexualviolenceinconflict/wp-content/uploads/2020/06/report/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women-en-1.pdf](http://www.un.org/sexualviolenceinconflict/wp-content/uploads/2020/06/report/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women/policy-brief-the-impact-of-covid-19-on-women-en-1.pdf).
44. Newson, L., Manyonda, I., Lewis, R., Preissner, R., Preissner, S., Seeland, U. (2021). Sensitive to infection but strong in defense—femalesex and the power of oestradiol in the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Global Women'sHealth*, 22.
45. Peckham, H., de Gruijter, N. M., Raine, C., Radziszewska, A., Ciurtin, C., Wedderburn, L. R., ... & Deakin, C. T. (2020). Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nature communications*, 11(1), 6317.
46. Régent, A., Kluger, N., Bérezné, A., Lassoued, K., & Mouthon, L. (2012). Démarche diagnostique devant une lymphopénie: quand penser à la lymphopénie CD4+ idiopathique?. *La Revue de médecine interne*, 33(11), 628-634.
47. Rezaei, M., Marjani, M., Mahmoudi, S., Mortaz, E., & Mansouri, D. (2021). Dynamic changes of lymphocyte subsets in the course of covid-19. *International Archives of Allergy and Immunology*, 182(3), 254-262.
48. Rivellese, F., & Prediletto, E. (2020). ACE2 at the centre of COVID-19 from paucisymptomatic infections to severe pneumonia. *Autoimmunity reviews*, 19(6), 102536.
49. Sekine, T., Perez-Potti, A., Rivera-Ballesteros, O., Strålin, K., Gorin, J. B., Olsson, A., ... & Buggert, M. (2020). Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell*, 183(1), 158-168.

- 50. Semenzato, L., Botton, J., Drouin, J., Cuenot, F., Dray-Spira, R., Weill, A., & Zureik, M. (2021).** Maladies chroniques, états de santé et risque d'hospitalisation et de décès hospitalier pour COVID-19 lors de la première vague de l'épidémie en France: Étude de cohorte de 66 millions de personnes. *Étude de cohorte de*, 66.
- 51. Singh, D., Soojin, V. Y. (2021).** On the origin and evolution of SARS-CoV-2. *Experimental et Molecular Medicine*, 1-11.
- 52. Sun, P., Lu, X., Xu, C., Sun, W., & Pan, B. (2020).** Understanding of COVID-19 based on current evidence. *Journal of medical virology*, 92(6), 548-551.
- 53. Takahashi, T., Ellingson, M. K., Wong, P., Israelow, B., Lucas, C., Klein, J., ... & Iwasaki, A. (2020).** Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature*, 588(7837), 315-320.
- 54. Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., ... & Miao, H. (2020b).** Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 33.
- 55. Tan, M., Liu, Y., Zhou, R., Deng, X., Li, F., Liang, K., & Shi, Y. (2020a).** Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*, 160(3), 261-268.
- 56. Vabret, A., Dina, J., Brison, E., Brouard, J., & Freymuth, F. (2009).** Coronavirus humains (HCoV) human coronaviruses. *Pathol. Biol*, 57(2), 149-160.
- 57. Wallet, F. (2021).** SARS-CoV-2. Environnement, Risques et Santé. 20(3):330-333
- 58. Wang, F., Nie, J., Wang, H., Zhao, Q., Xiong, Y., Deng, L., ... & Zhang, Y. (2020).** Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia. *The Journal of infectious diseases*, 221(11), 1762-1769.
- 59. Wen, W., Su, W., Tang, H., Le, W., Zhang, X., Zheng, Y., ... & Wang, H. (2020).** Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell discovery*, 6(1), 31.
- 60. Wenham, C., Smith, J., & Morgan, R. (2020).** COVID-19: the gendered impacts of the outbreak. *The lancet*, 395(10227), 846-848.
- 61. World Health Organization. (2023).** COVID-19 Weekly epidemiological update – 25 May 2023. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
- 62. Worobey, M. (2021).** Dissecting the early COVID-19 cases in Wuhan. *Science*, 374(6572), 1202-1204.

- 63. Wu, C., Chen, X., Cai, Y., Zhou, X., Xu, S., Huang, H., ... & Song, Y. (2020).** Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA internal medicine*, 180(7), 934-943.
- 64. Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., ... & Chen, Q. (2020).** High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International journal of oral science*, 12(1), 1-5.
- 65. Yang, L., Liu, S., Liu, J., Zhang, Z., Wan, X., Huang, B., ... & Zhang, Y. (2020).** COVID-19: immunopathogenesis and Immunotherapeutics. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 128.
- 66. Zhao, Q., Meng, M., Kumar, R., Wu, Y., Huang, J., Deng, Y., ... & Yang, L. (2020).** Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *International journal of infectious diseases*, 96, 131-135.
- 67. Zheng, M., Gao, Y., Wang, G., Song, G., Liu, S., Sun, D., ... & Tian, Z. (2020).** Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular & molecular immunology*, 17(5), 533-535.
- 68. Zhou, Y., Fu, B., Zheng, X., Wang, D., Zhao, C., Qi, Y., ... & Wei, H. (2020).** Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *National Science Review*, 7(6), 998-1002.

الأطروحة : دور قلة اللمفاويات كعلامة تنبؤية في COVID-19  
الإسم و اللقب: : بودواور سارة - علاوي راضية - يحيوي لبنة  
المؤطر: : شرفي كلثوم

ملخص :

منذ تفشي COVID-19 الحالي، حددت العديد من الدراسات وجود علاقة مع شدة المرض وقلة اللمفاويات، وهي حالة يحددها انخفاض عدد الخلايا الليمفاوية بشكل غير طبيعي. عند كبار السن، حيث يكون معدل الوفيات أعلى، يحدث نقص اللمفاويات بشكل متكرر، خاصة في الحالات الشديدة.

في هذه الدراسة، سعينا إلى تحديد ما إذا كان نقص اللمفاويات عند القبول يتنبأ بالنتائج السريرية ل COVID-19. تم إجراء مراجعة بأثر رجعي لملفات 122 مريضا ب COVID-19 مؤكداً مختبرياً تم إدخالهم إلى المستشفى. من بين هؤلاء، 79 مريضا (64.75%) من الذكور بينما 43 (35.25%) من النساء. ويظهر توزيع هؤلاء المرضى البالغ عددهم 122 مريضا حسب الفئة العمرية أن 16.40% من جميع المرضى (49 حالة) ينتمون إلى الفئة العمرية بين 60-79 عام. 87 مريض (71.31%) كان لديه نقص اللمفاويات (عدد الخلايا الليمفاوية المطلق  $> 0.8 \times 10^9$  خلية / ل) عند القبول. يظهر توزيع حالات نقص اللمفاويات حسب العمر أن المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 60 و79 عاما هم الأكثر تضررا، وهذا هو الحال أيضا بالنسبة للمرضى الذين تزيد أعمارهم عن 80 عاما. من بين 87 مريضا الذين تم تشخيص إصابتهم بنقص اللمفاويات، توفي 20 مريضا (22.98%) معدل الوفيات مع نقص اللمفاويات أعلى بنسبة 80% في الذكور (16 مريضا) من الإناث مع 20% (04 مرضى). هناك زيادة في وفيات الذكور المرتبطة بالاضطرابات الكامنة والأمراض المصاحبة الوخيمة. الأمراض المصاحبة الأكثر شيوعا هي مرض السكري وارتفاع ضغط الدم تليها القصور القلبي والفشل الكلوي. في الختام، يعد نقص اللمفاويات مقياسا مفيدا للتنبؤ بالنتائج في مرضى COVID-19 في المستشفى.

الكلمات المفتاحية : COVID-19، قلة اللمفاويات، الوفيات، الأمراض المصاحبة.

**Thesis : The role of lymphopenia as a prognostic marker in COVID-19**

**First name and Name : ALLAUI Radia, BOUDOUAOUR Sara, YAHIAOUI Loubna**

**Directed by : CHORFI Keltoum**

**Abstract:**

Since the current outbreak of the COVID-19, several studies have determined a correlation with the disease severity and lymphopenia, a condition defined by abnormally low counts of lymphocytes. However, in the elderly, where there is a higher mortality rate, lymphopenia occurs more frequently, especially in severe cases. In this study, we investigated whether lymphopenia at admission predicts clinical outcomes of COVID-19.

A retrospective chart review was performed on 122 laboratory-confirmed COVID-19 patients admitted to hospital. Of those, 79 patients (64.75%) were men, while 43 (35.25%) were women. The age distribution of these 122 patients shows that 40.16% of all patients (49 cases) were in the 60-79 age bracket. 87 patients (71.31%) had lymphopenia (absolute lymphocyte count  $< 0.8 \times 10^9$  cells) on admission. The age distribution of lymphopenia shows that patients between the ages of 60 and 79 years are most affected, as are patients over 80 years of age. Of the 87 patients diagnosed with lymphopenia, 20 patients (22.98%) died. The rate of death with lymphopenia is higher in males 80% (16 patients) than in females with 20% (04 patients). There is an excess male mortality associated with underlying disorders and severe comorbidities. The most common comorbidities are diabetes and high blood pressure, followed by heart and kidney failure.

In conclusion, lymphopenia is a useful measure for predicting outcomes in hospitalized COVID-19 patients.

**Key words :** COVID-19, lymphopenia, mortality, comorbidities.