

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Saad Dahleb Blida-1



Faculté de Médecine

Département de pharmacie

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en pharmacie

Intitulé :

**VARIATION DU TAUX DES LYMPHOCYTES AU COURS DE LA COVID-19**

**Présenté et soutenu par :**

MERZOUG hakima

REKAICI chaima

**Jury d'évaluation :**

Président du jury : Pr BOUCHEDOUB Youcef Professeur en immunologie CAC Blida

Examineur : Dr MIHOUB Nadjette Maitre-assistante en anesthésiologie-réanimation CHU Blida

Encadreur : Dr HAMEL Hadjer Maitre assistante en hématologie CHU Blida

Année universitaire : 2020/2021

## *Remerciement :*

Avant tout nous tenons nos remerciements à notre Dieu de nous avoir donné la force et le courage.

Nous commençons par remercier profondément notre encadreur Dr HAMEL Hadjer qui a proposé le thème de ce mémoire, pour son encouragement continu et ses dirigés du début à la fin de ce travail.

Nous tenons également à remercier messieurs les membres de jury, Pr. Bouchedoub youcef et Dr. Mihoub nadjette pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de siéger à notre soutenance.

Nous exprimons nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseignés pour la qualité de leur enseignement et qui déploient de grands efforts pour assurer à leurs étudiants une formation actualisée.

Nous remercions aussi les personnels de laboratoire central de l'unité Frantz fanon de CHU blida pour leur aide et bienveillance.

A nos familles et à tous nos amis.

## *Dédicace*

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

### **À mon cher Papa " paix à son âme "**

Ce travail est dédié à mon père, décédé trop tôt, qui m'a tout appris et m'a toujours poussé et motivé à aller de l'avant. Tu as été un père exemplaire et tu resteras éternellement vivant dans mon cœur. Que dieu t'accueille dans son vaste paradis.

### **À ma chère Maman**

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puise Dieu, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

**À ma grande sœur " Gania "**, Merci pour ton grand cœur et ton soutien plus que précieux, merci d'être toujours à mes côtés.

À mes sœurs { **Fadhila, Nedjma, khadra et khadidja** } et mes frères { **Boualem avec sa famille , El Arbi (paix à son âme ), Abd el kader et El hadi** } pour leur dévouement, leur compréhension et leur grande tendresse, qui en plus de m'avoir encouragé tout le long de mes études, m'ont consacré beaucoup de temps et disponibilité, et qui par leur soutien, leurs conseils et leur amour, m'ont permis d'arriver jusqu'à ici car ils ont toujours cru en moi, Merci d'avoir toujours soutenu et merci pour tous les bons moments passé ensemble.

Merci aussi à mes adorables nièces {**Noor el houda, Tasnim et walaa**} et mes neveux {**Abd el djalil et Abd el matin**}, Merci de remplir ma vie de joie et de bonheur.

A ma famille et toutes les personnes que j'aime.

A toutes mes amies : **Chaima, Zahra, Rahima, Selma, Marwa, Bouchra et Amani** qui m'ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire, en leur espérant bonne continuation dans leurs travaux.

Enfin, j'espère du fond du cœur que tout ce petit monde, mon monde à moi, trouve ici un mot de reconnaissance.

**Hakima**

## *Dédicace :*

*Je dédie ce modeste travail à ma très chère famille, à vous, chère mère la personne qui m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir et Mon père qui c'est sacrifier afin que rien n'empêche le bon déroulement de mes études.*

*A mon cher frère Abderrahmane et mes chères sœurs Khadidja, Asma et Hadjer. Merci d'être toujours à mes côtés.*

*A mes neveux ; Seifeddine, abd eldjilil, et souhail, ma source de joie.*

*A mon frère houheche Abderrahmane pour son encouragement continu.*

*A mes âme sœurs Aicha et Sara*

*A ma chère cousine, avec qui j'ai passé les meilleurs moments de ma vie, Zineb.*

*A mon oncle Mouhamed et sa femme Rachida pour le soutien qui m'ont avaient donné.*

*A toutes mes amies, Rahima, Hakima, Zahra, Noussaiba, Marwa, et Bouchra.*

*Chaima*

## **Résumé :**

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré la maladie à coronavirus 2019 (COVID - 19) comme une pandémie mondiale de santé publique. Les biomarqueurs cliniques et de laboratoire permettant de prédire la gravité du coronavirus 2019 sont essentiels dans cette pandémie. Depuis l'épidémie actuelle de COVID-19, la numération lymphocytaire, qui est facilement disponible même dans les zones reculées, est un marqueur d'intérêt pour étudier l'association entre la numération lymphocytaire et la gravité du COVID-19. Plusieurs études ont établi une corrélation entre la gravité de la maladie et la lymphopénie, une condition définie par une numération anormalement basse des lymphocytes.

Pour cela, nous souhaitons analyser la relation entre le pourcentage de lymphocytes dans le sang (LYM%), le nombre absolu de lymphocytes et la gravité de la maladie COVID-19.

En outre, nous discutons des mécanismes possibles qui peuvent conduire à la lymphopénie chez les patients, car une meilleure compréhension de ces mécanismes peut aider à mieux comprendre la pathogenèse de la maladie et permettra une meilleure gestion de ces patients, en particulier ceux qui ont des comorbidités.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective sur les patients admis dans les services de réanimation et d'isolement (dont CCV, traumatologie et neurochirurgie) du CHU France fanon - Blida d'avril à décembre 2020. La langue des littératures comprenait l'anglais et le français. L'âge, le sexe, les différentes comorbidités et la formule sanguine complète des patients admis dans l'hôpital ont été recueillis. Une comparaison du pourcentage de lymphocytes sanguins pris à différents moments de l'hospitalisation y compris le jour de l'admission, TLM1 et TLM2 et le nombre absolu de lymphocytes à l'admission, le 4ème jour avant le transfert, le jour du transfert et le 4ème jour après le transfert dans chaque groupe (admission en USI et hors USI (vivant et mort) a également été effectuée.

Résultats : L'analyse groupée a montré que le pourcentage de lymphocytes et leur nombre absolu étaient significativement plus faibles chez les patients atteints de COVID-19 sévère. La présence d'une lymphopénie était associée à un risque accru de COVID-19 sévère.

Conclusions : Nos résultats suggèrent que la lymphopénie définie par un pourcentage < 20% et une numération absolue inférieure à  $1,5 \times 10^9/L$  peut être utile pour prédire la gravité et la progression clinique. De plus, la lymphopénie exprimée en pourcentage peut servir d'indicateur précieux de cette sévérité, malgré son utilisation restrictive comme outil de diagnostic.

## **Abstract :**

The World Health Organization (WHO) has declared Coronavirus disease 2019 (COVID - 19) as a global public health pandemic. Clinical and laboratory biomarkers to predict the severity of corona virus 2019 are essential in this pandemic. Since the current outbreak of the COVID-19, Lymphocyte count which is readily available even in remote areas has been a marker of interest in order to investigate the association of lymphocyte count and severity of COVID-19. several studies have determined a correlation with the disease severity and lymphopenia, a condition defined by abnormally low counts of lymphocytes .

For this , we would like to analyse the relationship between blood lymphocyte percentage (LYM%) , absolute lymphocyte count and COVID-19 disease severity.

Moreover , we discuss possible mechanisms that may lead to lymphopenia in patients because a better understanding of this mechanisms may help to better understand the pathogenesis of the disease and will allow for better management of these patients, especially those with comorbidities.

Methods: We performed a retrospective study on patients admitted in the services of intensive care and isolation (including CCV, traumatology and neurosurgery) of the university hospital France fanon - Blida from April to December 2020. The language of literatures included English and french . Age, gender, different comorbidities and complete blood count of patients admitted in the hospital was collected . A comparison of blood lymphocyte percentage taken at different times during the hospitalization including the day of admission, TLM1 and TLM2 and absolute lymphocyte count on admission, 4th day before transfer, on transfer day and on the 4th day after transfer in each group ( ICU and Non-ICU admission (alive and death) was also carried out.

Results: The pooled analysis showed that lymphocyte percentage and absolute count was significantly lower in severe COVID-19 patients . The presence of lymphopenia was associated with increased risk of severe COVID-19

Conclusions: Our results suggest that lymphopenia defined by percentage  $< 20\%$  and absolute count of less than  $1.5 \times 10^9/L$  may be useful in predicting the severity and clinical progression . Furthermore, lymphopenia expressed by percentage can serve as a precious indicator of this severity, despite its restrictive use as a diagnostic tool.

## ملخص :

أعلنت منظمة الصحة العالمية (WHO) أن مرض فيروس كورونا 2019 (COVID - 19) هو جائحة عالمية. المؤشرات الحيوية السريرية والمخبرية للتنبؤ بشدة فيروس كورونا 2019 ضرورية في هذا الوباء. منذ التفشي الحالي لكوفيد 19 أصبح تحليل عدد الخلايا الليمفاوية المتاح بسهولة حتى في المناطق النائية علامة مهمة من أجل التحقيق في ارتباط عدد الخلايا الليمفاوية وخطورة مرض فيروس كورونا. حددت العديد من الدراسات وجود علاقة مع شدة المرض وقلة اللمفاويات، وهي حالة يتم تحديدها من خلال انخفاض عدد الخلايا الليمفاوية بشكل غير طبيعي.

لهذا، نود تحليل العلاقة بين النسبة المئوية للخلايا الليمفاوية في الدم (LYM) %، وعدد الخلايا الليمفاوية المطلق، وشدة مرض كوفيد 19

علاوة على ذلك، نناقش الآليات المحتملة التي قد تؤدي إلى قلة اللمفاويات لدى المرضى لأن الفهم الأفضل لهذه الآليات قد يساعد في فهم التسبب في المرض بشكل أفضل وسيسمح بإدارة أفضل لهؤلاء المرضى، وخاصة أولئك الذين يعانون من أمراض مصاحبة.

الطرق: أجرينا دراسة بأثر رجعي على المرضى المسعفين في قسم العناية المركزة وأقسام العزل كقسم جراحة القلب والاعوية الدموية، قسم الصدمات وقسم جراحة الأعصاب) في مستشفى فرانس فانون - البليدة من أبريل إلى ديسمبر 2020. تم جمع المعلومات الخاصة بالمرضى كالعمر والجنس والأمراض المصاحبة المختلفة وتعداد الدم الكامل للمرضى المقبولين في المستشفى. تم مقارنة نسبة الخلايا الليمفاوية في الدم المأخوذة في أوقات مختلفة أثناء الاستشفاء بما في ذلك يوم الدخول، TLM1 و TLM2 وعدد الخلايا الليمفاوية المطلق عند القبول، في اليوم الرابع قبل النقل، في يوم النقل وفي اليوم الرابع بعد النقل في كل مجموعة (بين مرضى قسم وحدة العناية المركزة وقسم العزل وبين المرضى المتوفين والناجين.

النتائج: أظهر التحليل المجمع أن النسبة المئوية للخلايا الليمفاوية والعدد المطلق كان أقل بشكل ملحوظ في مرضى COVID-19 الحاد. ارتبط وجود مرض قلة اللمفاويات بزيادة خطر الإصابة بفيروس COVID-19 الشديد.

الاستنتاجات: تشير نتائجنا إلى أن اللمفاويات المحددة بنسبة أقل من 20% والعدد المطلق أقل من  $1.5 \times 10^9$  / لتر قد تكون مفيدة في توقع الشدة والتقدم السريري. علاوة على ذلك، يمكن أن تكون اللمفاويات التي يتم التعبير عنها بنسبة مئوية بمثابة مؤشر ثمين لهذه

الشدة، على الرغم من استخدامها المقيد كأداة تشخيصية.

## Liste des figures :

FIGURE 1 : A : LE PETIT LYMPHOCYTE /B : LE GRAND LYMPHOCYTE. [12] .....	3
FIGURE 2 : LIGNEES CELLULAIRES DERIVES DE CELLULE SOUCHE HEMATOPOITIQUE.[14] .....	4
FIGURE 3 : DIFFERENCIATION ET MATURATION DES CELLULES T DANS LE THYMUS. [14] .....	6
FIGURE 4 : DIFFERENCIATION ET DEVELOPPEMENT DES CELLULES B [14].....	6
FIGURE 5 : ROLE DES CELLULES NK DANS LA REPOSE IMMUNITAIRE. [16] .....	7
FIGURE 6 : DEROULEMENT DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE [17] .....	8
FIGURE 7 : DEMARCHE DIGNOSTIC DEVANT UNE LYMPHOPENIE [20] .....	9
FIGURE 8: A- REPRESENTATION SCHEMATIQUE DU VIRUS. B- STRUCTURE SCHEMATIQUE DE L'ARN GENOMIQUE ET SUBGENOMIQUE STRUCTURE DES CORONAVIRUS.....	10
FIGURE 9: ADHESION DU VIRUS, INTERNALISATION DANS LES CELLULES EPITHELIALES ET SA REPLICATION. [34] .....	11
FIGURE 10: L'EVOLUTION DE L'ATTEINTE CLINIQUE.....	14
FIGURE 11: LES MECANISMES DE LA TEMPETE DES CYTOKINES ASSOCIEE AU SARS-COV-2 ET LES DOMMAGES ASSOCIES. [80].....	19
FIGURE 12 : L'ACTIVATION MACROPHAGIQUE ET SON AUGMENTATION SYNERGIQUE A L'INFLAMMATION DANS LE COVID-19 .....	20
FIGURE 13: LA PROSTAGLANDINE : UN MEDIATEUR DE LA LYMPHOPENIE.....	23
FIGURE 14: STRUCTURE DE LA GLYCOPROTEINE DE POINTE S DU SARS-COV-2 RESPONSABLE DE LA LIAISON AVEC LA CELLULE CIBLE. [104] .....	24
FIGURE 15: GRAPHIQUE EN VIOLON DE L'EXPRESSION DE L'ACE2 A TRAVERS DIFFERENTS TYPES DE CELLULES Y'A COMPRIS LES LYMPHOCYTES B ET T. [105].....	24
FIGURE 16: L'EXPRESSION DES ACE2 DETECTES DANS UN ORGANES LYMPHOÏDE ET LA RATE CHEZ UN INDIVIDU SAIN (A/B) ET UN PATIENT DECEDE PAR COVID-19 (C/D).[112].....	25
FIGURE 17: A : ANALYSE DE L'EXPRESSION DE FAS DANS LA RATE ET LES GANGLIONS LYMPHATIQUES CHEZ LES PERSONNES SAINS ET POST-MORTEM COVID-19 PAR IMMUNOFLOUORESCENCE/ B : ANALYSE STATISTIQUE DES CELLULES FAS+ CHEZ LES PERSONNES SAINES ET POST MORTEM COVID-19. [112] .....	26
FIGURE 18: UNE HYPOTHESE DE LA RELATION ENTRE SARS-COV-2 ET LE PYROPTOSE CELLULAIRE. [114] .....	26
FIGURE 19: MODIFICATION DES TITRES D'ANTICORPS SPECIFIQUES AU SARS-COV-2 ; A: MODIFICATION DES IgM /B: MODIFICATION DES IGG. [122].....	28
FIGURE 20: COLORATION HE ET COLORATION IMMUNOHISTOCHEMIE DU TISSU PULMONAIRE : A, B : GROSSISSEMENT DU MILIEU DE COLORATION CD4, CD8 DES MARQUEURS DE LYMPHOCYTES T/ C : GROSSISSEMENT DU MILIEU DE COLORATION CD20 DU MARQUEUR DE LYMPHOCYTES B. [128].....	29
FIGURE 21: COLORATION HE ET COLORATION IMMUNOHISTOCHEMIE DU TISSU CARDIAQUE DE PONCTION ; A, B : FORT GROSSISSEMENT DE LA COLORATION DES MARQUEURS LYMPHOCYTAIRES TCD4 ET CD8/ C : FORT GROSSISSEMENT DE LA COLORATION DU MARQUEURS LYMPHOCYTAIRE B CD20.[128] .....	29
FIGURE 22: DIAGRAMME DE FLUX REPRESENTANT LE NOMBRE DES PATIENTS INCLUS ET EXCLUS DANS NOTRE ETUDE. ....	38
FIGURE 23: DIAGRAMME REPRESENTANT LA REPARTITION DES PATIENTS COVID-19 EN FONCTION DES L'EVOLUTION DANS CHAQUE SERVICE. ....	40
FIGURE 24: HISTOGRAMME REPRESENTANT LA FREQUENCE DES PATIENTS COVID-19 LYMPHOPENIQUE (PAR %) EN FONCTION DE SERVICE. ....	41
FIGURE 25: HISTOGRAMME REPRESENTANT LA FREQUENCE DES PATIENTS COVID-19 LYMPHOPENIQUE (PAR VA) EN FONCTION DE SERVICE. ....	41
FIGURE 26: HISTOGRAMME REPRESENTANT LA PREVALENCE DE LA LYMPHOPENIE PAR POURCENTAGE A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS CHAQUE SERVICE. ....	42
FIGURE 27: HISTOGRAMME REPRESENTANT LA PREVALENCE DE LA LYMPHOPENIE A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS CHAQUE SERVICE.....	45
FIGURE 28: HISTOGRAMME REPRESENTANT LA PREVALENCE DE LA LYMPHOPENIE A TLM2 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS CHAQUE SERVICE.....	49

FIGURE 29: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS ET COX REGRESSION POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION EN FONCTION DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION. ....	52
FIGURE 30: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS ET COX-REGRESSION POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT EN FONCTION DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION. ....	53
FIGURE 31: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION EN FONCTION DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1. ....	54
FIGURE 32: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS ET COX-REGRESSION POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT EN FONCTION DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1. ....	55
FIGURE 33: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS ET COX-REGRESSION POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION EN FONCTION DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM2. ....	56
FIGURE 34: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS ET COX-REGRESSION POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT EN FONCTION DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM2. ....	57
FIGURE 35: HISTOGRAMME REPRESENTANT LA PREVALENCE DE LA LYMPHOPENIE PAR VALEUR ABSOLUE A L'ADMISSION DANS CHAQUE SERVICE. ....	58
FIGURE 36: HISTOGRAMME REPRESENTANT LA SEVERITE DE LA LYMPHOPENIE A L'ADMISSION DANS CHAQUE SERVICE. ....	59
FIGURE 37: HISTOGRAMME REPRESENTANT LA PREVALENCE DE LA LYMPHOPENIE A J4 D'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS CHAQUE SERVICE. ....	63
FIGURE 38: HISTOGRAMME REPRESENTANT LA SEVERITE DE LA LYMPHOPENIE A J4 D'ADMISSION DANS CHAQUE SERVICE. ....	64
FIGURE 39: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS ET COX-REGRESSION POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION. ....	70
FIGURE 40: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 A J4 D'ADMISSION EN REANIMATION EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES. ....	71
FIGURE 41: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 A J0 D'ADMISSION EN ISOLEMENT EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES. ....	72
FIGURE 42: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS ET COX-REGRESSION POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES A J4 D'ADMISSION. ....	73
FIGURE 43: COURBE DE SURVIE DE 28 JOURS ET COX-REGRESSION POUR PREDIRE LA MORTALITE CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION. ....	74

## Liste des tableaux :

TABLEAU 1 REPARTITION DES LYMPHOCYTES T ET B DANS L'ORGANISME : [13].....	3
TABLEAU 2: LA REPARTITION DES PATIENTS COVID-19 EN FONCTION DE SERVICE:.....	38
TABLEAU 3: REPARTITION DE LA MOYENNE ET L'ECART TYPE D'AGE DES PATIENTS AU COURS DE COVID-19 EN FONCTION DE SERVICE (N=162) :.....	38
TABLEAU 4: LA REPARTITION DES PATIENTS COVID-19 EN FONCTION DE SEXE DANS CHAQUE SERVICE (N=199) :.....	39
TABLEAU 5: LA PREVALENCE DES COMORBIDITES CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS CHAQUE SERVICE (N=52) :.....	39
TABLEAU 6: LA REPARTITION DES COMORBIDITES CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS CHAQUE SERVICE (N=80) :.....	39
TABLEAU 7: LA FREQUENCE DES PATIENTS COVID-19 PRESENTANT UNE LYMPHOPENIE (PAR %) (N=195) :.....	40
TABLEAU 8: LA FREQUENCE DES PATIENTS COVID-19 PRESENTANT UNE LYMPHOPENIE (PAR VA) (N=167) :.....	41
TABLEAU 9: LA FREQUENCE DE LA LYMPHOPENIE A J0 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 (N=136) :.....	42
TABLEAU 10: LA MOYENNE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS CHAQUE SERVICE :.....	43
TABLEAU 11: LA MOYENNE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 CRITIQUE ET SEVERE DANS LE SERVICE DE REANIMATION :.....	43
TABLEAU 12: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES DECEDES ET LES SORTANTS :.....	43
TABLEAU 13: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES RESTES EN REANIMATION ET LES DECEDES :.....	44
TABLEAU 14: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES RESTES EN REANIMATION ET LES SORTANTS :.....	44
TABLEAU 15: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES RESTES EN REANIMATION ET LES TRANSFERES EN ISOLEMENT :.....	44
TABLEAU 16: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT SUR LES RESTES EN ISOLEMENT ET LES TRANSFERES EN REANIMATION :.....	44
TABLEAU 17: LA FREQUENCE DE LA LYMPHOPENIE A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 (N=160) :.....	45
TABLEAU 18: LA MOYENNE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS CHAQUE SERVICE :.....	45
TABLEAU 19: LA MOYENNE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 CRITIQUE ET SEVERE DANS LE SERVICE DE REANIMATION :.....	46
TABLEAU 20: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES DECEDES ET LES SORTANTS :.....	46
TABLEAU 21: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES RESTES EN REANIMATIONS ET LES DECEDES :.....	46
TABLEAU 22: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES RESTES EN REANIMATION ET LES SORTANTS :.....	47
TABLEAU 23: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES RESTES EN REANIMATION ET LES TRANSFERES EN ISOLEMENT :.....	47
TABLEAU 24: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT SUR LES DECEDES ET LES SORTANTS :.....	47
TABLEAU 25: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT SUR LES RESTES EN ISOLEMENT ET LES DECEDES :.....	47
TABLEAU 26: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT SUR LES RESTES EN ISOLEMENT ET LES SORTANTS :.....	48
TABLEAU 27: L'IMPUTABILITE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT SUR LES RESTES EN ISOLEMENT ET LES TRANSFERES EN REANIMATION :.....	48
TABLEAU 28: LA PREVALENCE DE LA LYMPHOPENIE A TLM2 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 (N=47) :.....	48
TABLEAU 29: LA MOYENNE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM2 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS LE SERVICE DE REANIMATION ET ISOLEMENT :.....	49
TABLEAU 30: LA MOYENNE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM2 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 CRITIQUE ET SEVERE DANS LE SERVICE DE REANIMATION :.....	49

TABLEAU 31: L'IMPUTABILITE DE LA MOYENNE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM2 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES DECEDES ET LES SORTANTS : .....	50
TABLEAU 32: L'IMPUTABILITE DE LA MOYENNE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM2 CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT SUR LES DECEDES ET LES SORTANTS : .....	50
TABLEAU 33: LA CINETIQUE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES EN FONCTION DE L'EVOLUTION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION : .....	50
TABLEAU 34: LA CINETIQUE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES EN FONCTION DE L'EVOLUTION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT : .....	51
TABLEAU 35: L'EVOLUTION DES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION PAR RAPPORT AU POURCENTAGE DES LYMPHOCYTES A J0 (N=57) : .....	52
TABLEAU 36: L'EVOLUTION DES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT PAR RAPPORT AU POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A J0 (N=38) : .....	53
TABLEAU 37: L'EVOLUTION DES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION PAR RAPPORT AU POURCENTAGE DES LYMPHOCYTES A TLM1 (N=84) : .....	54
TABLEAU 38: L'EVOLUTION DES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT PAR RAPPORT AU POURCENTAGE DES LYMPHOCYTES A TLM1 (N=39) : .....	55
TABLEAU 39: L'EVOLUTION DES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION PAR RAPPORT AU POURCENTAGE DES LYMPHOCYTES A TLM2 (N=25) : .....	56
TABLEAU 40: L'EVOLUTION DES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT PAR RAPPORT AU POURCENTAGE DES LYMPHOCYTES A TLM2 ( N=12) : .....	57
TABLEAU 41: LA FREQUENCE DES PATIENTS QUI ONT EU UNE LYMPHOPENIE A L'ADMISSION (N=141) : .....	57
TABLEAU 42: LA PREVALENCE DE LA SEVERITE DE LA LYMPHOPENIE A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 (N=141) : .....	58
TABLEAU 43: LA MOYENNE DU TAUX DES LYMPHOCYTES PAR VALEUR ABSOLUE A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS CHAQUE SERVICE : .....	59
TABLEAU 44: LA MOYENNE DU TAUX DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 CRITIQUE ET SEVERE DANS LE SERVICE DE REANIMATION : .....	59
TABLEAU 45: L'IMPUTABILITE DE LA MOYENNE DU TAUX DES LYMPHOCYTES PAR VALEUR ABSOLUE ET LES NIVEAUX DE SEVERITE A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES DECEDES ET LES SORTANTS (N=81) : .....	60
TABLEAU 46: L'IMPUTABILITE DE LA MOYENNE DU TAUX DES LYMPHOCYTES PAR VALEUR ABSOLUE ET LES NIVEAUX DE SEVERITE A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES TRANSFERES EN ISOLEMENT ET LES SORTANTS (N=61) : .....	60
TABLEAU 47: L'IMPUTABILITE DE LA MOYENNE DU TAUX DES LYMPHOCYTES PAR VALEUR ABSOLUE ET LES NIVEAUX DE SEVERITE A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT SUR LES DECEDES ET LES SORTANTS (N=121) : .....	61
TABLEAU 48: L'IMPUTABILITE DU TAUX DES LYMPHOCYTES PAR VALEUR ABSOLUE A L'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT SUR LES TRANSFERES EN REANIMATION ET LES SORTANTS (N=124) : .....	62
TABLEAU 49: LA FREQUENCE DES PATIENTS QUI ONT EU UNE LYMPHOPENIE A J4 D'ADMISSION (N=110) : .....	63
TABLEAU 50: LA REPARTITION DE LA SEVERITE DE LA LYMPHOPENIE A J4 DE L'ADMISSION (N=110) : .....	63
TABLEAU 51: LA MOYENNE DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES A J4 D'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 DANS CHAQUE SERVICE : .....	64
TABLEAU 52: LA MOYENNE DU TAUX DES LYMPHOCYTES PAR VALEUR ABSOLUE A J4 D'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 CRITIQUE ET SEVERE EN REANIMATION : .....	65
TABLEAU 53: L'IMPUTABILITE DE LA MOYENNE DU TAUX LYMPHOCYTES PAR VALEURS ABSOLUE ET LES NIVEAUX DE SEVERITE A J4 D'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES DECEDES ET LES SORTANTS (N=79) : .....	65
TABLEAU 54: L'IMPUTABILITE DE LA MOYENNE DU TAUX DES LYMPHOCYTES PAR VALEUR ABSOLUE ET LES NIVEAUX DE SEVERITE A J4 D'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION SUR LES TRANSFERES EN ISOLEMENT ET LES SORTANTS (N=42) : .....	66
TABLEAU 55: L'IMPUTABILITE DE LA MOYENNE DE TAUX DES LYMPHOCYTES PAR VALEUR ABSOLUE ET LES NIVEAUX DE SEVERITE A J4 D'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT SUR LES DECEDES ET LES SORTANTS (N=71) : .....	66

TABLEAU 56: L'IMPUTABILITE DE LA MOYENNE DU TAUX DES LYMPHOCYTES PAR VALEUR ABSOLUE ET LES NIVEAUX DE SEVERITE A J4 D'ADMISSION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT SUR LES TRANSFERES EN REANIMATION ET LES SORTANTS (N=77) : .....	67
<b>TABLEAU 57: LA CINETIQUE DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES EN FONCTION DE L'EVOLUTION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION : .....</b>	<b>68</b>
TABLEAU 58: LA CINETIQUE DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES EN FONCTION DE L'EVOLUTION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT : .....	69
TABLEAU 59: L'EVOLUTION CHEZ LES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION PAR RAPPORT AU TAUX DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION (N=63) : .....	70
TABLEAU 60: L'EVOLUTION DES PATIENTS COVID-19 EN ISOLEMENT PAR RAPPORT AU TAUX DES LYMPHOCYTES A J4 D'ADMISSION (N=29) : .....	73
TABLEAU 61: L'EVOLUTION DES PATIENTS COVID-19 EN REANIMATION PAR RAPPORT AU TAUX DES LYMPHOCYTES A J0 (N=63) : .....	74
TABLEAU 62: LA MOYENNE DE VS EN FONCTION DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION : .....	75
TABLEAU 63: LA MOYENNE DE VS EN FONCTION DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 : .....	75
TABLEAU 64: LA PRESENCE D'UNE CRP POSITIVE OU NEGATIVE EN FONCTION DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION (N=35) : .....	75
TABLEAU 65: LA PRESENCE D'UNE CRP POSITIVE OU NEGATIVE EN FONCTION DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 (N=26) : .....	76
TABLEAU 66: LA MOYENNE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A J0 EN FONCTION DE SIRS POSITIVE OU NEGATIVE : .....	76
TABLEAU 67: LA MOYENNE DES POURCENTAGES DES LYMPHOCYTES A TLM1 EN FONCTION DE SIRS POSITIVE OU NEGATIVE : .....	76
TABLEAU 68: LA MOYENNE DE VS EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES A L'ADMISSION : .....	77
TABLEAU 69: LA MOYENNE DE VS EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES A J4 D'ADMISSION : .....	77
TABLEAU 70: LA PRESENCE D'UNE CRP POSITIVE OU NEGATIVE EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES A J0 D'ADMISSION (N=32) : .....	77
TABLEAU 71: LA PRESENCE D'UNE CRP POSITIVE OU NEGATIVE EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES A J4 D'ADMISSION (N=20) : .....	77
TABLEAU 72: LA PRESENCE D'UNE SIRS POSITIVE OU NEGATIVE EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES A J0 D'ADMISSION (N=32) : .....	78
TABLEAU 73: LA PRESENCE D'UNE SIRS POSITIVE OU NEGATIVE EN FONCTION DES VALEURS ABSOLUES DES LYMPHOCYTES A J4 D'ADMISSION (N=28) : .....	78
TABLEAU 74: REGRESSION LOGISTIQUE EVALUANT LES FACTEURS DE RISQUE DE SEVERITE DE LA MALADIE COVID-19 : .....	79
TABLEAU 75: REGRESSION LOGISTIQUE EVALUANT LES FACTEURS DE RISQUE DE MORTALITE DE LA MALADIE COVID-19 : .....	80

## Liste des abréviations :

<b>N/C</b> : noyau/cytoplasme	<b>NF-κB</b> : facteur nucléaire kappa des cellules B
<b>CSH</b> : cellule souche hématopoïétique	<b>IRF3</b> : le facteur 3 de régulation d'interféron
<b>PLC</b> : progéniteur lymphoïde commun	<b>ISG</b> : Interferon Stimulated Gene
<b>IL</b> : interleukin	<b>NLR</b> : Neutrophil/lymphocyte ratio
<b>SCF</b> : stem cell factor	<b>SOCS</b> : suppression of cytokine signaling
<b>MALT</b> : mucosal associated lymphoid tissue	<b>CTL</b> : cytotoxic T lymphocyte
<b>CPA</b> : cellule présentatrice d'antigène	<b>THF</b> : T follicular helper
<b>BCR</b> : récepteurs des cellules B	<b>ADCC</b> : antibody dependent cell-mediated cytotoxicity
<b>NK</b> : natural killer	<b>SDRA</b> : syndrome de détresse respiratoire aiguë
<b>CMH</b> : complexe majeur d'histocompatibilité	<b>HTA</b> : hypertension artérielle
<b>Ig</b> : immunoglobuline	<b>RT-PCR</b> : reverse transcription polymerase chain reaction
<b>CD</b> : Cluster of differentiation	<b>CRP</b> : C reactive protein
<b>TCR</b> : récepteurs des cellules B	<b>SAA</b> : sérum amyloïde A
<b>INF</b> : interféron	<b>CoX</b> : cyclooxygénase
<b>TNF</b> : tumor necrosis factor	<b>DR</b> : death receptor
<b>Treg</b> : T régulatrice	<b>APO</b> : antigène de l'apoptose
<b>VIH</b> : virus de l'immunodéficience humaine	<b>TRAIL</b> : TNF-related apoptosis-inducing ligand
<b>SARS-Cov-2</b> : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	<b>PR</b> : protéine
<b>ARN</b> : acide ribonucléique	<b>HE</b> : Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine
<b>ACE2</b> : angiotensin-converting enzyme2	<b>TLM</b> : Temps-lymphocytes-modèle.
<b>RBD</b> : receptor-binding domain	
<b>NTD</b> : N terminal domain	
<b>TMPRSS2</b> : transmembrane protease serine 2	
<b>TLR</b> : Récepteur Toll-like	

# SOMMAIRE :

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>1. CHAPITRE : GENERALITE SUR LES LYMPHOCYTES :.....</b>	<b>3</b>
1.1 DEFINITION : .....	3
1.2 MORPHOLOGIE : .....	3
1.3 REPARTITION : .....	3
1.4 ORIGINE (LYMPHOPOÏESE) :.....	4
1.4.1 <i>Lymphopoïèse primaire</i> :.....	4
1.4.1.1 Lieu :.....	4
1.4.1.2 Déroulement : .....	5
1.4.2 <i>Lymphopoïèse secondaire</i> :.....	5
1.4.2.1 Lieu :.....	5
1.4.2.2 Déroulement : .....	5
1.5 LA REPOSE IMMUNITAIRE : .....	6
1.5.1 <i>Immunité innée</i> : .....	6
1.5.2 <i>L'immunité acquise</i> : .....	7
1.5.2.1 La réponse à médiation cellulaire (les cellules T) : .....	7
1.5.2.2 La réponse à médiation humorale (les cellules B) : .....	8
1.6 LA LYMPHOPENIE : .....	8
<b>2. CHAPITRE : GÉNÉRALITÉS SUR LA COVID-19 :.....</b>	<b>10</b>
2.1 PROPRIETES VIRALES : .....	10
2.2 LA PHYSIOPATHOLOGIE : .....	11
2.3 UNE REPOSE IMMUNITAIRE IMMEDIATE : .....	12
2.3.1 <i>Réponse immunitaire innée à l'infection à covid-19</i> : .....	12
2.3.2 <i>Réponse immunitaire adaptative</i> : .....	12
2.3.2.1 Réponse immunitaire cellulaire : .....	12
2.3.2.2 Réponse immunitaire humorale : .....	13
2.4 FACTEURS DE RISQUES DE SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE AIGU (SDRA) ET DE DECES : .....	13
2.5 OUTILS DIAGNOSTIQUES DE L'INFECTION A SARS-CoV-2 : .....	14
2.5.1 <i>Outils diagnostiques d'orientation</i> : .....	14
2.5.1.1 Critères épidémiologiques : .....	14
2.5.1.2 Critères Clinique : .....	14
2.5.1.3 Critères biologiques : .....	15
2.5.1.4 Critères radiologiques : .....	15
2.5.2 <i>Outils diagnostiques de certitude</i> : .....	15
2.5.2.1 Diagnostic biologique direct du COVID-19 : .....	15
2.5.2.2 Diagnostic biologique indirect ou sérologique du COVID-19 : .....	16
<b>3. CHAPITRE : LA LYMPHOPENIE LIEE AU COVID-19 :.....</b>	<b>18</b>
3.1 LYMPHOPENIE INDUITE PAR L'INFLAMMATION : .....	18
3.1.1 <i>La tempête de cytokines</i> : .....	18
3.1.1.1 Les cytokines : .....	18
3.1.1.2 Les chimiokines : .....	19
3.1.2 <i>Syndrome d'activation des macrophages et COVID-19</i> : .....	19
3.1.3 <i>Lympho-histiocytose hémophagocytaire (HLH)</i> : .....	20
3.1.4 <i>Le HScore est-il utile dans le COVID-19 ?</i> .....	21
3.1.5 <i>Contribution potentielle d'une augmentation de paramètres inflammatoires à la lymphopénie chez les patients atteints de COVID-19</i> : .....	21
3.2 LA PROSTAGLANDINE : MEDIATRICE DE LA LYMPHOPENIE : .....	22
3.3 LYMPHOPENIE INDUITE PAR LE BIAIS DES RECEPTEURS ACE2 : .....	23

3.3.1	<i>Infection directe des lymphocytes par le virus</i> :	23
3.3.2	<i>Infection des organes lymphoïdes</i> :	24
3.4	LYMPHOPENIE INDUITE PAR MORT CELLULAIRE :	25
3.4.1	<i>mort cellulaire par apoptose</i> :	25
3.4.1.1	Voie d'apoptose intrinsèque :	25
3.4.1.2	Voie d'apoptose extrinsèque :	25
3.4.2	<i>Mort cellulaire par pyroptose</i> :	26
3.5	LYMPHOPENIE INDUITE PAR ELIMINATION A MEDIATION CELLULAIRE :	27
3.5.1	<i>Elimination par lymphocytes TCD8+ cytotoxique</i> :	27
3.5.2	<i>Elimination par les cellules dendritiques</i> :	27
3.6	LYMPHOPENIE INDUITE PAR LES ANTICORPS :	27
3.6.1	<i>Elimination dépendante des anticorps</i> :	27
3.6.2	<i>Elimination dépendante des auto-anticorps</i> :	28
3.7	LYMPHOPENIE PAR PHENOMENE DE REDISTRIBUTION TISSULAIRE :	28
<b>4.</b>	<b>PATIENTS ET METHODES</b> :	<b>32</b>
4.1	PATIENTS :	32
4.1.1	<i>Critères d'inclusion</i> :	32
4.1.2	<i>Critères d'exclusion</i> :	32
4.2	METHODES :	32
4.2.1	<i>Collecte des données</i> :	32
4.2.2	<i>La numération lymphocytaire</i> :	33
4.2.3	<i>Les facteurs de risque de la lymphopénie (critères d'inflammation)</i> :	33
4.2.4	<i>Les facteurs de risque de la mortalité</i> :	34
4.2.5	<i>Analyses statistiques</i> :	35
<b>5.</b>	<b>RESULTAT</b> :	<b>38</b>
<b>6.</b>	<b>DISCUSSION</b> :	<b>81</b>
	<b>Conclusion</b> .....	<b>87</b>
<b>7.</b>	<b>REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE</b> :	<b>88</b>

# Introduction

## **Introduction :**

En décembre 2019, une vague de patients atteints de pneumonie d'étiologie inconnue a été signalée à Wuhan, en Chine. [1 ,2] Un nouveau coronavirus, maintenant appelé Corona Virus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2), a été identifié comme la cause de cette maladie qui est désignée comme la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) par l'Organisation mondiale de la santé. [3]

Le 11 Mars 2020, l'OMS a déclaré la COVID-19 comme une pandémie, qui compte actuellement plus de 14,5 millions de cas confirmés et plus de 600 000 décès dans le monde entier. [4]

Depuis la première étude descriptive en Chine concernant l'infection par le COVID-19, le nombre de lymphocytes a été un marqueur d'intérêt car elles jouent un rôle décisif dans le maintien de l'homéostasie immunitaire et dans l'orientation de la réponse inflammatoire. [5]

Parmi tous les paramètres immunologiques analysés, la lymphopénie apparaît comme une signature de la maladie COVID-19, rapportée chez plus de 80 % des patients et impliquant tous les sous-ensembles lymphocytaires tels que les cellules T CD4 et CD8, les lymphocytes B et les cellules NK, ce qui est fortement associé au taux de mortalité.[6] Les non-survivants de COVID-19 ont été signalés comme ayant un nombre de lymphocytes significativement plus faible que les survivants.[7] En outre, Elle est considérée comme un critère d'orientation biologique en Algérie comme il était mentionné dans l'instruction algérienne n° 20 /DGSSRH du 3 aout 2021 relative à l'actualisation de la conduite thérapeutique es cas covid-19.[8]

Une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents qui conduisent à la lymphopénie observée peut aider à mieux comprendre la pathogenèse de la maladie et permettre une meilleure gestion des patients, en particulier pour les patients présentant des comorbidités. [9]

En effet l'objectif principal de notre travail est de savoir si une lymphopénie peut réellement être un facteur prédictif de la gravité du COVID-19 en étudiant la variation du taux des lymphocytes chez les patients covid-19 hospitalisés.

Nous avons effectué cette étude afin d'évaluer la prévalence de la lymphopénie et son imputabilité sur l'évolution de la maladie covid-19 voir la mortalité dans les 28 jours, comme nous aimerions également analyser l'effet des paramètres inflammatoires sur l'apparition de cette lymphopénie et l'influence des facteurs de risque associés à la lymphopénie covid-19 sur la sévérité et la mortalité de cette maladie.

# Partie théorique

# 1. Chapitre : Généralité sur les lymphocytes :

## 1.1 Définition :

Les lymphocytes sont des leucocytes qui jouent le rôle majeur dans l'immunité ; leurs niveaux varient selon la race, le sexe et les habitudes de vie. La plage normale se situe entre 1500-4000 lymphocytes /  $\mu\text{L}$  chez l'adulte au-delà de 18 ans, 3100/  $\mu\text{L}$  chez l'enfant de 10 ans, et 6000/  $\mu\text{L}$  chez un bébé de 1 mois. [10]

## 1.2 Morphologie :

Deux aspects des lymphocytes circulants peuvent être distingués au microscope optique :

- Le petit lymphocyte (5-8 $\mu\text{m}$ ) dépourvu de granules et son rapport N/C est élevé.
- Le grand lymphocyte granuleux (12 à 16 $\mu\text{m}$ ) a un rapport N/C plus faible et contient des granules cytoplasmiques azurophiles. [11]

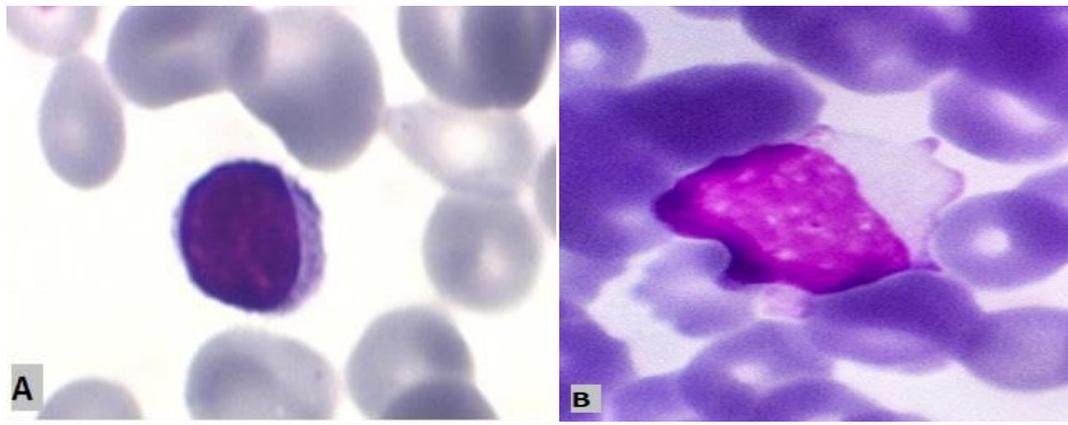


Figure 1 : A : le petit lymphocyte /B : le grand lymphocyte. [12]

## 1.3 Répartition :

Les lymphocytes T et B répartisent dans les tissus et organes de la façon suivante :

Tableau 1 répartition des lymphocytes T et B dans l'organisme : [13]

Organe	Lymphocytes T	Lymphocytes B
Ganglions lymphatiques	85%	15%
Canal thoracique	90%	10%
Rate	35%	45%
Sang	70-80%	20-30%

## 1.4 Origine (lymphopoïèse) :

La lymphopoïèse est l'ensemble des mécanismes assurant le remplacement continu et régulé des lymphocytes à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) caractérisée par sa multipotente et autorenouveau. En se différenciant, cette CSH devient un progéniteur dont il existe deux types, un progéniteur commun myéloïde PCM et un progéniteur commun lymphoïde PCL. [13]

Après plusieurs divisions, le PLC devient spécifique d'une seule lignée, est alors un précurseur. L'orientation irréversible d'un progéniteur vers une lignée est influencée par des facteurs de croissance hématopoïétique. [13]

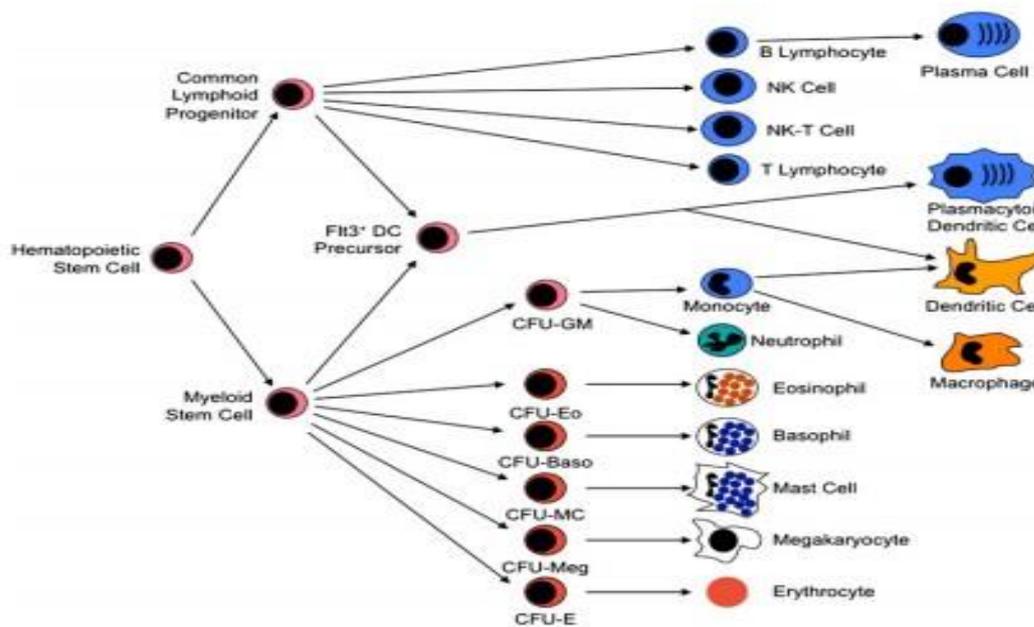


Figure 2 : lignées cellulaires dérivées de cellule souche hématopoïétique.[14]

La lymphopoïèse comporte deux phases à la différence des autres lignées.

\* La lymphopoïèse primaire : production des lymphocytes immatures.

\* La lymphopoïèse secondaire : l'adaptation de la réponse immunitaire après activation antigénique. [15]

### 1.4.1 Lymphopoïèse primaire :

#### 1.4.1.1 Lieu :

Se déroule dans les organes lymphoïdes primaires (Moelle osseuse et thymus)

- **Moelle osseuse** : le lieu de naissance de cellules progénitrices des différents éléments figurés du sang, se situe à l'intérieur des os aussi bien longs que courts. [13]

- **Thymus** : Organe lympho-épithélial situé à la base du cou, formé de deux lobes qui s'atrophient dès l'adolescence. Des septums conjonctifs divise chaque lobe en lobules dont chacune renferme deux zones ; une périphérique « le cortex » et autre centrale « la médullaire ». [13]

#### 1.4.1.2 *Déroulement* :

- **Lymphopoïèse T primaire** : sous l'action de l'IL-3 et SCF, les progéniteurs lymphoïdes communs PLC se différencie en progéniteurs lymphoïdes T (pro-T) ; ces derniers accèdent au thymus à partir des vaisseaux sanguins et prolifèrent du cortex vers la médullaire en lymphocytes T naïfs sous l'action des IL-2, IL-3, IL-7 et SCF. [15]
- **Lymphopoïèse B primaire** : sous l'action de l'IL-3 et SCF, les progéniteurs lymphoïdes communs se développent en progéniteurs lymphoïdes B (pro-B), qui se prolifèrent à leur tour, en présence de l'IL-7 et SCF, en lymphocytes B immatures. Cette différenciation se passe dans la moelle osseuse de la périphérie vers le centre. [15]

#### 1.4.2 **Lymphopoïèse secondaire** :

##### 1.4.2.1 *Lieu* :

Se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires (les ganglions lymphatiques, la rate et tissu lymphoïde associés aux muqueuses).

- **Les ganglions lymphatiques** : organes arrondis ou réniformes d'un diamètre compris entre 1 à 25mm, disposé sur le trajet des voies lymphatiques ; formés de 3 régions, zone corticale riche en lymphocytes B, zone paracorticale riche en lymphocytes T et zone médullaire mixte. [13]
- **La rate** : de forme ovale, le plus volumineux (12 cm de long) situé dans l'hypochondre gauche, branchée sur le courant sanguin ; entouré d'une capsule d'où partent des cloisons conjonctives délimitant des lobules au niveau desquels s'organise la pulpe splénique, celle-ci comprend la pulpe rouge (le lieu de destruction des hématies sénescents) et la pulpe blanche (le lieu de la réponse immunitaire). [13]
- **Tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)** : il constitue à lui seul un système immunitaire commun assure la protection de plus de 400 m<sup>2</sup> de muqueuses exposées aux risques de l'environnement. [13]

##### 1.4.2.2 *Déroulement* :

Les lymphocytes immatures circulent entre le sang et les organes lymphoïdes secondaires à la recherche des antigènes :

- **Lymphopoïèse T secondaire** : l'antigène est présenté aux lymphocytes T par le biais d'une cellule présentatrice d'antigène CPA, ce qui les stimule à se différencier en cellules effecteurs exprimant une activité cytotoxique ou helper et cellules mémoires. [15]
- **Lymphopoïèse B secondaire** : les lymphocytes B s'activent par interaction de leurs BCR avec l'épitope antigénique où ils subissent une différenciation en plasmocytes et cellules mémoires. [15]

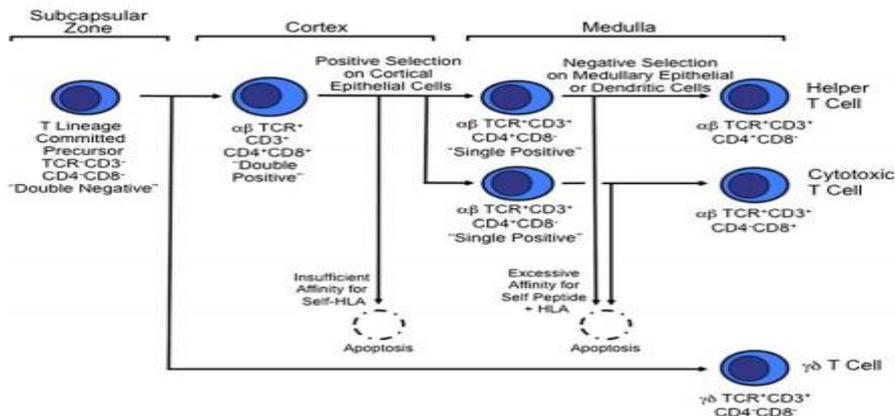


Figure 3 : différenciation et maturation des cellules T dans le thymus. [14]

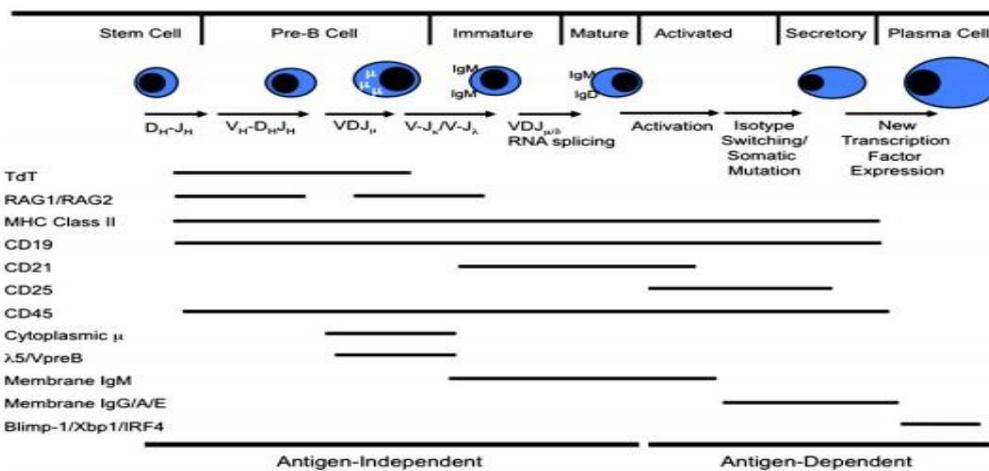


Figure 4 : différenciation et développement des cellules B [14]

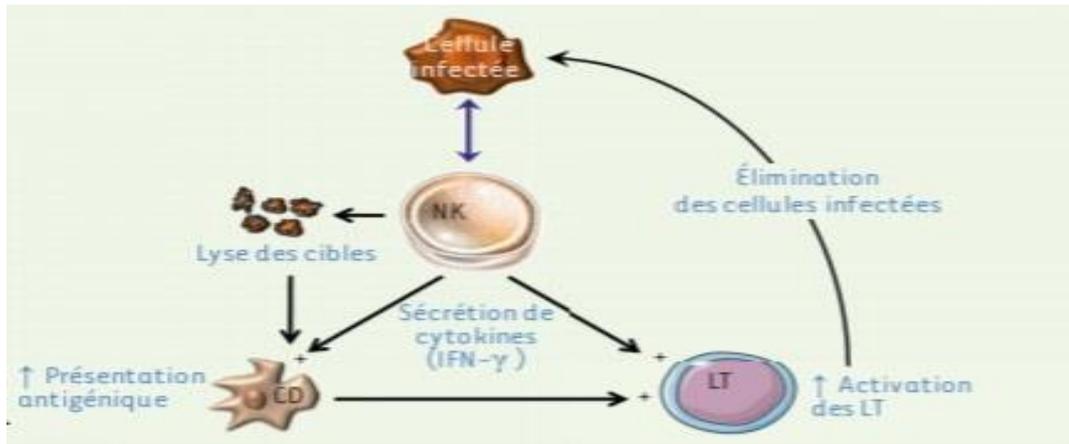
## 1.5 La réponse immunitaire :

### 1.5.1 Immunité innée :

Les lymphocytes tueurs naturels NK entrent en première ligne de défense de l'organisme à côté des barrières physiques, des sécrétions, de la flore bactérienne, etc. Ils sont pourvus des récepteurs inhibiteurs (reconnaissent les molécules de CMH1 de soi), des récepteurs activateurs (reconnaissent des ligands de surface sur les cellules infectées) et des récepteurs CD16 (reconnaissent le fragment Fc des IgG). [15]

L'activité de ces cellules est déterminée par la résultante de ces signaux activateurs et inhibiteurs, une fois activés, elles provoquent la mort soit par :

- Libération dans la zone de contact avec la cellule cible de perforines et granzimes qui, en présence de  $Ca^{2+}$ , forment des pores lui permet de pénétrer dans la cellule et activer des caspases favorisant l'apoptose. [15]
- Interaction de son ligand de Fas (FasL) avec le récepteur Fas (CD95) exprimé par certains cellules cibles, et transduction de signal de mort apoptotique. [15]



**Figure 5 : rôle des cellules NK dans la réponse immunitaire. [16]**

### 1.5.2 L'immunité acquise :

La réponse immunitaire adaptative que ce soit humorale ou cellulaire, est spécifique à l'antigène qui la déclenche et garde la mémoire de 1<sup>er</sup> contact avec lui. [15]

#### 1.5.2.1 La réponse à médiation cellulaire (les cellules T) :

Les cellules T sont activées lorsqu'elles rencontrent une APC qui présente des fragments d'antigène liés à ses molécules du CMH. Ce processus de présentation de l'antigène stimule les cellules T à se différencier en cellules T cytotoxiques (cellules CD8+) ou en cellules T helper Th (cellules CD4+). [17]

Les lymphocytes T CD4+ sont activés par la reconnaissance de leur TCR avec l'antigène lié aux molécules du CMH-II, où ils se différencient en cellules T helper (Th) qui libèrent des cytokines influenceurs de l'activité de nombreux types cellulaires. [17]

Trois types de réponses des cellules Th peuvent être induits, la réponse Th1 caractérisée par la production d'IFN- $\gamma$  et TNF  $\alpha$  par lesquels ils activent les macrophages et l'IL-2 qui incitent les cellules B à produire des anticorps. La réponse Th2 caractérisé par la libération des IL-4, IL-5, IL-6 et IL-10 qui sont impliqués dans le recrutement des cellules B productrices d'IgE qui induisent la libération d'histamine par les mastocytes et la stimulation de croissance des plasmocytes et des éosinophiles. Tout déséquilibre de production de ces cytokines est associé au développement de conditions atopiques. [17,18]

Un troisième type des cellules Th, connu sous le nom des cellules T régulatrices (T reg ou Th3), limitent et suppriment le système immunitaire et, par conséquent, elles peuvent fonctionner pour contrôler les réponses immunitaires aberrantes aux auto-antigènes et le développement de maladies auto-immunes. [17]

La plupart des cellules Th meurent lors de la résolution de l'infection, quelques-unes restant sous forme de cellules mémoire Th. [17]

Les cellules T cytotoxiques sont principalement impliquées dans la destruction des cellules infectées par des agents étrangers. Ils sont activés par l'interaction de leur TCR avec des molécules du CMH I liées aux peptides. L'expansion clonale des cellules T cytotoxiques produit des cellules effectrices qui libèrent de la perforine, la granzyme (protéines qui provoquent la lyse des cellules cibles) et de la granulysine (une substance qui induit l'apoptose des cellules cibles). [14,17]

Une fois l'infection résolue, la plupart des cellules effectrices meurent et sont éliminées par les phagocytes. Cependant, quelques-unes de ces cellules sont conservées en tant que cellules mémoire qui peuvent rapidement se différencier en cellules effectrices lors de rencontres ultérieures avec le même antigène. [17]

### 1.5.2.2 La réponse à médiation humorale (les cellules B) :

Contrairement aux cellules T, les cellules B peuvent reconnaître directement l'antigène libre, sans avoir besoin d'APC. Lorsqu'elles sont activées, les cellules B subissent une prolifération et se différencient en plasmocytes sécrétant des anticorps spécifiques à l'antigène ou en cellules B mémoire. [17]

Les cellules mémoire B sont "de longue durée", survivants d'une infection passée et continuent d'exprimer des récepteurs de liaison à l'antigène. Elles peuvent être appelées à réagir rapidement et à éliminer un antigène lors d'une réexposition, contrairement aux plasmocytes qui sont des cellules à courte durée de vie où elles subissent une apoptose lorsque l'agent qui a induit la réponse immunitaire est éliminé. [17]

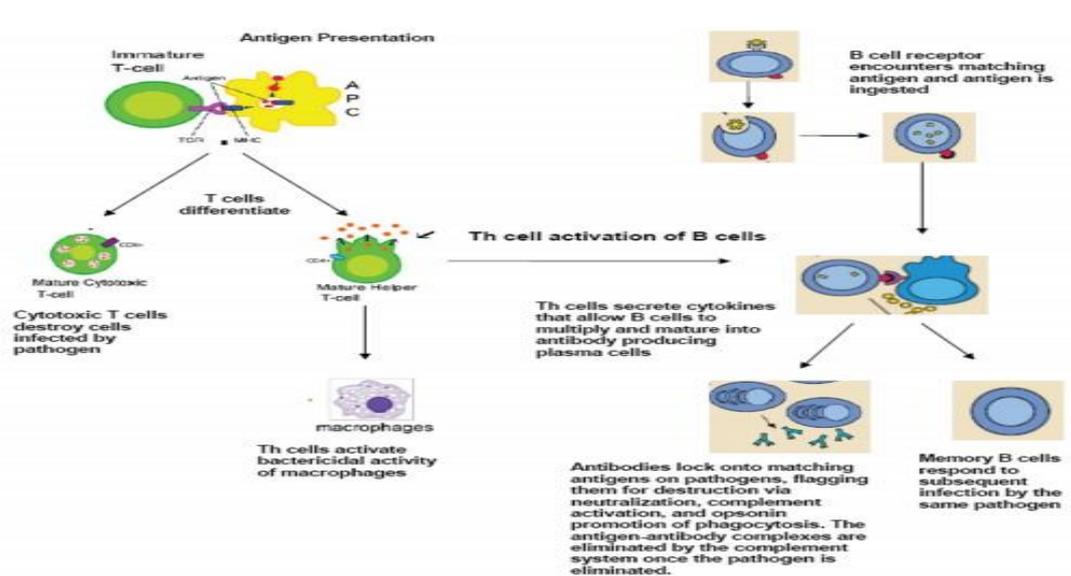


Figure 6 : déroulement de l'immunité adaptative [17]

## 1.6 La lymphopénie :

Une lymphopénie est définie par un nombre de lymphocytes circulants  $< 1500/mm^3$  chez l'adulte et  $4500/mm^3$  chez l'enfant avant 8 mois. [19]

Elle est classée en fonction de leur mécanisme supposé : [19]

- Les insuffisances de production, qui regroupent les déficits immunitaires primitifs ou secondaires à une dénutrition et/ou une carence en zinc.
- Les excès de catabolisme comprenant la radiothérapie, la chimiothérapie, les traitements immunosuppresseurs, l'infection VIH et le lupus érythémateux systémique.
- Les modifications de la répartition des lymphocytes, qui comprennent principalement l'hypersplénisme, certaines infections virales, le choc septique, les brûlures étendues, les granulomatoses et la corticothérapie.

- Les autres causes de lymphopénie, dont le mécanisme est encore mal compris : ethnique (Éthiopiens), insuffisance rénale, lymphome, tumeur solide, lymphopénie CD4 idiopathique.

➤ **Conduite à tenir devant une lymphopénie : [20]**

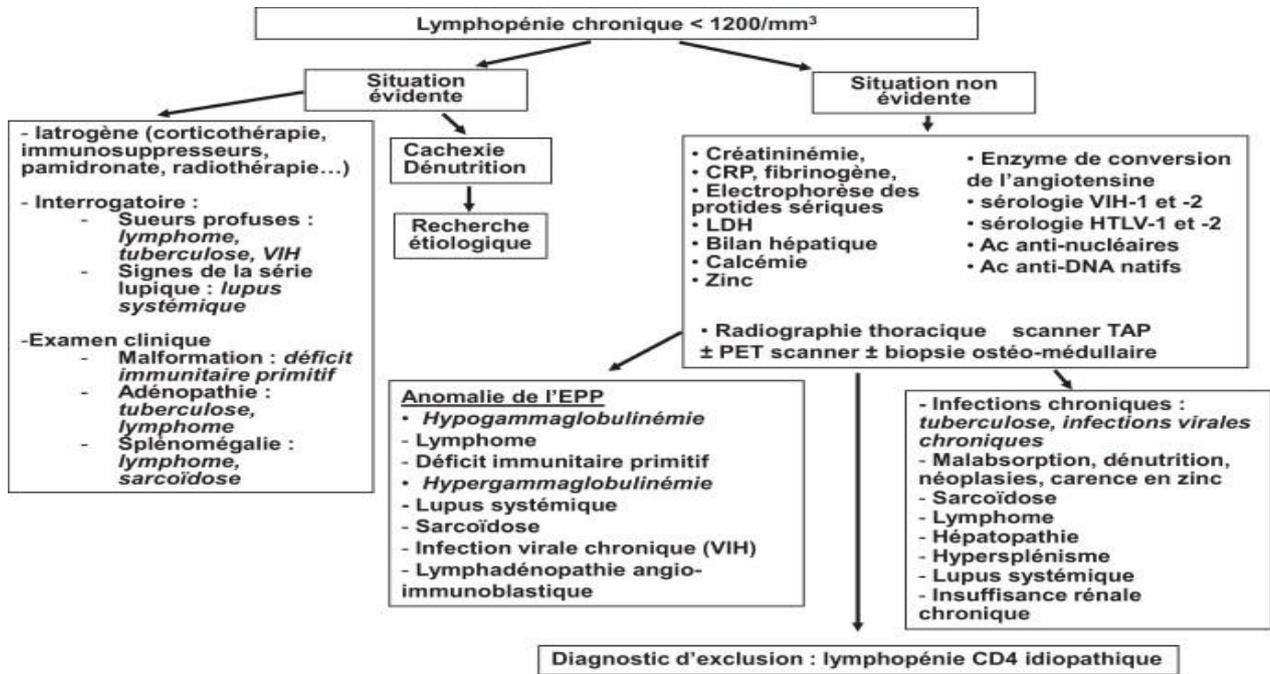


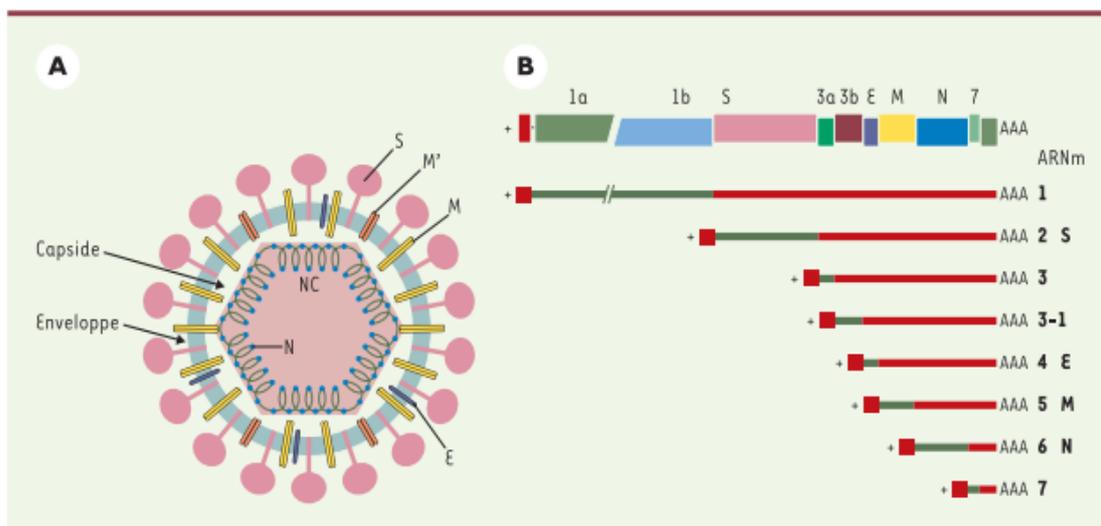
Figure 7 : démarche diagnostic devant une lymphopénie [20]

## 2. Chapitre : Généralités sur la COVID-19 :

Le virus responsable de la covid-19 est appelé le SARS-CoV-2 par le Comité international de taxonomie virale (ICTV) ; Il appartient à la famille Coronaviridae, sous-famille Coronavirinae et genre  $\beta$ étacoronavirus. [21]

### 2.1 Propriétés virales :

Le SARS-CoV-2 est un Virus sphérique à ARN, enveloppé , comprend de l'extérieur vers l'intérieur : la glycoprotéine de surface Spike (S) qui ressemble à une couronne, formée de deux sous-unités : une sous-unité S1 amino-terminale qui facilite l'incorporation du virus dans la cellule hôte et une sous-unité S2 carboxy-terminale contenant un peptide de fusion, un domaine transmembranaire et un domaine cytoplasmique, qui est responsable de la fusion virus-membrane cellulaire ; l'enveloppe, la membrane et la nucléocapside. Cette dernière contient une molécule de génome viral : l'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire et non segmenté (29 881 paires de bases). [21]



**Figure 8: A- Représentation schématique du virus. B- Structure schématique de l'ARN génomique et subgénomique Structure des coronavirus.**

Le cycle de multiplication de Sars-CoV-2 dans la cellule comporte les étapes d'attachement, de pénétration et décapsidation puis la synthèse des macromolécules (acides nucléiques et protéines). Ces synthèses vont permettre l'assemblage des nucléocapsides puis l'enveloppement et la libération des virions infectieux en même temps qu'une lyse de la cellule infectée. Ce cycle lytique existe dans les cellules respiratoires infectées par le virus. [21]

La transmission interhumaine du virus SARS-CoV-2 a été démontrée en février 2020 après qu'une contamination intrafamiliale ait été rapportée. [22] Le virus peut pénétrer dans l'organisme par contact avec les yeux, nez, bouche avec des mains contaminées, par inhalation de gouttelettes/sécrétions d'un malade, ou en cas de contact avec des surfaces infectées. [21]

La période d'incubation varie de deux à quatorze jours (médiane cinq jours) [21] et la contagiosité est probablement plus importante lors des premiers jours de symptômes et qu'elle pourrait persister plus de trois semaines. [23]

## 2.2 La physiopathologie :

Le SARS-CoV et le SARS-CoV-2 utilisent les deux le même récepteur humain ACE2 ; une metalloprotéase dont la première fonction est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine I pour l'entrée virale et le tropisme cellulaire.[24] Bien que le SARS-CoV-2 cible principalement les cellules épithéliales des poumons, les épithéliums intestinaux et autres cellules peuvent également être infectés, avec une réplication active et une production de-novo de virus infectieux. [21]

La sous-unité S1 est en outre divisée en : un domaine de liaison au récepteur (RBD) qui permet la liaison au récepteur de l'ACE2 et un domaine N-terminal (NTD) (site polybasique). [25]

Cette liaison entraîne une modification conformationnelle de la protéine S, exposant la sous-unité S2 et permettant l'endocytose puis la fusion membranaire. [26] [27]

Cette fusion nécessite l'activation de la protéine S par un clivage au niveau de la jonction S1/S2 et d'un autre site de S2, notamment réalisée par la protéase membranaire TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2). [28]

Dans le cas du SARS-CoV2, l'ajout d'un site de clivage furine permet un clivage des sous unités S1/S2 dès la biosynthèse virale et pourrait majorer le potentiel infectant du virus. [29] [30] [31]

En dehors d'ACE2, le SARS-CoV-2 pourrait également utiliser d'autres récepteurs cellulaires de la protéine S pour infecter les cellules qui n'expriment pas d'ACE2, ainsi que démontrée sur des lymphocytes T in vitro. [32]

Il est possible que la diminution du nombre des cellules NK dans le sang soit due à leur séquestration dans des organes cibles de l'infection, en l'occurrence à une infiltration massive de ces cellules immunitaires dans les poumons. [33]

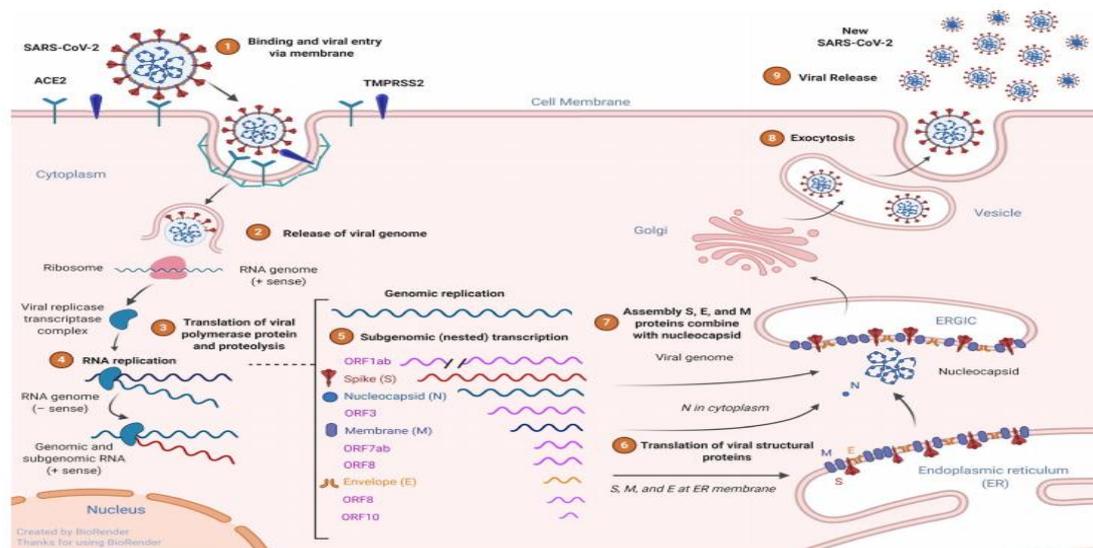


Figure 9: Adhésion du virus, internalisation dans les cellules épithéliales et sa réplication. [34]

## **2.3 Une réponse immunitaire immédiate :**

L'infection humaine par le SRAS-CoV-2 fait intervenir tous les aspects connus à ce jour de la réponse immunitaire innée, de l'immunité des lymphocytes T et B.

### **2.3.1 Réponse immunitaire innée à l'infection à covid-19 :**

La réponse innée à l'infection par le SARS-CoV-2 présente des caractéristiques particulières.

Les virus à ARN, comme le coronavirus, sont reconnus par des capteurs d'ARN cytosoliques et endosomaux, dont RIG-I et TLR. [35] [36] La reconnaissance de l'ARN par les TLR et le RIG-1 entraîne l'activation des facteurs de transcription, le facteur nucléaire kappa des cellules B activées (NF- $\kappa$ B) et le facteur 3 de régulation d'interféron (IRF3). Ce qui entraîne leur translocation dans le noyau et induit l'expression de cytokines pro-inflammatoires, de chimiokines et de l'IFN de type I. [37]

La voie des interférons de type I est centrale dans la réponse antivirale initiale, et permet notamment d'inhiber la réplication virale, de protéger les cellules non-infectées et de stimuler l'immunité lymphocytaire antivirale (lymphocytes T CD8, NK) conduisant à la lyse des cellules infectées. En effet, des données récentes semblent indiquer que la réponse IFN est déficiente après infection par le SARS-CoV-2. [38]

De manière intéressante, il a été montré aussi que le récepteur cellulaire du SARS-CoV-2, l'ACE2, étant lui-même une protéine de la famille des ISG (Interferon Stimulated Gene) et donc inductible par l'IFN, permettait au virus de détourner la réponse cellulaire et favoriser sa propre multiplication. [39]

Les preuves accumulées ont montré que les patients atteints de COVID-19 présentent une réponse immunitaire qui conduit au développement d'une hyper inflammation virale. [40] Dans une étude, une augmentation du nombre de neutrophiles avec un rapport neutrophiles/lymphocytes plus élevé (NLR), une augmentation des cytokines inflammatoires (l'interleukine (IL)-6 et du facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$ ), ainsi qu'une réduction des monocytes, des éosinophiles et des basophiles ont été signalés. [40] [41]

### **2.3.2 Réponse immunitaire adaptative :**

La réponse immunitaire adaptative constitue la 2<sup>ème</sup> ligne de défense antivirale, l'activation des lymphocytes LT et LB induit la génération des effecteurs favorisant l'élimination des cellules infectées par le virus. [42]

#### **2.3.2.1 Réponse immunitaire cellulaire :**

La réponse lymphocytaire T anti-SARS-CoV-2 semble également importante pour contrôler l'infection. Elle est plus fréquente que la réponse d'anticorps, étant retrouvée également chez les patients asymptomatiques.

Les LT CD8 + cytotoxiques jouent un rôle dans l'élimination des cellules infectées par le SARS-CoV, ainsi que l'apparition des lésions tissulaires. Elles représentent environ 80% d'infiltrat cellulaires des poumons des patients atteints de SARS COV. [43] Une diminution du nombre de lymphocytes T reg (CD3 +, CD4 +, CD25 +, CD127 low) a été décrite chez des sujets atteints de forme sévère de l'infection COVID-19. [44]

La réponse immunitaire cellulaire contribue à la persistance de l'infection à SARS-CoV-2 et le passage à la chronicité. L'activation chronique et persistante des LT induit des LT épuisés et non

fonctionnels. Ce phénotype a été décrit dans de nombreuses infections virales chroniques et s'accompagne souvent d'une lymphopénie. Ces LT expriment le PID-1 et le TIM3. [45]

Au cours de l'infection virale, l'IL6 active la voie de signalisation STAT3 induisant une régulation positive de SOCS3 (suppression of cytokine signaling), ce dernier va baisser la phosphorylation STAT4 induite par l'IL-12, aboutissant à l'arrêt de la différenciation LTCD8+. [46] L'Il-6 peut induire également l'augmentation de l'expression de PD- 1 et le blocage de la sécrétion d'IFN $\gamma$  par les CTL. [46] [47]

Il est possible que d'autres récepteurs que ACE2 servent de médiateurs à l'entrée du SARS-CoV-2, comme le CD147, présent à la surface des lymphocytes T, dont on a récemment signalé qu'il constituait une nouvelle voie d'invasion pour le SRAS-CoV-2. Le CD147 (également connu sous le nom de basigine ou EMMPRIN) est exprimé dans de nombreux tissus et cellules et joue un rôle dans la prolifération cellulaire, l'apoptose et la différenciation, en particulier dans des conditions hypoxiques. [48]

La réponse T CD4+ est plus large et plus importante dans les formes sévères, l'inverse étant observé dans les formes modérées avec cette fois-ci, une prépondérance de la réponse T CD8+. [49]

### **2.3.2.2 Réponse immunitaire humorale :**

Plusieurs protéines virales du SARS-CoV-2 peuvent induire une réponse humorale. Cette réponse est caractérisée par la production d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine N de la Nucléocapside, la protéine S et le RBD du virus SARS-CoV-2. [50] [51]

Les LT Helper folliculaires THF en coopération avec les LB induisent une réponse humorale T dépendante et par la suite une production d'anticorps spécifiques du virus SARS-CoV-2, [52] ces anticorps jouent un rôle dans l'élimination du virus via la phagocytose dépendante d'anticorps ou la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC). [53]

Les anticorps dirigés contre le domaine RBD sont hautement immunogènes. En effet, ces anticorps bloquent l'interaction de domaine RBD avec le récepteur ACE2 ce qui empêche la pénétration du virus SARS-CoV-2 dans la cellule cible. [54]

Les anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2 sont détectables 10 à 15 jours après le début de l'infection. [55] Les IgM ont été détectées vers le 9ème jour après le début de l'infection cependant les IgG sont détectables 15 jours après le début de l'infection. [50] [56]

Le développement d'anticorps spécifiques pourrait cependant être un facteur aggravant de l'infection, dans l'étude de Zhao, les taux élevés d'anticorps anti-Spike étaient associés à la mortalité, faisant craindre l'existence d'une aggravation d'anticorps dépendante de l'infection, par facilitation de l'entrée du virus dans les cellules et renforcement de la réponse inflammatoire. D'autre part, une réponse lymphocytaire B mémoire spécifique semble pouvoir être induite par l'infection. [57]

## **2.4 Facteurs de risques de syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA) et de décès :**

- La gravité de la maladie était associée à des facteurs démographiques, tels que l'âge avancé et le sexe masculin. L'âge supérieur à 50 ans apparaissait comme fortement associé à la survenue d'un SDRA et l'âge supérieur à 65 était associé à la mortalité. [58] La majorité des patients atteints de Covid-19 sont des Hommes adultes.
- Une comorbidité dont les principales étaient le diabète et une HTA. [59]

- L'existence d'une coronaropathie, une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), une immunosuppression préalable, une pathologie cancéreuse ou d'une insuffisance rénale chronique. [23]
- Une obésité morbide (un indice de masse corporelle élevé). [60]

## 2.5 Outils diagnostiques de l'infection à SARS-CoV-2 :

### 2.5.1 Outils diagnostiques d'orientation :

Cette démarche diagnostique repose sur un faisceau d'arguments basés sur des :

#### 2.5.1.1 Critères épidémiologiques :

Il est nécessaire de rechercher systématiquement la notion de contact avec patient Covid-19. [9]

#### 2.5.1.2 Critères Clinique :

L'infection par le SARS-CoV-2 semble évoluer en trois phases : La phase d'incubation est suivie d'une phase symptomatique qui apparaît dans un délai médian de 5 jours après le comptage. Une phase d'aggravation des symptômes respiratoires est possible et environ 3,4 % des patients développeraient un SDRA dans un délai médian de 8 jours après les premiers symptômes. [61] [62]



**Figure 10: L'évolution de l'atteinte clinique.**

La plupart des cas de Covid-19 se présentent sous la forme de pneumopathies, avec leur cortège de symptômes aspécifiques : toux, fièvre, dyspnée, rhinorrhée, pharyngite et douleurs thoraciques.

Certains signes satellites de nombreux états fébriles ont aussi été rapportés : céphalées, myalgies, frissons et sueurs.

Les troubles digestifs à type de nausée, vomissement et surtout diarrhée ont été décrits de manière plus fréquente en milieu gériatrique que dans le reste de la population.

La survenue fréquente d'anosmie ou d'hyposmie, d'agueusie ou d'hypogueusie a interpellé les cliniciens sur l'intérêt de ces signes en pratique courante pour juger de la vraisemblance du diagnostic.

Des lésions cutanées violacées des extrémités des membres à type d'engelures ou des érythèmes faciaux ont été signalés, des lésions urticariennes ont aussi été rapportées.

Une partie des aggravations de la maladie survient précocement, mais la grande majorité des tableaux de détresse respiratoire sont observés vers J 7-J 10.

Les plus fréquentes des complications sont : les arythmies, les cardiomyopathies, des tableaux de sepsis. La maladie thromboembolique est aussi une complication particulièrement fréquente. Les embolies pulmonaires se sont révélées plus fréquentes dans les SDRA de la Covid-19.

Des complications neurologiques, les insuffisances rénales aiguës et une néphropathie. [63]

#### **2.5.1.3 Critères biologiques :**

Au plan biologique, l'anomalie la plus courante de l'héogramme est constituée par une lymphopénie. Un syndrome inflammatoire lui est associé (des marqueurs de l'inflammation élevés : élévation de la CRP jusqu'à 150 mg/L, hypoalbuminémie, hyperferritinémie, Interleukine6 [IL-6], Interleukine8 [IL-8], mais aussi Interleukine10 [IL-10]).

Une élévation des polynucléaires neutrophiles avec un ratio neutrophiles/lymphocytes significativement augmenté.

Des anomalies des paramètres du bilan de coagulation ont été observées, dont la traduction clinique est un risque accru d'évènements thrombo-emboliques : élévation du fibrinogène et des D-Dimères.

Une élévation des ALAT/ASAT et hyperbilirubinémie, élévation des LDH.

Une élévation de la troponine avec une insuffisance cardiaque aiguë.

Alcalose respiratoire probablement secondaire à la polypnée.

L'anémie et la thrombopénie. [23]

#### **2.5.1.4 Critères radiologiques :**

Les signes associés à la radiographie de thorax sont peu spécifiques, une pneumopathie souvent bilatérale, des images en verre dépoli, opacités linéaires, épaissement des parois bronchiques, aspect en mosaïque « crazy-paving », des condensations alvéolaires unilatérales et bilatérales et plus rarement pleurésie et épanchement péricardique. [23]

#### **2.5.2 Outils diagnostiques de certitude :**

Vu la non spécificité des symptômes cliniques liés au COVID-19, le diagnostic repose sur des outils radiologiques (Tomodensitométrie) et biologiques. Ces derniers peuvent être directs basés sur l'identification du virus en détectant l'ARN viral (Diagnostic moléculaire) ou les protéines virales (Tests antigéniques), ou indirects basés sur la détection des anticorps anti SARS CoV2 développés après l'infection (Tests sérologiques). [64]

##### **2.5.2.1 Diagnostic biologique direct du COVID-19 :**

###### **2.5.2.1.1 Diagnostic moléculaire du COVID-19 :**

Le diagnostic moléculaire du COVID-19 repose sur des tests d'amplification des acides nucléiques (Nucleic Acid Amplification Tests ou NAAT), dont la technique de RT-PCR est validé pour le diagnostic précoce à partir de prélèvements nasopharyngés. [65]

La majorité des résultats de RT PCR étaient positifs dans les trois premières semaines après le début de symptômes. A partir de la 3ème semaine, le nombre de résultats négatifs augmentait. [66]

La charge virale du SARS CoV-2 varie en fonction du stade du COVID19. En effet, des charges virales plus importantes ainsi qu'une élimination virale prolongée a été rapportées pour les formes sévères. [67]

### **2.5.2.1.2 Tests antigéniques pour le diagnostic biologique du COVID-19 :**

Ces tests permettent une détection rapide des antigènes du SARS CoV2 (Glycoprotéine spike « S » ou protéine de la nucléocapside « N ») qui sont le plus souvent des tests immuno-chromatographiques.

Théoriquement, ces tests ont pour avantage de fournir un résultat rapide avec un plus faible coût mais manquent de sensibilité. [68] [69]

### **2.5.2.2 Diagnostic biologique indirect ou sérologique du COVID-19 :**

Les tests sérologiques sont définis comme une analyse du sérum ou du plasma sanguin et ont été étendus sur d'autres fluides biologiques pour la détection de la présence d'anticorps IgM, IgA et IgG. [70]

D'après l'analyse de l'épitope antigénique du SARS-CoV et du SARS-CoV-2, [71] les protéines N et S devraient être des cibles potentielles d'antigène avec un grand nombre d'épitopes pour l'induction de la réponse des lymphocytes T et de la réponse des lymphocytes B. Les taux d'IgG sériques semblent cependant proportionnels à l'intensité de la charge virale et à la sévérité des symptômes. [65]

La Haute Autorité de la Santé (HAS) résume les connaissances actuelles sur la dynamique sérologique de COVID-19 :

La production d'IgM débute à partir du 5ème jour suivant l'apparition des symptômes, deviendrait détectable chez certains patients à partir du 7ème jour et chez la totalité des patients au cours de la 2ème semaine après l'apparition des symptômes.

La production des IgG survient légèrement en décalé par rapport celle des IgM, mais peut également être fréquemment quasi concomitante de cette dernière. La production d'IgM et/ou d'IgG est donc détectable chez les patients symptomatiques à partir de la 2ème semaine suivant l'apparition des symptômes. [67] [72]

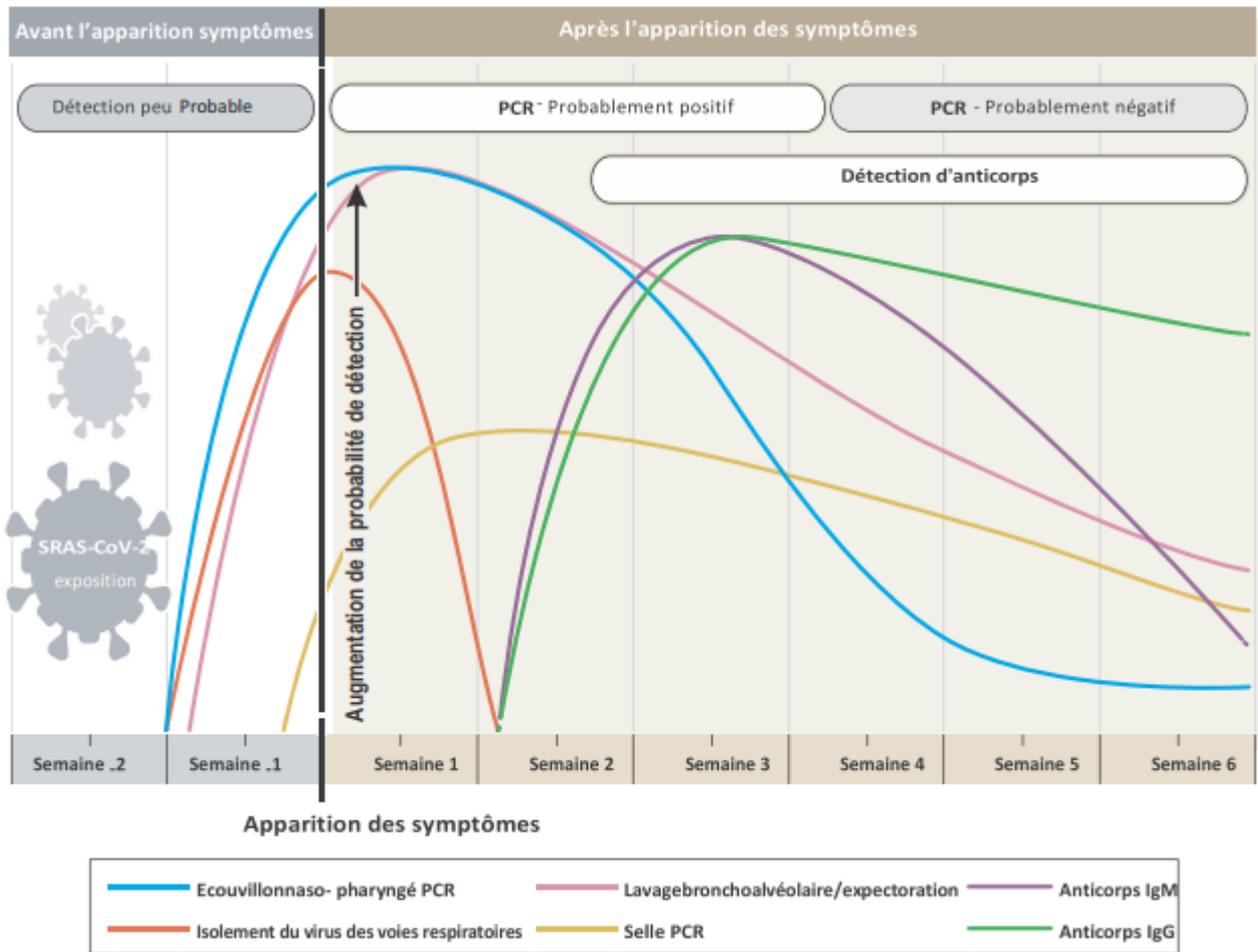


Figure 11 : Estimation de la variation dans le temps des tests de diagnostic pour la détection de l'infection par le SARS-CoV-2[65]

### 3. Chapitre : La lymphopénie liée au covid-19 :

---

La lymphopénie en tant qu'anomalie immunologique majeure survient chez la majorité des patients atteints de COVID-19 sévère, ce qui est fortement associé au taux de mortalité. Une vue d'ensemble concernant les mécanismes possible qui peuvent conduire à la réduction des lymphocytes chez les patients COVID-19 est importante, pour mettre en évidence les approches d'intervention potentielles pour prévenir la lymphopénie.

#### 3.1 Lymphopénie induite par l'inflammation :

##### 3.1.1 La tempête de cytokines :

Des niveaux élevés de cytokines et de chimiokines induisent une immuno-pathologie, décrite comme **une tempête de cytokines**, a été impliquée dans la pathogenèse du coronavirus humain. Le nombre réduit et le niveau accru d'épuisement des lymphocytes sont associés à des niveaux élevés de cytokines inflammatoires chez les patients COVID-19. [73]

##### 3.1.1.1 Les cytokines :

**IL-6** : a été considérée comme la cytokine la plus importante, en plus de sa forte fonction pro-inflammatoire, il induit diverses protéines de la phase aiguë, telles que la CRP, la SAA, le fibrinogène, l'antitrypsine, l'hepcidine et les composants du complément pour détériorer les réactions inflammatoires et activer la voie de la coagulation, ce qui entraîne une défaillance de plusieurs organes. L'IL-6 peut mettre fin à l'activation des lymphocytes T normaux, ce qui peut être une raison de la présence d'une lymphopénie. [74]

**IL-2** : est essentielle pour la prolifération, la différenciation et la fonction des cellules T, y compris les lymphocytes T régulateurs, les CD4+ et les CD8+. La concentration d'IL-2R dans le plasma des patients COVID-19 était plus élevée. Une IL-2R fortement exprimée déclenche des cellules T CD8+ cytotoxiques auto réactives. Dans le même temps, l'IL-2 favorise la prolifération des cellules tueuses naturelles qui expriment fortement l'IL-2R, facilitant la libération de cytokines, ce qui induit encore plus la "tempête de cytokines" mortelle. [75]

**IL-8** est une puissante cytokine pro-inflammatoire jouant un rôle clé dans le recrutement et l'activation des neutrophiles au cours de l'inflammation. Etant donné la fréquente neutrophilie observée chez les patients infectés par le SRAS-CoV2, il est possible que l'IL-8 contribue à la physiopathologie du COVID-19. [76]

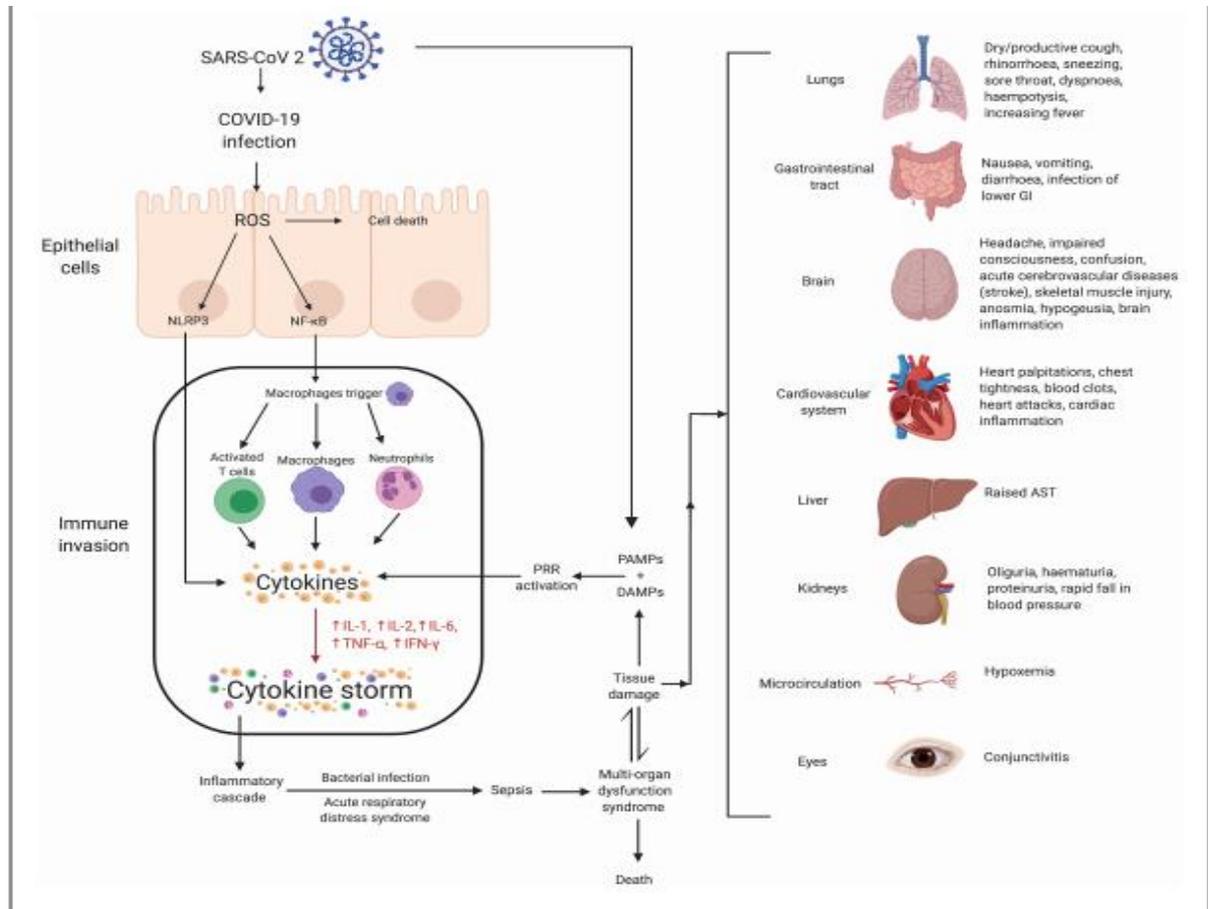
**Un autre biomarqueur pro-inflammatoire potentiel de COVID-19 est le TNF- $\alpha$**  qui est important dans presque toutes les réactions inflammatoires aiguës, agissant comme un amplificateur de l'inflammation, qui facilite l'apoptose des cellules épithéliales pulmonaires et des cellules endothéliales, ce qui entraîne une fuite vasculaire, un œdème alvéolaire et une hypoxie. En outre, la mise en évidence d'un taux sérique élevé d'**IL-1 $\beta$**  peut être un indicateur de la pyroptose dans l'inflammation pulmonaire liée au COVID-19. [73]

**IL-12, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP1), macrophage inflammatory protein 1A (MIP1A) et l'interferon-gamma inducible protein (IP10)** sont également augmentées chez les patients infectés par le CoV-2. [77]

### 3.1.1.2 Les chimiokines :

Plusieurs chimiokines sont également hyperproduites et peuvent expliquer l'infiltration pulmonaire inflammatoire observée chez les patients infectés, et parmi elles :

CXCL17 (capable de recruter les macrophages alvéolaires), CCL2 et CCL8 (associées au recrutement des polynucléaires neutrophiles), CCL7 (recrutant les monocytes) et CXCL9/CXCL16 (recrutant les lymphocytes T et NK). [78] [79]



**Figure 11: Les mécanismes de la tempête des cytokines associée au SARS-COV-2 et les dommages associés. [80]**

### 3.1.2 Syndrome d'activation des macrophages et COVID-19 :

Le début du SDRA est dû aux macrophages qui résident dans les alvéoles [81]. Ces macrophages alvéolaires seraient activés lors d'une infection pulmonaire et libéreraient des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6. [82]

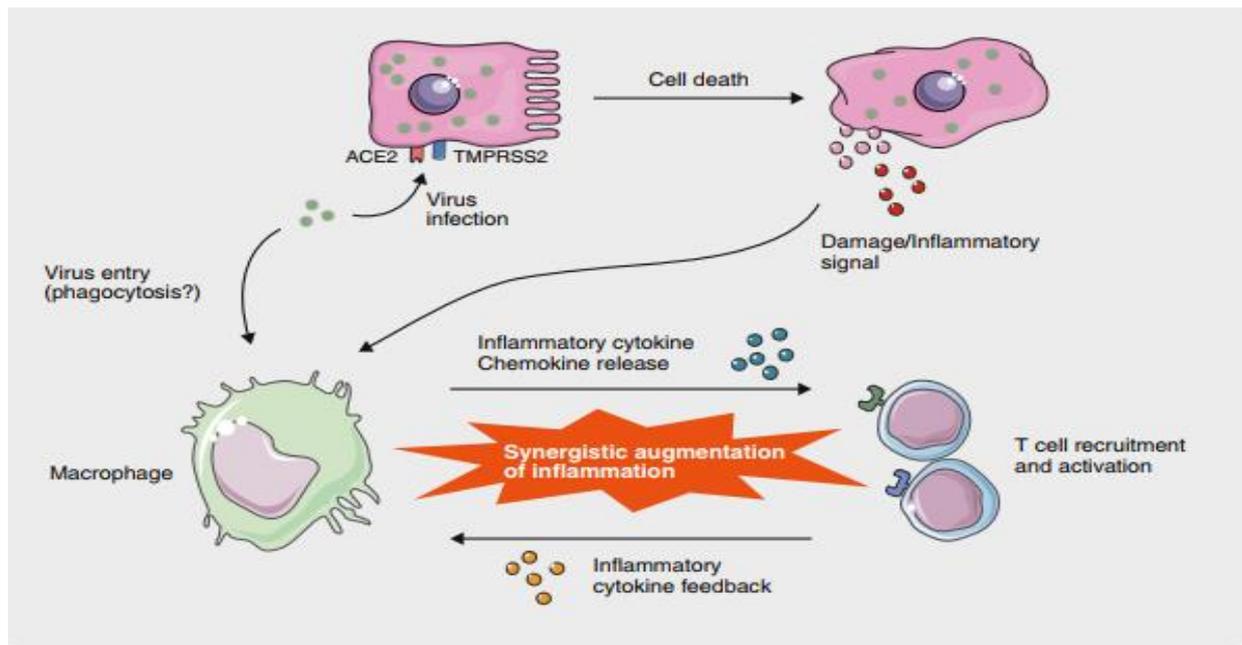
L'infection par le virus du SRAS induit la pyroptose, un état de mort cellulaire médié par l'activation en cascade de l'inflammasome NLRP3. [83] [84] La pyroptose entraîne la libération de motifs moléculaires associés aux lésions, qui stimulent les macrophages voisins pour produire des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires.

Les macrophages qui reçoivent les signaux d'inflammation recrutent à leur tour des cellules immunitaires telles que les lymphocytes T dans le site de l'inflammation. De plus, l'ARN viral provoque également l'activation des macrophages. [85] Bien que les macrophages n'expriment pas l'ACE2 et le TMPRSS2, les macrophages alvéolaires peuvent absorber l'ARN viral par phagocytose et la dégradation des cellules infectées par le virus. Sinon, les anticorps dirigés contre le virus SRAS-

CoV-2 opsonisent les particules virales et permettent aux macrophages d'engloutir les virus par endocytose médiée par les récepteurs Fc. [86]

Ainsi, le début de l'inflammation locale induite par l'infection par le SRAS-CoV-2 active les macrophages à cet endroit, puis se propage rapidement à l'ensemble du poumon, probablement en raison de l'expression abondante des récepteurs d'entrée du virus, ACE2 et TMPRSS2.

L'accumulation de cellules immunitaires accélère la progression de l'inflammation pulmonaire en SDRA. Dans les cas graves, l'inflammation locale ne peut pas être endiguée à l'intérieur du poumon, et par conséquent, se propage à une défaillance de plusieurs organes et à la mort. [87]



**Figure 12 : L'activation macrophagique et son augmentation synergique à l'inflammation dans le covid-19**

### 3.1.3 Lympho-histiocytose hémophagocytaire (HLH) :

Comme l'HLH peut se développer en réponse à des infections virales, elle peut être déclenchée par le SRAS-CoV-2, ce qui pourrait expliquer la progression rapide de la maladie observée chez certains patients.

L'HLH est un trouble inflammatoire systémique aigu et rapidement progressif caractérisé par une cytopénie, une production excessive de cytokines et une hyperferritinémie.

Les manifestations cliniques courantes de l'HLH sont :

- Une fièvre aiguë incessante.
- Une lymphadénopathie.
- Une hépatosplénomégalie.
- Symptômes neurologiques.
- Une défaillance multiorganique (insuffisance pulmonaire, insuffisance hépatique .....)
- Des signes de pancytopenie et de coagulopathie qui ne pouvaient être expliqués par aucune autre raison.

Dans sHLH, une activation aberrante des cellules T, des cellules tueuses naturelles (NK) et des macrophages provoque une surproduction de cytokines et une hémophagocytose. Cette réponse auto-inflammatoire excessive entraîne une défaillance multiorganique qui progresse rapidement. [88]

#### 3.1.4 Le HScore est-il utile dans le COVID-19 ?

Le HScore est validé pour le diagnostic de la lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire (sHLH), Cependant, les données cliniques émergentes dans l'infection sévère à COVID-19 soulignent des limites au HScore :

- La leucopénie augmente la probabilité d'un sHLH dans le HScore, alors que l'infection sévère à COVID-19 présente une leucocytose avec une lymphopénie, donc il ne fait pas cette distinction importante.
- Bien que l'hyperferritinémie, un marqueur de la sHLH, se produit dans les cas sévères de COVID-19, les concentrations de ferritine atteignent rarement le seuil du HScore de 20000 ng/mL, jusqu'à un stade avancé de la maladie, ce qui limite l'intervention précoce.
- Les autres critères d'HScore tels que l'hypertriglycémie, splénomégalie, hépatomégalie, et hémophagocytose de la moelle osseuse ne sont pas signalés dans la plupart des études de cohorte de COVID-19.
- Les fièvres élevées sont fortement pondérées dans le HScore, cependant, une température supérieure à 39°C ne permet pas de distinguer les patients présentant un COVID-19 modéré ou sévère. [89]

#### 3.1.5 Contribution potentielle d'une augmentation de paramètres inflammatoires à la lymphopénie chez les patients atteints de COVID-19 :

Plusieurs études ont révélé que la réponse hyperinflammatoire induite par le SRAS-CoV-2 est une cause majeure de gravité de la maladie et de décès.

Les patients avec COVID-19 sévère présentaient des taux significativement plus élevés de protéine C réactive (CRP), de vitesse de sédimentation érythrocytaire (VS), de procalcitonine (PCT), d'interleukine-6 (IL-6), l'interleukine-10 (IL-10), l'interleukine-2R (IL-2R), le sérum amyloïde A (SAA) et le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR).[74]

- **La protéine C-réactive :** est une protéine inflammatoire de phase aiguë produite par le foie et régulée au niveau transcriptionnel par les cytokines IL6 et IL-1. [90] C'est un indice important pour le diagnostic et l'évaluation des maladies infectieuses pulmonaires graves. [91] De même, un taux élevé de CRP était associé à la fois à la gravité et à la mortalité chez les patients atteints de COVID-19, ce qui représente une inflammation plus importante chez les patients en état critique. [74]
- **Vitesse de sédimentation :** est un marqueur inflammatoire non spécifique, qui reflète principalement les changements dans les protéines plasmatiques. [92] Une vitesse de sédimentation plus élevée était associée à la gravité du COVID-19, [74] et reflète une profonde réponse inflammatoire. [93]
- **La procalcitonine (PCT) :** une pro-hormone polypeptidique de la calcitonine, également démontré que des niveaux accrus de PCT sont associés à un risque 5 fois plus élevé de COVID-19 grave. [74]
- **L'amyloïde A sérique :** est une protéine de la phase aiguë non spécifique produite principalement dans les hépatocytes par les cytokines IL-1  $\beta$ , IL-6 et TNF-  $\alpha$ . [94] [95] Elle peut favoriser les réponses inflammatoires, même à de très faibles concentrations, en activant les

chimiokines. [96] [97] On a constaté que le niveau de SAA était positivement associé au degré de pneumonie dans le cas du SRAS.[98]

- **Le ratio neutrophiles/lymphocytes (NLR) :** est le marqueur qui reflète la réponse inflammatoire, [99] leur augmentation reflète une réponse inflammatoire accrue chez les patients avec COVID-19 sévères. [74]
- **La ferritine sérique :** est une protéine de la phase aiguë, qui peut être utilisée comme un marqueur pronostique des lésions tissulaires ou des infections aiguës. [100] Les patients atteints de COVID-19 sévère avaient un niveau de ferritine sérique plus élevé, il est suggéré que l'hyperferritinémie chez les patients du COVID-19 est très probablement due à la tempête de cytokines et à une lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire. [101]

Ces paramètres inflammatoires pourraient aider les médecins à identifier rapidement les patients sévèrement atteints de COVID-19, en facilitant l'initiation précoce d'un traitement efficace.

### **3.2 La prostaglandine : médiatrice de la lymphopénie :**

On postule que la lymphopénie observée au début ou au cours des premiers stades de la maladie COVID-19 est causée par une génération accrue de prostaglandine D2 par l'épithélium respiratoire.

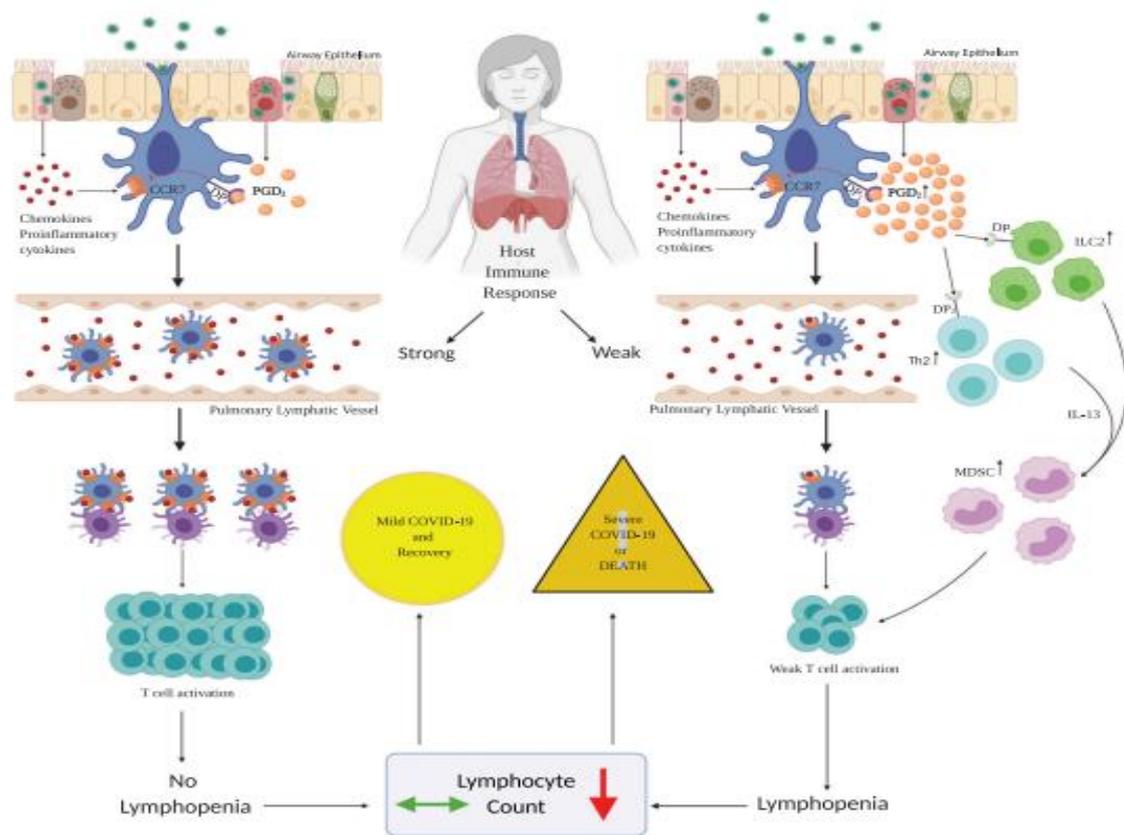
L'infection respiratoire par le CoV-SARS stimule la production de PGD2 par une expression accrue de phospholipase A2 groupe IID (PLA2G2D), de cyclooxygénase-2 (COX-2) et de PGD2 synthase hématopoïétique (hPGDS), les séquences protéiques de la protéine Spike et de la nucléocapside du SRAS-CoV activent l'expression du gène COX-2.

L'action du PGD2 est médiée par la liaison à deux récepteurs couplés à la protéine G, le récepteur D-prostanoïde1 (DP1) et le récepteur D-prostanoïde2 (DP2).

Au début de l'infection, les cellules dendritiques respiratoires activées (CDR) subissent un processus de maturation qui comprend la régulation à la hausse des complexes présentateurs d'antigènes et surtout des récepteurs de chimiokines CCR7. Des niveaux élevés de récepteurs de chimiokines facilitent la migration des CDR porteurs d'antigènes vers les ganglions lymphatiques de drainage local (DLN) dans le médiastin où ils participent à l'initiation de la réponse immunitaire adaptative de l'hôte au virus respiratoire.

La signalisation du PGD2/DP1 dans les cellules épithéliales des voies respiratoires entraîne l'inhibition du CCR7 qui supprime la migration des CDR vers les ganglions lymphatiques de drainage. Cela entraîne une altération de la maturation des lymphocytes T, ce qui conduit à une lymphopénie.

La signalisation PGD2/DP2 stimule les cellules lymphoïdes innées du groupe 2 (ILC2) et les cellules T helper 2 (Th2) à sécréter de l'interleukine-13 (IL-13). L'IL-13 régule à la hausse les cellules suppressives dérivées des monocytes et des macrophages (MDSC), qui inhibent la réponse des lymphocytes T, provoquant une lymphopénie. [102]



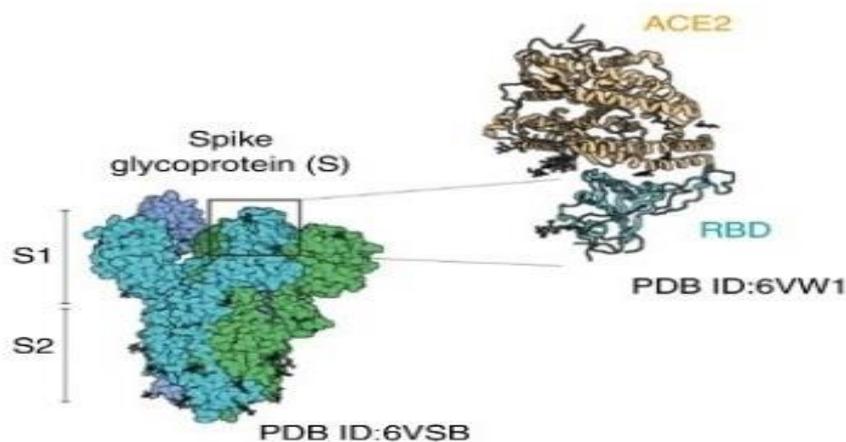
**Figure 13: La prostaglandine : un médiateur de la lymphopénie.**

### 3.3 Lymphopénie induite par le biais des récepteurs ACE2 :

#### 3.3.1 Infection directe des lymphocytes par le virus :

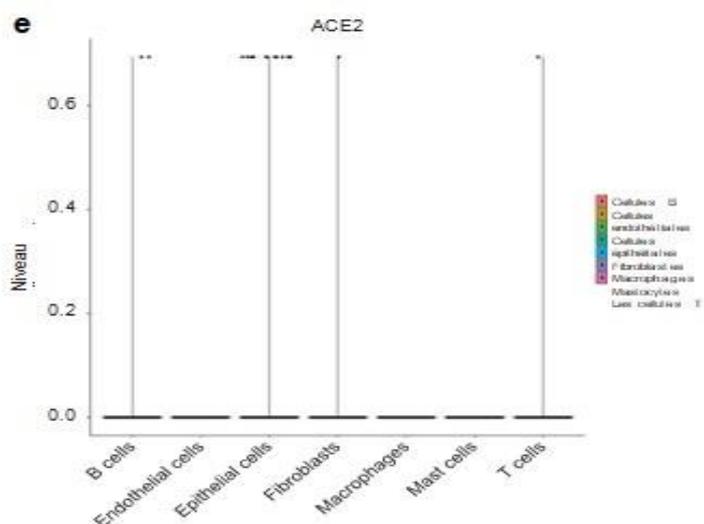
Les protéines de pointe (S) des coronavirus doivent s'associer au récepteur cellulaire pour médier l'infection. L'ACE2 était indiqué comme étant le récepteur fonctionnel du SARS-Cov-2 suite à une expérience qui analyse la liaison au récepteur de virus. [103]

Un isolement d'un métallopeptidase « ACE2 » est fait à partir des cellules Vero6, il était constaté qu'une forme soluble d'ACE2 est capable de bloquer l'association du domaine S1 de virus avec ces cellules, de plus, un syncytium multinucléé a été formé entre des cellules exprimant la protéine S et d'autres transfectées avec l'ACE2, enfin, l'anticorps anti-ACE2 a bloqué la réplication virale sur les cellules Vero6. [103]



**Figure 14: structure de la glycoprotéine de pointe S du SARS-Cov-2 responsable de la liaison avec la cellule cible. [104]**

L'ARNm d'ACE2 est connu d'être présent dans pratiquement tous les organes, alors que son expression protéique est largement inconnue. Des études ont examiné la localisation de la protéine ACE2 dans divers organes dans le but d'identifier les voies d'infections possibles et comprendre la pathogénèse. De plus de sa large expression sur les cellules épithéliales alvéolaires membranaires et les entérocytes de l'intestin grêle, une petite proportion de lymphocytes provenant de la muqueuse buccale peut exprimer le récepteur ACE2. Par conséquent les lymphocytes peuvent être infectés directement par le virus. [105]



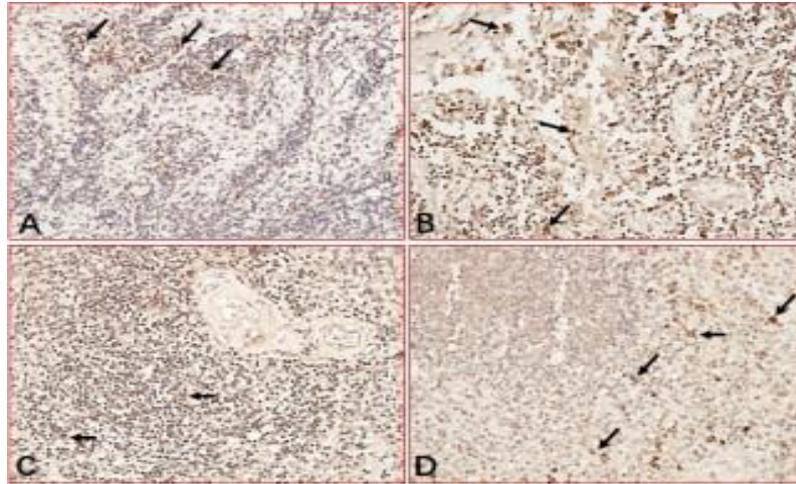
**Figure 15: graphique en violon de l'expression de l'ACE2 à travers différents types de cellules y'a compris les lymphocytes B et T. [105]**

### 3.3.2 Infection des organes lymphoïdes :

Pour étudier la pathogénèse, la transmission et l'effet de l'immunisation de covid-19, Un modèle d'hamster syrien était sélectionné sur la base des expériences étudiant l'affinité de l'ACE2 de ce hamster à la glycoprotéine du pic de surface du SARS-Cov-2, la coloration TUNEL a révélé une taille nettement réduite de la rate avec déplétion des pulpes blanche et rouge, et une ectasie des ganglions lymphatiques bronchiques et mésentériques. [106]

Dans une autre étude qui analyse l'effet de ce nouveau corona virus sur le système immunitaire , une atrophie de la rate et une nécrose des ganglions était révélé chez les patients décédés. [107]

Le mécanisme par lequel cette atrophie a lieu reste toujours débattu, certains ganglions lymphatique ont pourvu de récepteurs ACE2, le récepteur fonctionnel de virus, ce dernier est alors capable d'attaquer directement les cellules de ganglions et provoquer une nécrose. [112]



**Figure 16: l'expression des ACE2 détectés dans un organe lymphoïde et la rate chez un individu sain (A/B) et un patient décédé par Covid-19 (C/D).[112]**

### **3.4 Lymphopénie induite par mort cellulaire :**

les caspases sont des protéases exprimés dans les cytoplasmes des cellules, classés en deux types; des caspases apoptotiques qui ont le rôle d'initier et exécuter l'apoptose et des caspases inflammatoires qui, après activation par des inflammasomes tel que NLRP1, NLRP3 et NLRC4, induit l'activation d'une forme lytique de mort cellulaire inflammatoire appelée pyroptose et accompagné par la libération des cytokines pro-inflammatoire IL-1B et IL-18. [108]

#### **3.4.1 mort cellulaire par apoptose :**

##### **3.4.1.1 Voie d'apoptose intrinsèque :**

La voie intrinsèque de l'apoptose est déclenchée lorsque l'intégrité mitochondriale est compromise en réponse à des facteurs de stress, lors de l'infection par virus Ebola, ce dernier attaque directement les lymphocytes, conduit à leur apoptose stimulé par le stress du réticulum endoplasmique, [109] ce phénomène est supposé dans la lymphopénie aigue liée au Covid-19. [110]

##### **3.4.1.2 Voie d'apoptose extrinsèque :**

La voie de l'apoptose extrinsèque est au cœur de la signalisation DR (death receptor) induite par un ligand extracellulaire, il existe plusieurs types de DR tel que : le récepteur du TNF 1 (TNFR1/CD120a), l'antigène de l'apoptose 1 (APO-1, Fas/CD95), récepteur de la mort 3 (DR3), DR4 [également appelé TNF-related apoptosis-inducing ligand receptor 1 (TRAIL-R1)], et DR5 (TRAIL-R2/APO-2). Lors de la liaison à leurs ligands apparentés ; Fas, TRAIL-R1 et TRAIL-R2 induisent l'apoptose. [108]

Au cours de l'infection par SARS-Cov-2, l'engagement répété du TCR ainsi qu'une stimulation antigénique étendue donne des lymphocytes T sensible à l'apoptose par leur expression de **Fas**. [111]

Des examens d'immunohistochimie ont indiqué que l'expression de Fas était nettement augmentée dans les rates et les ganglions lymphatiques infectés, alors qu'elle n'était pas détectée dans les biopsies normales. [112]

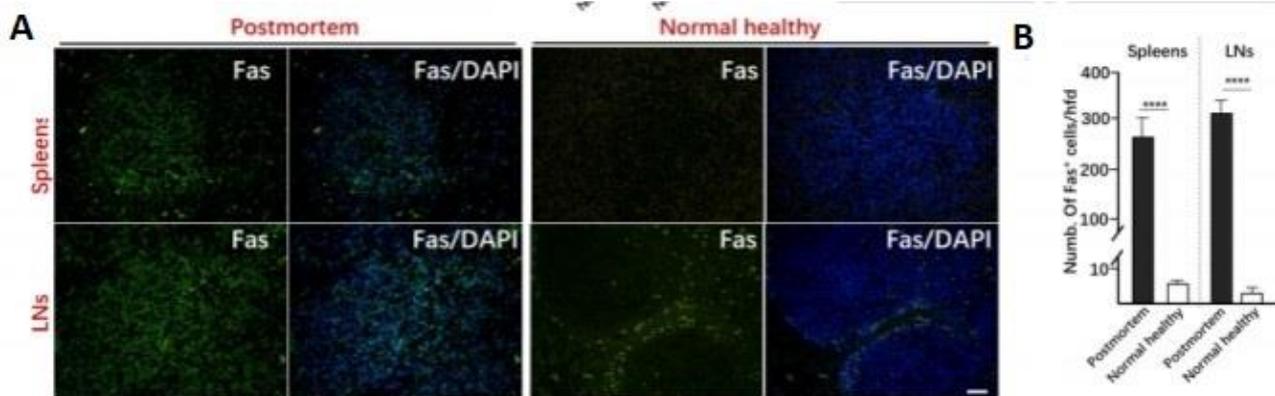


Figure 17: A : analyse de l'expression de Fas dans la rate et les ganglions lymphatiques chez les personnes sains et post-mortem Covid-19 par immunofluorescence/ B : analyse statistique des cellules Fas+ chez les personnes saines et post mortem covid-19. [112]

### 3.4.2 Mort cellulaire par pyroptose :

Dans l'infection par SARS-Cov, l'activité des canaux ioniques de la PR 3a et la viroporine E était essentielle pour l'activation de NLRP3 et le déclenchement de pyroptose lymphocytaire par la suite, [113] ce protéine 3a était identifiée sur le génome du SARS-Cov2, ce qui suggère qu'il est capable d'activer l'inflammasome NLRP-3 et induire une pyroptose cellulaire. [114]

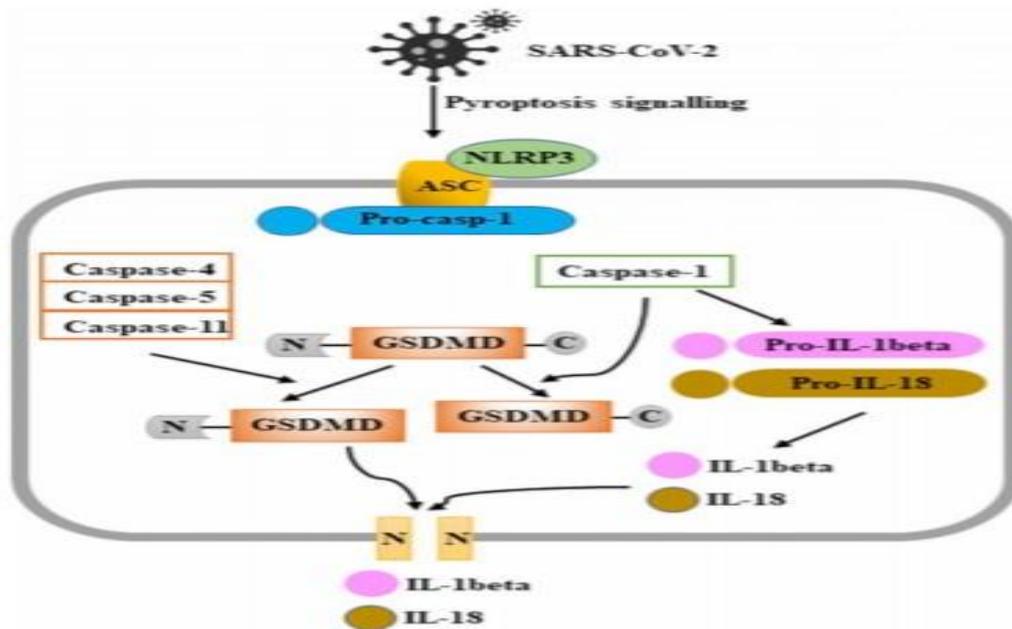


Figure 18: une hypothèse de la relation entre SARS-Cov-2 et le pyroptose cellulaire. [114]

### **3.5 lymphopénie induite par élimination à médiation cellulaire :**

#### **3.5.1 Elimination par lymphocytes TCD8+ cytotoxique :**

Il a été démontré que les cellules TCD8+ se conjuguent avec et tuent les cellules CD4+ infectées, y'a compris les cellules TCD4 mémoire au repos, tout au long de l'infection par le VIH et les virus de la grippe. [115] [116]

Les CTL sont déclenché par des epitopes qui ont été identifiés dans une protéine non structurale du SRAS-Cov. [117]

Dans l'infection par Covid-19, une partie des lymphocytes sanguins sont infectées via ACE2 et sans ACE2, [118] ces lymphocytes seront ensuite éliminés par les LT CD8+ spécifiques au virus par interaction FasL-Fas, interaction TRAIL-TRAILR et libération de perforine et granzymes. [118]

#### **3.5.2 Elimination par les cellules dendritiques :**

Comme il est mentionné ci-dessus, une expression élevée de Fas a été observée dans les lymphocytes TCD4+ et CD8+ du sang de patients Covid-19, ainsi les données non publiées de Diao et al indiquent que l'expression élevée de PD-1 était également indiquée par les lymphocytes des mêmes patients, [119] ce qui peut entraîner l'épuisement des lymphocytes T par le biais des cellules dendritiques. [118]

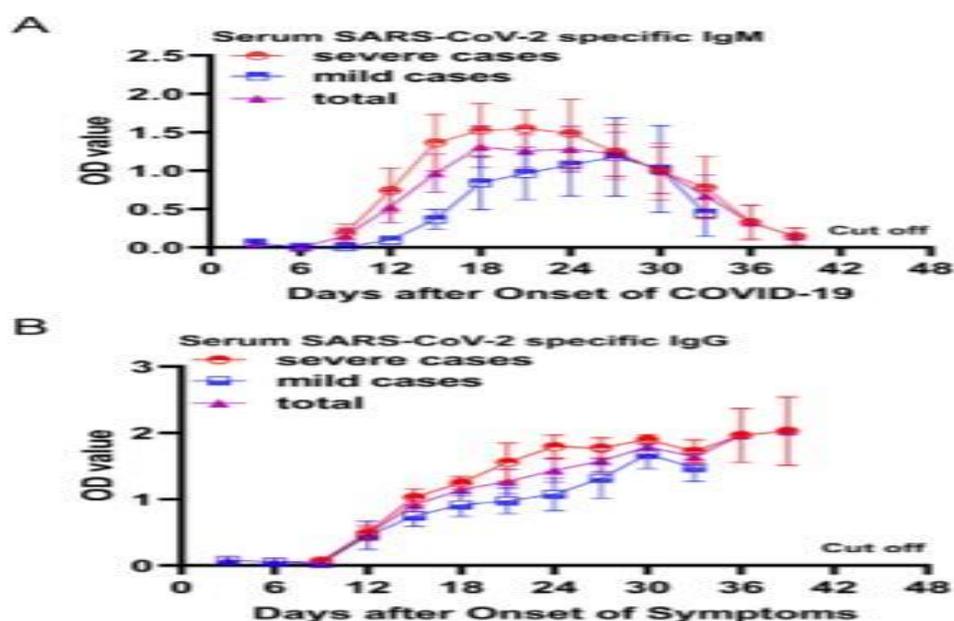
### **3.6 Lymphopénie induite par les anticorps :**

#### **3.6.1 Elimination dépendante des anticorps :**

Des anticorps spécifiques contre les antigènes de surface d'un virus libre peuvent empêcher l'attachement viral à sa cellule cible, cependant, les anticorps antiviraux peuvent également se lier aux cellules infectées par le virus en reconnaissant des antigènes spécifiques du virus sur la membrane des cellules infectées. [120]

Au cours de l'infection par le VIH, les cellules infectées revêtues d'anticorps peuvent être tuées par divers mécanismes, y compris l'ADCC, l'activation du complément et la phagocytose. [121]

Il semble que les anticorps anti-SRAS-CoV-2 peuvent contribuer à la lymphopénie, si un grand nombre de lymphocytes dans le sang est infectés. En effet, une association positive a été trouvée entre les quantités sériques d'anticorps anti-SRAS-CoV-2 et la gravité de covid-19, les patients atteints sévère présentent un titre plus élevé d'IgG et IgM anti-virus spécifiques et une lymphopénie plus profonde que les cas modérés et légère. Ces résultats suggèrent que certains anticorps anti-SRAS-Cov-2 peuvent contribuer à la lymphopénie chez les patients covid-19 sévères. [122]



**Figure 19: modification des titres d'anticorps spécifiques au SARS-Cov-2 ; A: modification des IgM /B: modification des IgG. [122]**

### 3.6.2 Elimination dépendante des auto-anticorps :

La production des auto-anticorps par activation des lymphocytes T auto-réactifs induisant une activation polyclonale des lymphocytes B a été survenue lors de l'infection à coronavirus murin, [123] en outre, la production d'anticorps à réaction croisée est mise en évidence dans l'infection par SARS-CoV, [124] des évènements qui peuvent aussi survenir au cours de Covid-19. [118]

Les anticorps produit lors de l'infection par SARS-Cov-2 peuvent se lier aux marqueurs sur les lymphocytes, par mimétisme moléculaire entraînant la destruction des lymphocytes, des données non publiées de kalfaoglu et al indiquent également que la différenciation des cellules T régulatrices était altérée dans les cas sévères, par conséquent, le nombre sanguin de ces cellules était réduit chez les patients atteints, ce qui pourraient favoriser la production d'auto-anticorps, en effet la présence des auto-anticorps était indiquée chez des patients covid-19 sévère sans antécédents de maladie auto-immune. [125]

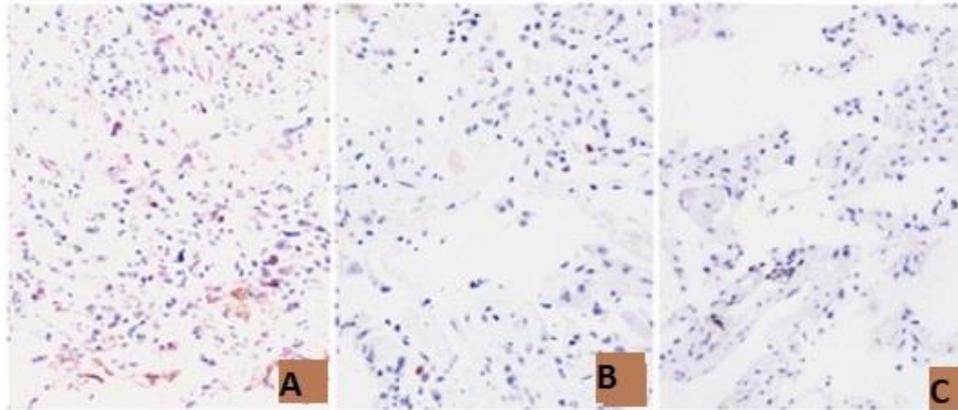
### 3.7 Lymphopénie par phénomène de redistribution tissulaire :

Il existe une lymphopénie rapide et généralisée chez les patients atteints du SARS-Cov-2 pendant la phase aigüe de l'infection, [126] cette lymphopénie est restauré de façon rapide et spectaculaire dans la phase de convalescence, concernant les lymphocytes TCD3,CD4,CD8, cellule B et NK. [127] Le meme phénomène a été remarqué chez les malades covid-19. [128]

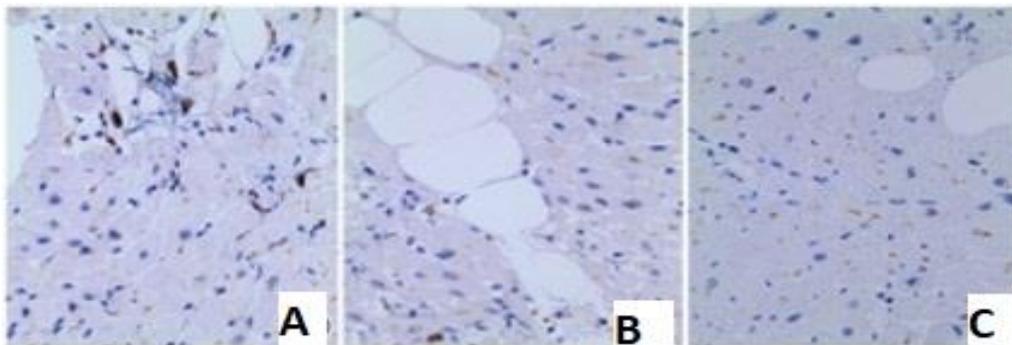
Il semble que cette restauration n'était pas due au lymphocytes nouvellement produits par le thymus mais probablement de la recirculation des lymphoctes qui ont été sequestré dans les poumons, tractus gastro-intestinal et les tissus lymphoïdes. [129]

Pour confirmer cette hypothèse, des autopsies mini-invasives de quelques organes ont été réalisées sur trois patients décédés d'une pneumonie à nouveau coronavirus à Chongqing, en Chine, Une coloration immunohistochimique a été réalisée pour évaluer l'infiltration des cellules immunitaires. Divers dommages ont été observés dans la structure alvéolaire, avec une exsudation séreuse mineure et une exsudation de fibrine. Les cellules immunitaires infiltrées dans les alvéoles étaient

principalement des macrophages et des monocytes. Des cellules géantes multinucléées modérées, des lymphocytes minimes, des éosinophiles et des neutrophiles ont également été observés. La plupart des lymphocytes infiltrés étaient des lymphocytes T CD4+. [128]



**Figure 20: coloration HE et coloration immunohistochimique du tissu pulmonaire : A, B : grossissement du milieu de coloration CD4, CD8 des marqueurs de lymphocytes T/ C : grossissement du milieu de coloration CD20 du marqueur de lymphocytes B. [128]**



**Figure 21: coloration HE et coloration immunohistochimique du tissu cardiaque de ponction ; A, B : fort grossissement de la coloration des marqueurs lymphocytaires TCD4 et CD8/ C : fort grossissement de la coloration du marqueurs lymphocytaires B CD20.[128]**

# Partie pratique

## **Objectifs de l'étude :**

### ▪ **Objectifs principaux :**

- Evaluer la prévalence de la lymphopénie dans la maladie covid-19 dans les différents services d'hospitalisation (réanimation et isolement).
- Etudier l'imputabilité de la lymphopénie sur l'évolution des patients covid-19 en fonction du moment d'hospitalisation et le service.
- Etudier la cinétique du taux des lymphocytes en fonction de l'évolution finale de la maladie.
- Etudier la mortalité dans les 28 jours chez les malades lymphopéniques dans chaque service.

### ▪ **Objectifs secondaires :**

- Evaluer l'influence des paramètres inflammatoires sur l'apparition de la lymphopénie au cours de covid-19.
- Etudier si la lymphopénie est un facteur de risque indépendant de la sévérité et la mortalité au cours de covid-19 en présence d'autres facteurs (âge, sexe, TDM thoracique, HTA, diabète, ATCD et défaillance d'organes) par une régression multivariée.

## 4. Patients et méthodes :

---

### 4.1 Patients :

C'est une étude porte sur des patients atteints d'une infection à SARS-Cov-2, hospitalisés au niveau du centre hospitalo-universitaire (CHU) unité Frantz Fanon Blida dans divers services qui sont : service de réanimation (ORL) et services isolement (chirurgie cardiovasculaire, traumatologie et neurochirurgie).

#### 4.1.1 Critères d'inclusion :

✓ On a inclus :

- Tous les patients admis en services covid quel que soit l'âge et le sexe.
- Leur atteinte est confirmée soit par PCR ou TDM thoracique.
- Un séjour d'au moins 3 jours dans l'un des services cités au-dessus sauf pour les décédés.
- Au moins deux formules sanguines complètes (NFS) obtenue aux urgences ou pendant l'hospitalisation.

#### 4.1.2 Critères d'exclusion :

✓ On a exclu :

- Les patients avec un résultat négatif à la RT-PCR du SRAS-CoV-2.
- Les patients dont on ne connaît pas leur évolution (décédé, sortant ou transféré à un autre service).
- Les patients qui ont développé des complications graves pendant l'hospitalisation (AVC).

### 4.2 Méthodes :

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de type descriptif. Elle est menée sur une période de 9 mois allant d'Avril à Décembre 2020. On a suivi les étapes suivantes :

#### 4.2.1 Collecte des données :

- Nos données concernant nos patients ont été recueillis à partir des registres d'hémodiologie et de biochimie de laboratoire central (journée et garde) de l'unité Frantz Fanon CHU blida. Puis complété à partir des dossiers archivés au niveau de service de réanimation et service d'isolement (CCV).

Les informations recueillies sont :

- Les données biologiques :
  - FNS.
  - Créatinine.
  - Bilirubine.
  - ALAT.
- Les données cliniques :
  - Données sociodémographiques : âge et sexe.
  - La date d'entrée et l'évolution d'hospitalisation (sortant/décédé/transféré).
  - Les antécédents médico-chirurgicaux.
  - Le degré d'atteinte pulmonaire sur TDM.

- Paramètres cliniques : La pression artérielle, fièvre, état de conscience, fréquence cardiaque et respiratoire, gaz de sang (SaO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>) et l'oxygénothérapie.

#### 4.2.2 La numération lymphocytaire :

Pour chaque malade recruté, nous avons recueillis les résultats de leurs FNS faits par un automate **Sysmex Kx21**, tout au long de leurs séjours, réalisé au niveau du laboratoire central de l'unité Frantz Fanon CHU Blida.

➤ Evolution du taux de lymphocytes :

- Par pourcentage :

On a pris le pourcentage « 20% » comme cut-off pour définir la présence ou l'absence d'une lymphopénie à plusieurs moments de l'hospitalisation : **[130]**

J0 : le jour d'admission.

TLM1 : entre 3<sup>ème</sup> et 12<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation.

TLM2 : entre 16<sup>ème</sup> et 30<sup>ème</sup> jour d'hospitalisation.

- Par valeur absolue :

La lymphopénie est définie comme une diminution en dessous de la valeur normale (souvent  $1,5 \times 10^3$  cellules/ $\mu$ L) du nombre de lymphocytes circulants. **[131]**

Et on l'a classé en 3 classes : **[131]**

- Subnormal ( $1 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L  $\leq$  lymphocytes  $< 1,5 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L)
- low ( $0,5 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L  $\leq$  lymphocytes  $< 1 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L)
- Very low ( $< 0,5 \times 10^3$  cells/ $\mu$ L).

#### 4.2.3 Les facteurs de risque de la lymphopénie (critères d'inflammation):

**CRP:** La protéine C-Réactive (ou CRP) est une protéine synthétisée par le foie à la suite d'une inflammation de l'organisme, Les valeurs normales du taux de CRP se situent sous la barre des 6 mg / l de sang.

**VS :** est un test qui mesure la vitesse à laquelle les globules rouges chutent dans un tube de sang placé à la verticale. Cet examen permet de détecter une inflammation ou une infection après une heure de sédimentation des globules rouges, la hauteur normale de sérum est inférieure à 15 mm chez l'homme et 20 mm chez la femme pour les plus jeunes adultes. Ces valeurs passent respectivement à 20 mm et 25 mm chez les plus de 65 ans.

## **Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS).**

Le **SIRS** représente un état inflammatoire généralisé en réponse à une agression à priori non infectieuse : pancréatite sévère, polytraumatisme, brûlures étendues, etc. [132]

### → **Un SIRS positive : [133]**

si deux ou plus des conditions suivantes sont remplies :

- Température < 36°C ou > 38°C
- Fréquence cardiaque > 90/min
- Fréquence respiratoire > 20/min ou PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
- Leucocytose > 12.000/mm<sup>3</sup>, < 4.000/mm<sup>3</sup> ou présence de formes immatures circulantes (> 10 % des cellules)

#### **4.2.4 Les facteurs de risque de la mortalité :**

**Age :** on a pris l'âge >60 ans comme un facteur de risque de sévérité et mortalité chez les patients covid-19. [134]

**Sexe :** nous avons considéré le sexe masculin comme étant un facteur de risque de sévérité et mortalité chez les patients covid-19. [135]

**TDM thoracique :** imagerie de thorax qui permet de fournir des informations sur le degré d'atteinte pulmonaire qui est classé comme suite : [136]

- Minime
- Modéré
- Etendu
- Sévère
- Critique

Le risque d'avoir une forme sévère de la maladie covid-19 voir la mort est d'autant plus élevé que l'atteinte est augmentée.[136]

**HTA :** l'hypertension artérielle est considérée comme un facteur de risque de mauvais pronostic chez les patients atteints de covid-19. [135,137]

**DIABETE :** les patients diabétiques ont tendance à avoir une mauvaise évolution lors de leur atteinte par la maladie covid-19. [135,137]

**ATCD :** avoir des antécédents médico-chirurgicaux peut être un facteur de risque de gravité et mortalité au cours de la maladie covid-19. [134,135]

### **SYNDROME DE DEFAILLANCE MULTIVISCERALE(SDMV) :**

Syndrome caractérisé par la défaillance de  $\geq 2$  organes, avec un pronostic d'autant plus sombre que le nombre d'organes atteints est élevé.[138]

La défaillance respiratoire est définie par la présence d'au moins un critère de :[138]

- FR  $\leq 5$  ou  $\geq 49$ /min.
- PaCO<sub>2</sub>  $\geq 50$  mmHg.

La défaillance cardiaque est définie par la présence d'au moins un critère de : [138]

- FC  $\leq$  50/min.
- PAM  $\leq$  50 mmHg.

La défaillance hépatique est définie par la présence d'au moins un critère de : [138]

- bilirubine  $\geq$  3 mg/dl
- ALAT  $>$  x 2

La défaillance rénale est définie par la présence d'au moins un critère de : [138]

- Augmentation de la créatinine par 3g/l dans 48heurs.
- Augmentation de la créatinine de 1.5 fois la normale dans 7 jours.

La défaillance neurologique est définie par un score de Glasgow  $\leq$  6. [138]

#### 4.2.5 Analyses statistiques :

Le traitement des résultats et la réalisation des graphiques s'est fait par SPSS version 20.

Les caractéristiques des patients ont été décrites sous forme de pourcentage (incidence), effectifs, moyenne et écart type.

Pour toutes les analyses,  $p \leq 0,05$  a été considéré comme statistiquement significatif :

- Pour les variables qualitatives : on a utilisé les tests de Ki-Deux.
- Pour les variables quantitatives : on a utilisé le test-t de student :
  - Pour la comparaison d'une seule variable chez deux populations on a utilisé le test non apparié.
  - Pour la comparaison de la cinétique de deux variables chez une même population on a utilisé le test apparié.

Pour exprimer l'intensité de l'association entre le facteur d'exposition et la maladie, on a utilisé le risque relatif (RR) ; qui est le rapport de l'incidence de la maladie chez les exposés sur l'incidence chez les non exposés. Il mesure l'augmentation du risque de maladie chez les sujets exposés par rapport aux sujets non exposés.

Le risque relatif s'interprète de la manière suivante :

- Un RR=1 signifie qu'il n'existe pas de différence d'incidence entre les sujets exposés et ceux qui ne le sont pas. Le facteur d'exposition étudié n'est pas associé à l'apparition de la maladie.
- Un RR>1 signifie que le facteur est lié positivement à l'apparition de la maladie
- Un RR<1 signifie que le facteur d'exposition est un facteur protecteur. [139]

On a calculé le Hazard ratio par Cox régression pour définir le risque de la mortalité au 28ème jour chez les patients covid-19.

Pour évaluer la sensibilité et la spécificité du taux des lymphocytes dans le diagnostic de l'infection on a utilisé la courbe de ROC

- La sensibilité : aptitude d'un test à fournir une réponse positive chez un individu malade
- La spécificité : aptitude d'un test à fournir une réponse négative chez un individu sain
- Cut-off : seuil de positivité, qui optimise la sensibilité et la spécificité
- Courbe ROC "Receiver Operating characteristic" : optimiser le choix de cut off en fonction de la spécificité et la sensibilité.

On porte :

- En abscisse : fraction des faux positifs (1-spécificité)
- En ordonné : fraction des vrais positifs (sensibilité)

Un seuil est idéal s'il permet de séparer totalement les positifs des négatifs.

Pour confirmer l'implication du taux lymphocytes dans la sévérité de la maladie de covid-19 (variable dépendante) et la mortalité des patients atteints en prenant en compte les autres facteurs favorisant leur survenue, on a utilisé la régression multiple.

NB : le nombre de population était adapté pour chaque paramètres selon les données disponible.

# Résultats & Discussion

## 5. Résultat :

### + Description de la population :

- **La taille d'échantillon :** nous avons consulté au totale les informations de 549 patients hospitalisés dans les services de réanimation et les services d'isolement (chirurgie cardiovasculaire, traumatologie et neurochirurgie), selon les critères d'exclusion on a pu retenir 199 patients.

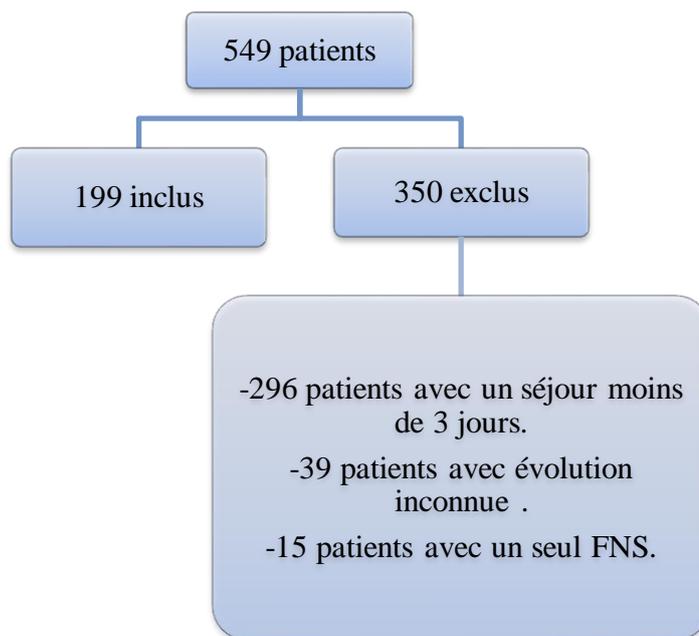


Figure 22: diagramme de flux représentant le nombre des patients inclus et exclus dans notre étude.

- **Répartition en fonction de service :**

Tableau 2: la répartition des patients covid-19 en fonction de service:

Service	Réanimation	Isolement
N de patients	115	84

- Dans notre population, y'avais plus de patients en réanimation (**115 patients**) qu'à l'isolement (**84 patients**).

- **La répartition de la population en fonction de l'âge dans chaque service :**

Tableau 3: répartition de la moyenne et l'écart type d'âge des patients au cours de covid-19 en fonction de service (N=162) :

AGE	SERVICE						P= 0.61 Différence non significative
	REANIMATION			ISOLEMENT			
	N	MOYENNE	Ecart type	N	MOYENNE	Ecart type	
	110	64	15	52	62	16	

- La moyenne d'âge était presque identique entre les patients en réanimation (**64 ans**) et en isolement (**62ans**) avec **p=0.61**.

➤ **La répartition de la population au cours de covid-19 en fonction de sexe dans chaque service :**

**Tableau 4: la répartition des patients covid-19 en fonction de sexe dans chaque service (N=199) :**

Donnés	SERVICE				Total
	REANIMATION		ISOLEMENT		
Masculin	<b>69</b>	<b>60 %</b>	<b>56</b>	<b>66,67 %</b>	125
Féminin	<b>46</b>	<b>40 %</b>	<b>28</b>	<b>33,33 %</b>	74
Total	<b>115</b>	<b>100%</b>	<b>84</b>	<b>100%</b>	199

○ Sexe ratio =  $\frac{125}{74} = 1,68$ .

- En effet, l'épidémie de COVID-19 touchait plus les hommes que les femmes ; 125 des malades Covid-19 sont des hommes pour 74 de femmes dans notre population de 199 patients.

➤ **La prévalence des comorbidités chez les patients covid-19 en fonction de service :**

**Tableau 5: la prévalence des comorbidités chez les patients covid-19 dans chaque service (N=52) :**

Donnés	Réanimation		Isolement	
	Effectifs	Pourcentages	Effectifs	Pourcentages
<b>Avec ATCD</b>	24	86%	21	88%
<b>Sans ATCD</b>	4	14%	3	12%
<b>Totale</b>	28	100%	24	100%

- Chez les patients qu'on a consulté leurs dossiers, la majorité avaient des comorbidités, où on a constaté que 86% des patients en réanimation et 88% des patients en isolement présentaient des antécédents médico-chirurgicaux.

➤ **La répartition des comorbidités chez les patients covid-19 en fonction de service :**

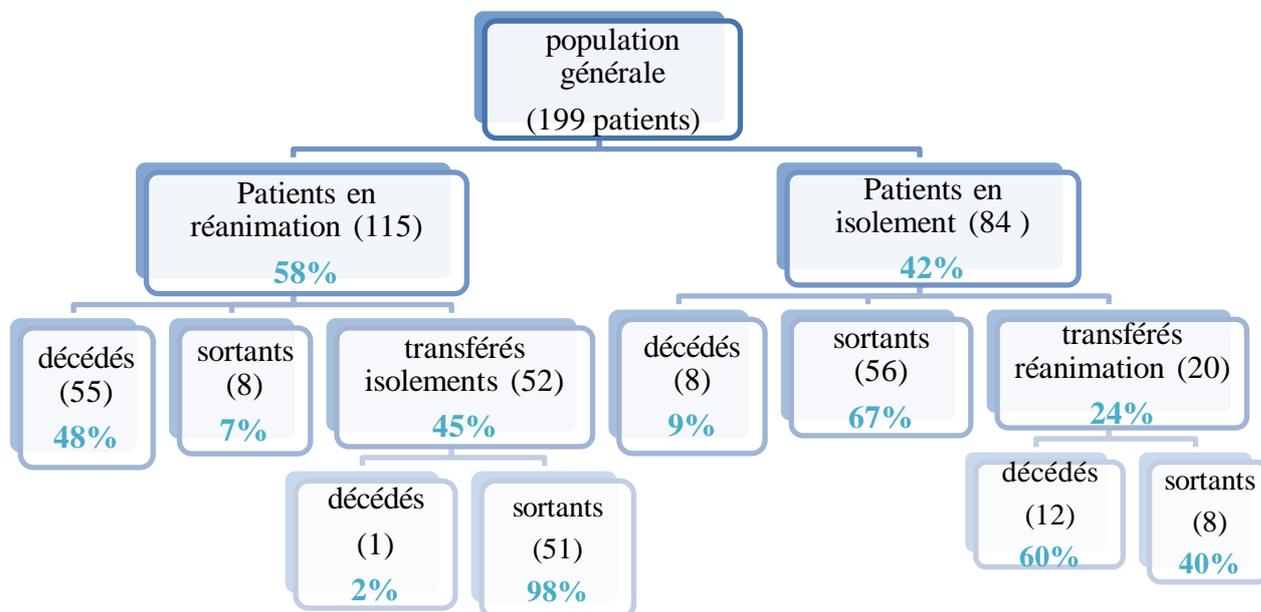
**Tableau 6: la répartition des comorbidités chez les patients covid-19 dans chaque service (N=80) :**

Co morbidités	Réanimation	Isolement
HTA	<b>15</b>	<b>12</b>
Diabète	<b>9</b>	<b>12</b>
AVC	<b>3</b>	<b>2</b>
Cardiopathie	<b>3</b>	<b>2</b>
Autres	<b>11</b>	<b>11</b>

- Parmi les patients qu'on a analysé leurs dossiers, 27 présentaient une HTA (15 en réanimation et 12 en isolement), 21 présentaient un diabète quel que soit son type (9 en réanimation et 12 en isolement), 5 présentaient une AVC ou une cardiopathie (3 en réanimation et 2 en isolement) et

11 avaient d'autres pathologies (IRC, goitre, épilepsie, embolie pulmonaire, ischémie de MI droit, BBD, lithiase rénale, néoplasie digestive, OAP, ACFA, néphropathie, ASA2, BPCO, PNO et hypertrophie de prostate).

➤ **Répartition des patients en fonction de l'évolution dans chaque service :**



**Figure 23: diagramme représentant la répartition des patients covid-19 en fonction de l'évolution dans chaque service.**

- Parmi les patients de réanimation qui présentent **58%** de la population, **48%** ont été décédés, **7%** sortants et **45%** transférés vers le service d'isolement où **98%** d'eux avaient une bonne évolution. Par contre, parmi les patients d'isolement qui présentent **42%** de la population, y'avait **9%** décédés, **67%** sortants et **24%** transférés en réanimation, dont **60%** ont subi une mauvaise évolution.

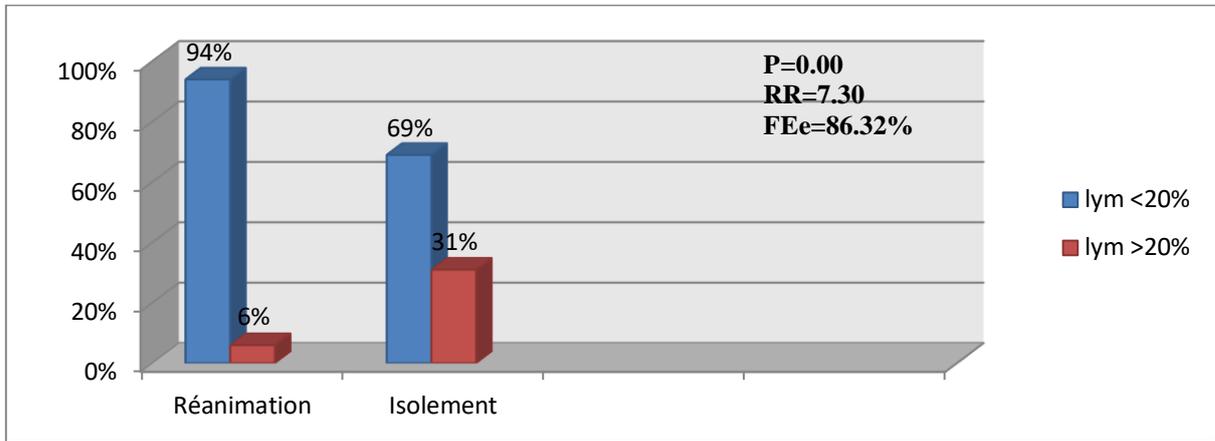
✚ **La prévalence de la lymphopénie dans la maladie covid-19 :**

➤ **Une lymphopénie définie par pourcentage des lymphocytes <20% :**

**Tableau 7: la fréquence des patients covid-19 présentant une lymphopénie (par %) (N=195) :**

Donnés	Effectif	Pourcentage :
<b>Lym &lt; 20%</b>	<b>163</b>	<b>84%</b>
<b>Lym &gt;20%</b>	<b>32</b>	<b>16%</b>
<b>Total</b>	<b>195</b>	<b>100%</b>

- Dans notre population, la majorité des patients avaient une lymphopénie **84%** (163 patients) alors que le reste **16%** (32 patients) ne l'avaient pas.



**Figure 24: histogramme représentant la fréquence des patients covid-19 lymphopénique (par %) en fonction de service.**

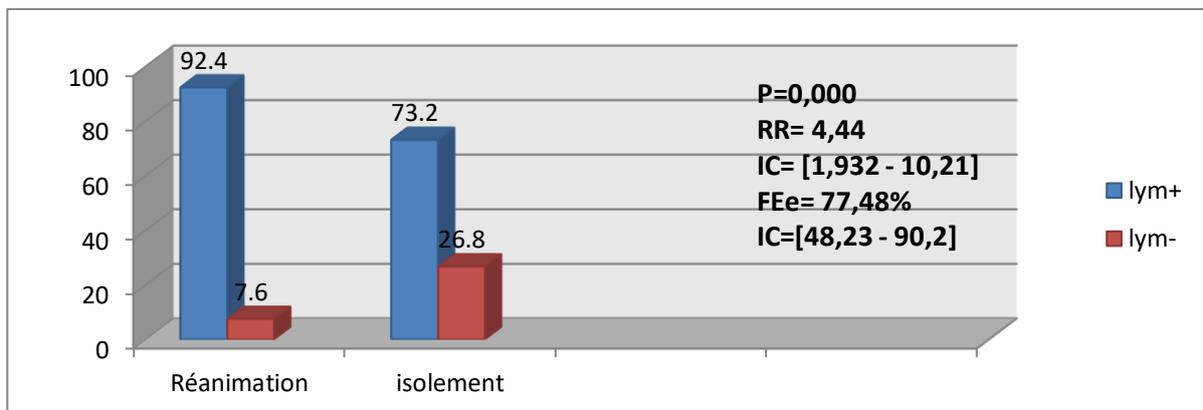
- Dans le service de réanimation, **94%** des patients présentaient une lymphopénie durant leur hospitalisation pour **6%** qui ne la présentaient pas, par contre en isolement, **69%** des patients présentaient une lymphopénie pour **31%** qui ne la présentaient pas, avec **p=0.00** et un **RR de 7.30** et **FEe=86.32%**.

➤ **Une lymphopénie définie par valeur absolue des lymphocytes <  $1.5 \times 10^3$  :**

**Tableau 8: la fréquence des patients covid-19 présentant une lymphopénie (par VA) (N=167) :**

Donnés	Effectif	Pourcentage :
<b>Lymphopénie +</b>	<b>140</b>	<b>84%</b>
<b>Lymphopénie -</b>	<b>27</b>	<b>16%</b>
<b>Total</b>	<b>167</b>	<b>100%</b>

- Dans notre population, la plupart des patients (**84%**) présentaient une lymphopénie, contre **16 %** qui ne l'avaient pas.



**Figure 25: histogramme représentant la fréquence des patients covid-19 lymphopénique (par VA) en fonction de service.**

- Dans le service de réanimation, **92,4%** des patients avaient une lymphopénie durant leur hospitalisation pour **7,6%** qui ne l'avaient pas. En isolement, **73,2%** des patients avaient une lymphopénie pour **26,8%** qui ne l'avaient pas, avec **p=0.000** et un **RR= 4,44** et **FEE = 77,48%**.

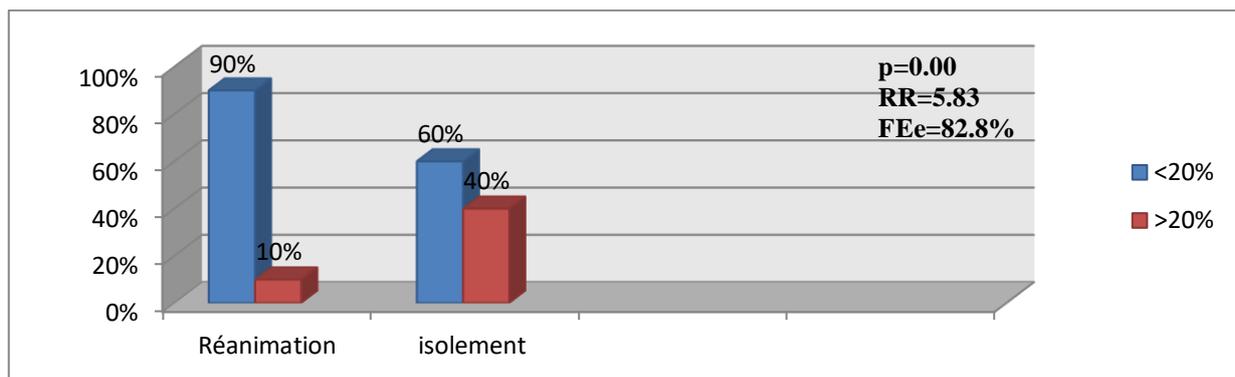
**✚ Variation du pourcentage des lymphocytes au cours de l'hospitalisation chez les malades covid-19 :**

➤ **La fréquence de la lymphopénie à J0 chez les patients covid-19 :**

**Tableau 9: la fréquence de la lymphopénie à J0 chez les patients covid-19 (N=136) :**

Donnés	Effectif	Pourcentage :
Lym < 20%	<b>103</b>	<b>76%</b>
Lym >20%	<b>33</b>	<b>24%</b>
Total	<b>136</b>	<b>100%</b>

- A l'admission, deux tiers de notre population présentait une lymphopénie **76%** (103 patients) alors que le reste ne la présentait pas **24%** (33 patients).



**Figure 26: histogramme représentant la prévalence de la lymphopénie par pourcentage à l'admission chez les patients covid-19 dans chaque service.**

- Dans le service de réanimation, la majorité des patients avaient des pourcentages de lymphocytes à l'admission **<20% (90%)** contre **10%** qui leurs pourcentages étaient **>20%**, alors qu'on isolement, y'avait **60%** des patients lymphopéniques à l'admission contre **40%** qui ne sont pas avec **p=0.00** et un **RR=5.83** et **FEE=82.8**.

➤ **L'imputabilité de la lymphopénie à J0 sur la sévérité de la maladie covid-19 :**

**Tableau 10: la moyenne des pourcentages des lymphocytes à l'admission chez les patients covid-19 dans chaque service :**

J0%	Service				P = 0.000 Courbe de ROC : P=0.00 Cutoff : 12.15% Sensibilité : 60% spécificité : 62.7%
	Réanimation		Isolement		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>10.802</b>	<b>6.1255</b>	<b>20.549</b>	<b>11.5247</b>	

- A l'admission, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée la sévérité de la maladie, où cette moyenne était nettement plus faible chez les patients en réanimation **10.802** par rapport aux patients en isolement **20.549**, avec **P = 0.000**, et un cutoff de **12.15%**.

**Tableau 11: la moyenne des pourcentages des lymphocytes à l'admission chez les patients covid-19 critique et sévère dans le service de réanimation :**

J0%	Sévérité en réanimation				P = 0.98
	Critique		Sévère		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>10.852</b>	<b>6.3294</b>	<b>10.874</b>	<b>6.5603</b>	

- Au sein de service de réanimation, la moyenne des pourcentages des lymphocytes à l'admission était toujours basse sans différence significative entre les patients critiques (**10.852**) et les patients sévère (**10.874**), avec **p=0.98**.

➤ **L'imputabilité de la moyenne des pourcentages des lymphocytes à J0 sur l'évolution de la maladie covid-19 :**

**En réanimation :**

**Tableau 12: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à l'admission chez les patients covid-19 en réanimation sur les décédés et les sortants :**

J0%	Evolution				P = 0.003
	Décédés		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>5.250</b>	<b>0.0707</b>	<b>26.700</b>		

- A l'admission, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée à la mortalité en réanimation, dont cette moyenne était nettement augmentée chez les patients sortant (**26.700**) par rapport au patients décédés (**5.250**) avec un **p=0.003**.

**Tableau 13: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à l'admission chez les patients covid-19 en réanimation sur les restés en réanimation et les décédés :**

J0%	Evolution				P = 0.000 Différence significative Courbe de roc : Non significative
	Décédés		Restés en réanimation		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	5.250	0.0707	10.802	6.1255	

- A l'admission, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée au mauvais pronostic en réanimation, où cette moyenne était supérieure chez les patients qui restent toujours hospitalisé en réanimation (**10.802**) par rapport au décédés (**5.250**) avec un **p= 0.000**.

**Tableau 14: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à l'admission chez les patients covid-19 en réanimation sur les restés en réanimation et les sortants :**

J0%	Evolution				P = 0.013
	Rester en réanimation		Sortant		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	10.802	6.1255	26.700		

- A l'admission, l'augmentation de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée au bon pronostic en réanimation, dont les patients sortants présentent une moyenne supérieure (**26.700**) à celle des patients qui restent en réanimation (**10.802**) avec **p= 0.013**.

**Tableau 15: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à l'admission chez les patients covid-19 en réanimation sur les restés en réanimation et les transférés en isolement :**

J0%	Evolution				P = 0.252
	Rester en réanimation		Transféré en isolement		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	10.802	6.1255	13.720	7.1377	

- A l'admission, l'augmentation de la moyenne des lymphocytes n'est pas significativement liée au transfert en isolement, dont cette moyenne était de **10.802** chez les patients qui restent en réanimation et **13.720** chez les patients transférés en isolement, avec **p= 0.252**.

**En isolement :**

**Tableau 16: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à l'admission chez les patients covid-19 en isolement sur les restés en isolement et les transférés en réanimation :**

J0%	Evolution				P =0.000 Courbe de ROC : P=0.001 Cutoff :11.85% sensibilité : 100% spécificité : 75%
	Transférés en réanimation		Restés en isolement		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	7.367	2.9521	20.549	11.5247	

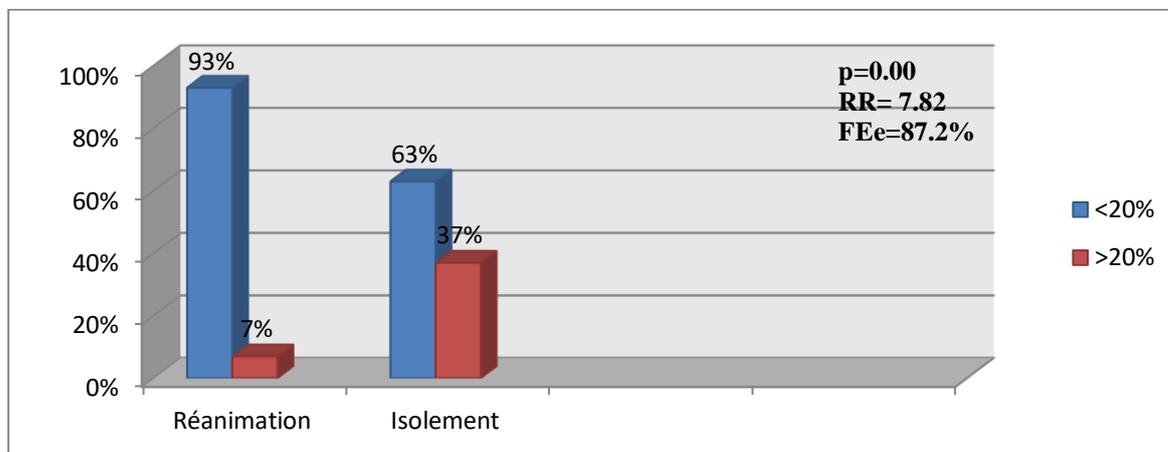
- À l'admission, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée à l'aggravation, dont cette moyenne était de **20.549** chez les patients qui restent en isolement et **7.367** chez les patients transférés en réanimation, avec **p= 0.000**, et un cutoff de **11.85%**.

➤ **La fréquence de la lymphopénie à TLM1 chez les patients covid-19 :**

**Tableau 17: la fréquence de la lymphopénie à TLM1 chez les patients covid-19 (N=160) :**

Donnés	Effectif	Pourcentage :
Lym < 20%	<b>130</b>	<b>81%</b>
Lym >20%	<b>30</b>	<b>19%</b>
Total	<b>160</b>	<b>100%</b>

- A TLM1, la majorité de la population présentait une lymphopénie **81%** (130 patients) alors que le reste ne la présentait pas **19%** (30 patients).



**Figure 27: histogramme représentant la prévalence de la lymphopénie à TLM1 chez les patients covid-19 dans chaque service.**

- Dans le service de réanimation, la plus part des patients avaient des pourcentages de lymphocytes à TLM1 <20% (**93%**) contre **7%** avec des pourcentages >20%, alors qu'on isolement, y'avait **63%** des patients lymphopéniques contre **37%** qui ne le sont pas avec **p=0.00**, un **RR=7.82** et **FEe=87.2%**.

➤ **L'imputabilité de la lymphopénie à TLM1 sur la sévérité de la maladie covid-19 :**

**Tableau 18: la moyenne des pourcentages des lymphocytes à TLM1 chez les patients covid-19 dans chaque service :**

TLM1%	Service				P = 0.000 Courbe de ROC : P=0.000 Cutoff :11.05 Sensibilité : 77% Spécificité : 61%
	Réanimation		Isolement		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>8.604</b>	<b>7.4241</b>	<b>16.556</b>	<b>10.9205</b>	

- A TLM1, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée à la sévérité, où cette moyenne était supérieure chez les patients en isolement (**16.556**) par rapport aux patients en réanimation (**8.604**), avec un **p= 0.000**, et un cutoff de **11.05%**.

**Tableau 19: la moyenne des pourcentages des lymphocytes à TLM1 chez les patients covid-19 critique et sévère dans le service de réanimation :**

TLM1%	Sévérité en réanimation				P = 0.131
	Critique		Sévère		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>7.183</b>	<b>5.9076</b>	<b>9.807</b>	<b>8.0193</b>	

- A TLM1, la moyenne des pourcentages des lymphocytes des patients critiques et sévère restent toujours basse, sans différence significative entre les deux valeurs, dont celle des patients critiques était de **7.183** et des patients sévères était **9.807** avec **p=0.131**.

➤ **L'imputabilité de la moyenne des pourcentages des lymphocytes à TLM1 sur l'évolution de la maladie covid-19 :**

**En réanimation :**

**Tableau 20: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à TLM1 chez les patients covid-19 en réanimation sur les décédés et les sortants :**

TLM1%	Evolution				P = 0.821
	Décédés		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>7.693</b>	<b>5.9807</b>	<b>8.250</b>	<b>4.0967</b>	

- A TLM1, la moyenne des pourcentages des lymphocytes n'est pas significativement liée à la mortalité en réanimation, où les sortants et les décédés avaient presque la même moyenne de TLM1 qui était à l'alentour de **8** avec **p=0.821**.

**Tableau 21: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à TLM1 chez les patients covid-19 en réanimation sur les restés en réanimations et les décédés :**

TLM1%	Evolution				P = 0.599
	Décédés		Restés en réanimation		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>7.693</b>	<b>5.9807</b>	<b>8.632</b>	<b>6.3966</b>	

- A TLM1, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes n'est pas significativement liée au mauvais pronostic en réanimation, où cette moyenne était presque identique entre les patients qui restent en réanimation (**8.632**) et les décédés (**7.693**) avec un **p=0.599**.

**Tableau 22: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à TLM1 chez les patients covid-19 en réanimation sur les restés en réanimation et les sortants :**

TLM1%	Evolution				P = 0.882
	Restés en réanimation		Sortant		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	8.632	6.3966	8.250	4.0967	

- A TLM1, l'augmentation de la moyenne des pourcentages des lymphocytes n'est pas significativement liée au bon pronostic en réanimation, dont les patients sortants et restés en réanimation avaient des moyennes identiques aux alentours de **8** avec **p=0.882**.

**Tableau 23: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à TLM1 chez les patients covid-19 en réanimation sur les restés en réanimation et les transférés en isolement :**

TLM1%	Evolution				P = 0.439
	Rester en réanimation		Transféré en isolement		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	8.632	6.3966	10.895	11.0815	

- A TLM1, l'augmentation de la moyenne des lymphocytes n'est pas significativement liée au transfert en isolement, dont cette moyenne était de **8.632** chez les patients qui restent en réanimation et **10.895** chez les patients transférés en isolement, avec **p= 0.439**.

**En isolement :**

**Tableau 24: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à TLM1 chez les patients covid-19 en isolement sur les décédés et les sortants :**

TLM1%	Evolution				P = 0.000 Courbe de ROC : P=0.002 Cutoff : 6.9% sensibilité : 100% spécificité : 94%
	Décédés		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	2.650	2.5788	20.100	10.4148	

- A TLM1, la diminution de la moyenne des lymphocytes est significativement liée à la mortalité en isolement, dont les patients décédés avaient une moyenne (**2.650**) nettement diminué par rapport au patients sortants (**20.100**) avec **p=0.000**, avec un cutoff de **6.9%**.

**Tableau 25: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à TLM1 chez les patients covid-19 en isolement sur les restés en isolement et les décédés :**

TLM1%	Evolution				P = 0.023 Courbe de ROC : P=0.027 Cutoff : 6.55% sensibilité :100% spécificité : 80%
	Décédés		Restés en isolement		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	2.650	2.5788	10.620	5.1514	

- A TLM1, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée au mauvais pronostic en isolement, où cette moyenne était nettement diminuée chez les patients décédés (**2.650**) par rapport à ceux restés en isolement (**10.620**) avec **p=0.023**, avec un cutoff de **6.55%**.

**Tableau 26: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à TLM1 chez les patients covid-19 en isolement sur les restés en isolement et les sortants :**

TLM1%	Evolution				P = 0.009 Courbe de ROC : P=0.026 Cutoff :15.95 % sensibilité : 80% spécificité : 62%
	Restés en isolement		Sortant		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>10.620</b>	<b>5.1514</b>	<b>20.100</b>	<b>10.4148</b>	

- A TLM1, l'augmentation de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée au bon pronostic en isolement, dont les patients sortants présentent une moyenne supérieure (**20.100**) à celle des patients qui restent en isolement (**10.620**) avec **p=0.009** et un cutoff de **15.95%**.

**Tableau 27: l'imputabilité des pourcentages des lymphocytes à TLM1 chez les patients covid-19 en isolement sur les restés en isolement et les transférés en réanimation :**

TLM1%	Evolution				P = 0.930
	Transférés en réanimation		Restés en isolement		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>11.280</b>	<b>15.2150</b>	<b>10.620</b>	<b>5.1514</b>	

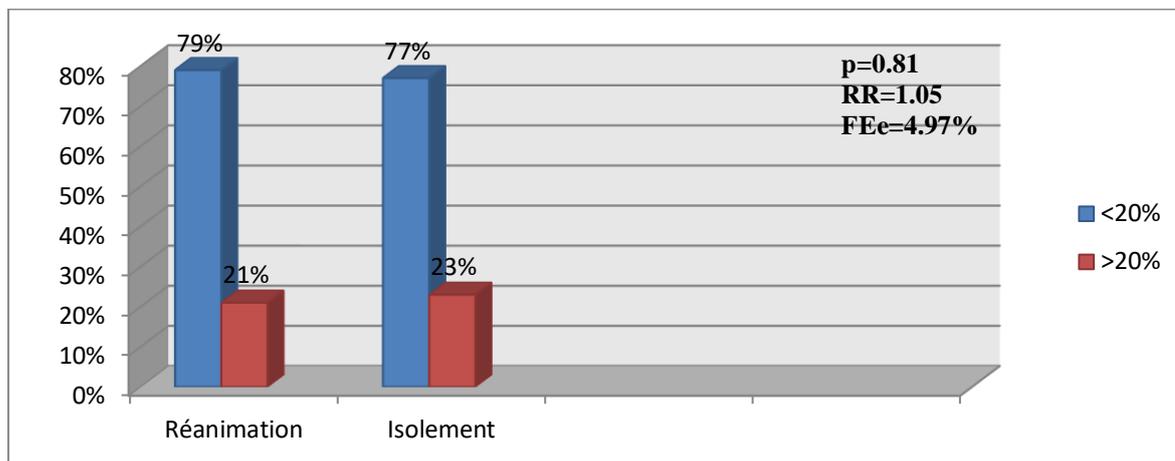
- A TLM1, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes n'est pas significativement liée à l'aggravation, dont les patients qui restent en isolement et ceux transférés en réanimation avaient presque la même moyenne qui était aux alentours de **11** avec **p=0.930**.

➤ **La fréquence de la lymphopénie à TLM2 chez les patients covid-19 :**

**Tableau 28: la prévalence de la lymphopénie à TLM2 chez les patients covid-19 (N=47) :**

Donnés	Effectif	Pourcentage :
<b>Lym &lt; 20%</b>	<b>37</b>	<b>79%</b>
<b>Lym &gt;20%</b>	<b>10</b>	<b>21%</b>
<b>Total</b>	<b>47</b>	<b>100%</b>

- A TLM2, la majorité de la population présentait une lymphopénie **79%** (37patients) alors que le reste ne la présentait pas **21%** (10 patients).



**Figure 28: histogramme représentant la prévalence de la lymphopénie à TLM2 chez les patients covid-19 dans chaque service.**

- Dans le service de réanimation, la majorité des patients avaient des pourcentages de lymphocytes à TLM2 <20% (79%) contre 21% qui leurs pourcentages étaient >20%, la même chose on isolement, dont les patients lymphopéniques présentent 77% contre 23% non lymphopéniques avec  $p=0.81$ , un  $RR$  de 1.05 et  $FEe=4.97\%$ .

➤ **L'imputabilité de la lymphopénie à TLM2 sur la sévérité de la maladie :**

**Tableau 29: la moyenne des pourcentages des lymphocytes à TLM2 chez les patients covid-19 dans le service de réanimation et isolement :**

TLM2%	Service				P = 0.01 Courbe de ROC : Non significative.
	Réanimation		Isolement		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	10.223	8.2744	18.880	9.9979	

- A TLM2, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée à la sévérité, où cette moyenne était supérieure chez les patients en isolement 18.880 par rapport aux patients en réanimation 10.223, avec un  $p= 0.01$ .

**Tableau 30: la moyenne des pourcentages des lymphocytes à TLM2 chez les patients covid-19 critique et sévère dans le service de réanimation :**

TLM2%	Sévérité en réanimation				P = 0.418
	Critique		Sévère		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	8.742	6.4794	11.400	9.4438	

- A TLM2, la moyenne des pourcentages des lymphocytes n'est pas significativement liée à la sévérité en réanimation, dont les patients critique 8.742 et sévère 11.400 avait presque la même moyenne qui reste toujours basse, avec un  $p= 0.418$ .

- L'imputabilité de la moyenne des pourcentages des lymphocytes à TLM2 sur l'évolution de la maladie covid-19 :

**En réanimation :**

**Tableau 31: l'imputabilité de la moyenne des pourcentages des lymphocytes à TLM2 chez les patients covid-19 en réanimation sur les décédés et les sortants :**

TLM2%	Evolution				P = 0.005 Courbe de ROC : P=0.0006 Cutoff : 11.05% sensibilité : 83% spécificité : 76%
	Décédés		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>8.018</b>	<b>6.0692</b>	<b>16.353</b>	<b>8.1564</b>	

- A TLM2, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée à la mortalité en réanimation, dont cette moyenne était nettement augmentée chez les patients sortant (**16.353**) par rapport au patients décédés (**8.018**) avec un **p=0.005**, et un cutoff de **11.05%**.

**En isolement :**

**Tableau 32: l'imputabilité de la moyenne des pourcentages des lymphocytes à TLM2 chez les patients covid-19 en isolement sur les décédés et les sortants :**

TLM2%	Evolution				P = 0.017 Courbe de ROC : P=0.03 Cutoff : non significative.
	Décédés		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>5.188</b>	<b>2.8916</b>	<b>25.840</b>	<b>12.0168</b>	

- A TLM2, la diminution de la moyenne des pourcentages des lymphocytes est significativement liée à la mortalité en isolement, dont cette moyenne était nettement augmentée chez les patients sortant (**15.840**) par rapport au patients décédés (**5.188**) avec un **p=0.017**.

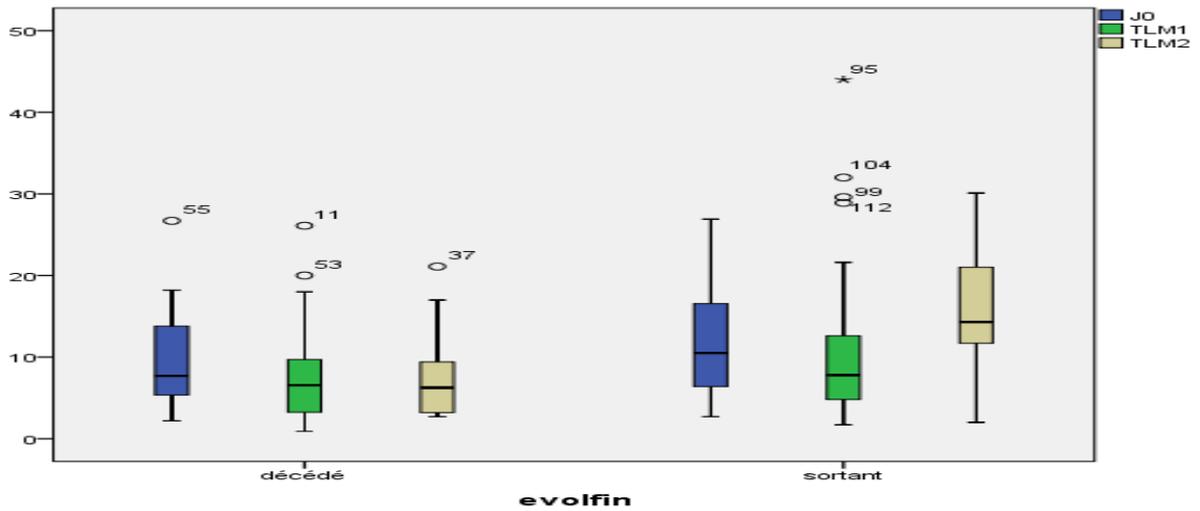
**✚ La cinétique de taux des lymphocytes en fonction de l'évolution de la maladie :**

**En réanimation :**

**Tableau 33: la cinétique des pourcentages des lymphocytes en fonction de l'évolution chez les patients covid-19 en réanimation :**

	Les décédés			Les sortants		
	Moyenne	Ecart type	P	Moyenne	Ecart type	P
J0	9.60	5.47	<b>P1=0.09</b>	12.46	7.27	<b>P1=0.28</b>
TLM1	7.43	5.28	<b>P2=0.6</b>	10.31	8.63	<b>P2=0.002</b>
TLM2	7.75	5.86	<b>P3=0.16</b>	16.35	8.15	<b>P3=0.005</b>

- P1 entre J0 et TLM1
- P2 entre TLM1 et TLM2
- P3 entre J0 et TLM2



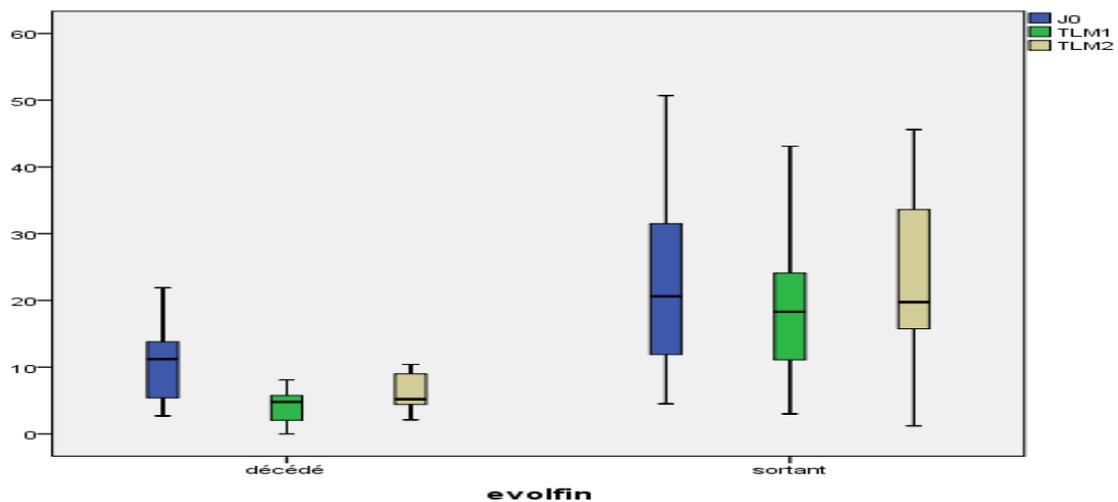
- ✓ En réanimation, nous avons remarqué que la moyenne des pourcentages des lymphocytes était toujours basse chez les décédés, au-dessous de 10%, par rapport aux sortants dont les pourcentages varie entre 10-20%.
- ✓ La moyenne des pourcentages des lymphocytes chez les décédés qui était déjà basse à l'admission continue à se diminuer en TLM1 sans avoir connu une augmentation en TLM2, par contre, celle des sortants subie une légère diminution en TLM1 puis augmente de façon significative en TLM2.

**En isolement :**

**Tableau 34: la cinétique des pourcentages des lymphocytes en fonction de l'évolution chez les patients covid-19 en isolement :**

	Les décédés			Les sortants		
	Moyenne	Ecart type	P	Moyenne	Ecart type	P
J0	10.41	5.89	<b>P1=0.007</b>	22.34	11.97	<b>P1=0.67</b>
TLM1	4.19	2.60	<b>P2=0.71</b>	19.31	10.77	<b>P2=0.22</b>
TLM2	6.02	2.65	<b>P3=0.02</b>	23.12	14.18	<b>P3=0.95</b>

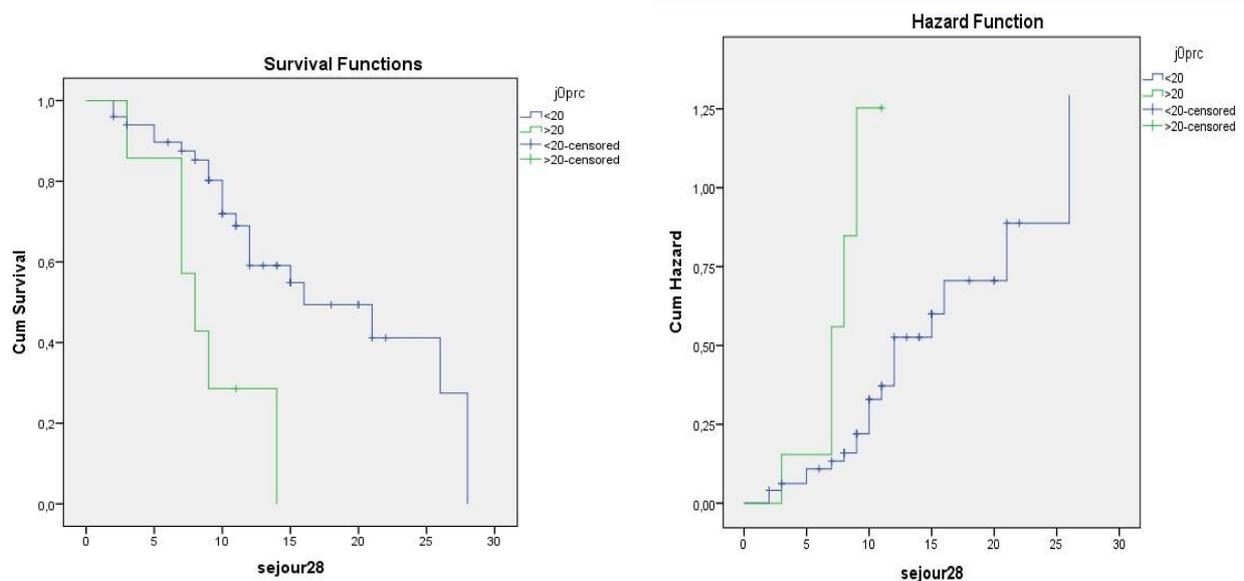
- P1 entre J0 et TLM1
- P2 entre TLM1 et TLM2
- P3 entre J0 et TLM2



- ✓ En isolement, nous constatons une différence remarquable entre la moyenne des pourcentages des lymphocytes chez les patients décédés et sortants, où cette moyenne était inférieure à 10% chez les décédés et supérieurs à 20% chez les sortants.
- ✓ Les patients décédés subissent une chute dans leur moyenne de pourcentages des lymphocytes entre J0 et TLM1 qui restent toujours dans la range sévère en TLM2. Alors que les survivants avaient une fluctuation légère de cette moyenne aux alentours de 20%.

**Etude de la mortalité dans 28 jours chez les malades covid-19 présentant des pourcentages des lymphocytes <20% :**

➤ **La lymphopénie et l'évolution à J0 en réanimation :**



**Figure 29: courbe de survie de 28 jours et Cox régression pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 en réanimation en fonction des pourcentages des lymphocytes à l'admission.**

**Tableau 35: l'évolution des patients covid-19 en réanimation par rapport au pourcentage des lymphocytes à J0 (N=57) :**

Donnés	décédés	Non décédés	Log Rank (mantel-Cox) =0.003 P (Cox-régression) = 0.006 HR=3.79 IC= [1.46-9.83]
Lym <20%	28	22	
Lym >20%	1	6	

- La diminution des pourcentages des lymphocytes au-dessous de 20% augmente le HR de décès de 3.79, avec **P=0.003**.

➤ La lymphopénie et l'évolution à J0 en isolement :

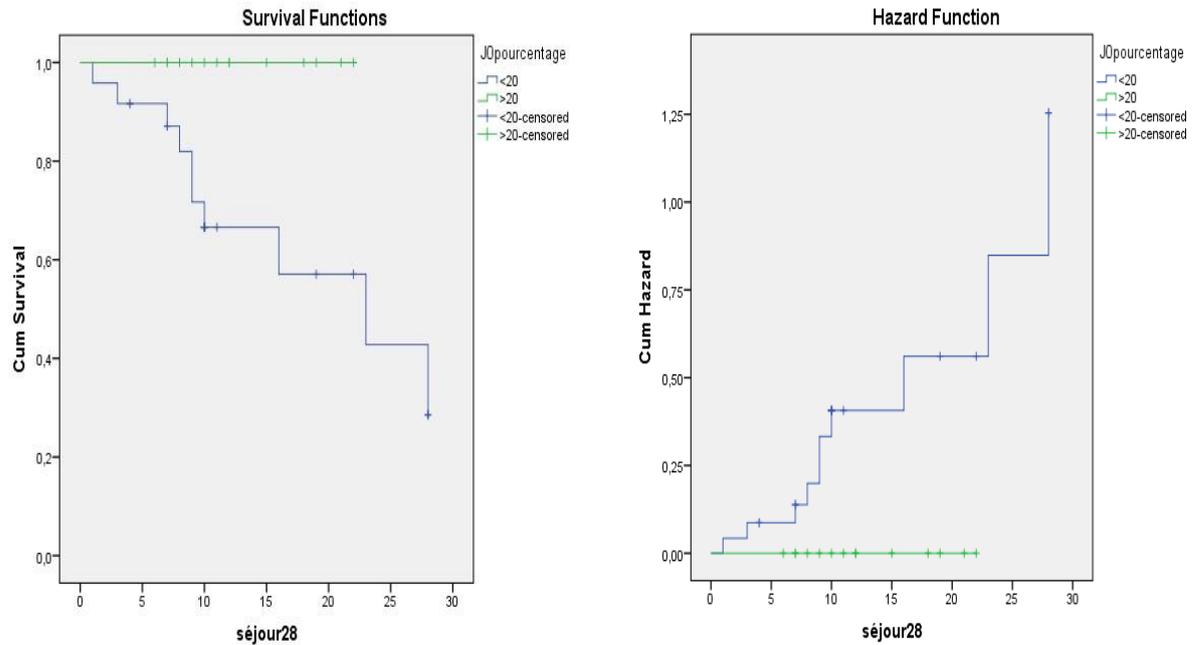


Figure 30: courbe de survie de 28 jours et Cox-régression pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 en isolement en fonction des pourcentages des lymphocytes à l'admission.

Tableau 36: l'évolution des patients covid-19 en isolement par rapport au pourcentages des lymphocytes à J0 (N=38) :

Donnés	décédés	Non décédés	Log rank (mantel-Cox) =0.025 P(Cox-régression)= 0.10 HR=1.90 IC=[0.87-4.17]
Lym <20%	10	14	
Lym >20%	0	14	

- La diminution des pourcentages des lymphocytes au-dessous de 20% augmente le HR de décès de **1.90**, avec **P=0.025**.

➤ L'évolution et la lymphopénie à TLM1 en réanimation :

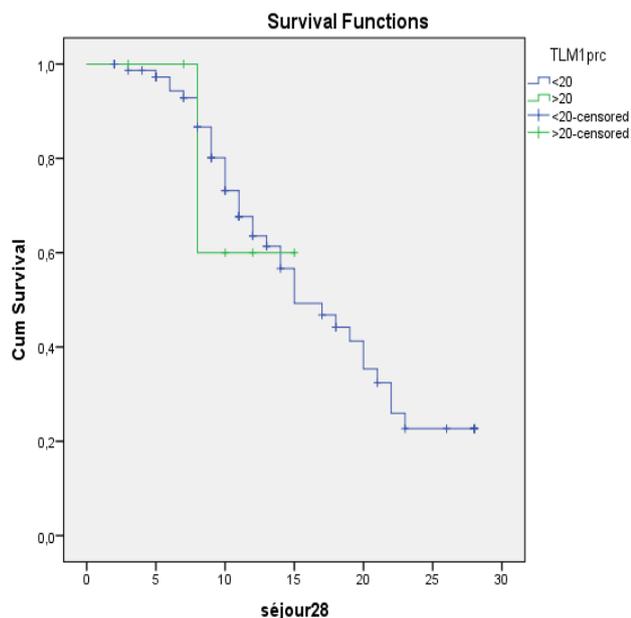


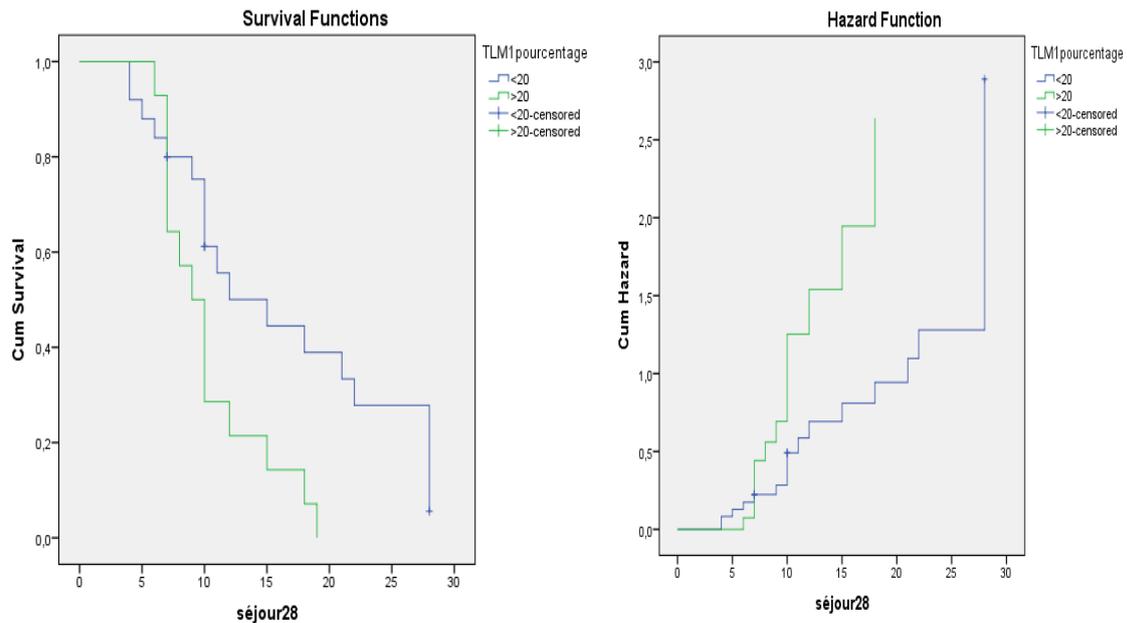
Figure 31: courbe de survie de 28 jours pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 en réanimation en fonction des pourcentages des lymphocytes à TLM1.

Tableau 37: l'évolution des patients covid-19 en réanimation par rapport au pourcentage des lymphocytes à TLM1 (N=84) :

Donnés	décédés	Non décédés	Log rank (mantel-Cox) =0.89
Lym<20%	40	37	
Lym >20%	5	2	

- Il y'a pas de relation significative entre la diminution des pourcentages des lymphocytes et la survenu de décès chez les patients covid-19.

➤ **La lymphopénie et l'évolution à TLM1 en isolement :**



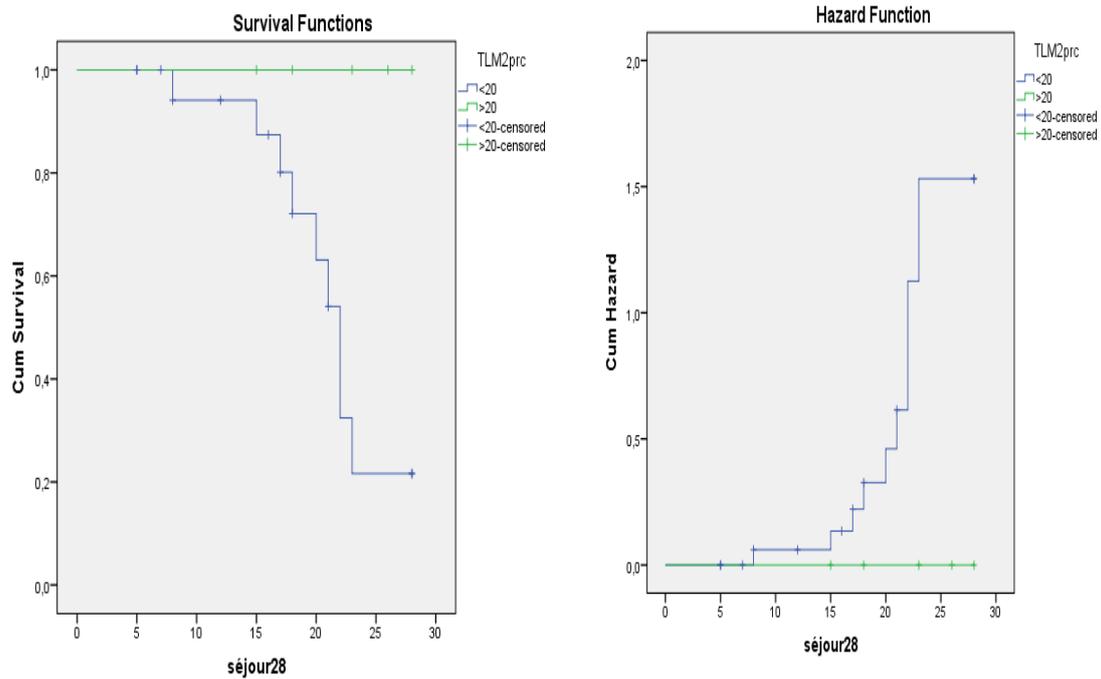
**Figure 32: courbe de survie de 28 jours et Cox-régression pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 en isolement en fonction des pourcentages des lymphocytes à TLM1.**

**Tableau 38: l'évolution des patients covid-19 en isolement par rapport au pourcentage des lymphocytes à TLM1 (N=39) :**

Donnés	décédés	Non décédés	Log rank (mantel-Cox) =0.014
Lym <20%	6	19	P (Cox-régression)=0.021
Lym >20%	0	14	HR=2.41
			IC= [1.12-5.18]

- La diminution des pourcentages des lymphocytes au-dessous de 20% augmente le HR de décès de **2.41**, avec **P=0.014**.

➤ **La lymphopénie et l'évolution à TLM2 en réanimation :**



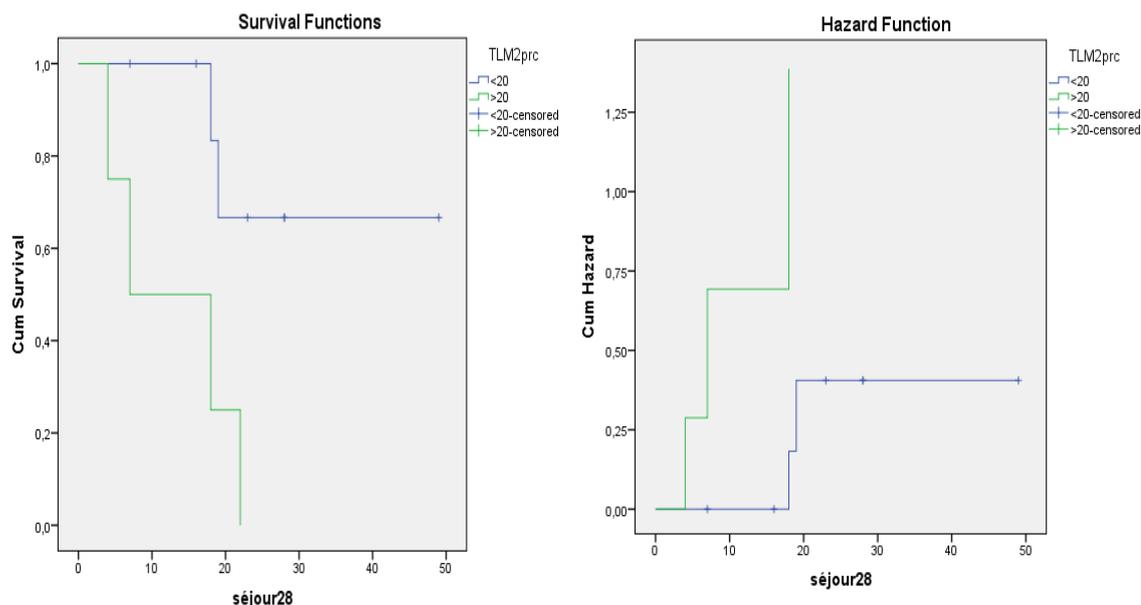
**Figure 33: courbe de survie de 28 jours et Cox-régression pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 en réanimation en fonction des pourcentages des lymphocytes à TLM2.**

**Tableau 39: l'évolution des patients covid-19 en réanimation par rapport au pourcentage des lymphocytes à TLM2 (N=25) :**

Donnés	décédés	Non décédés	Log rank (mantel-Cox) =0.035
Lym <20%	9	11	P (Cox-régression)=0.87
Lym >20%	0	5	HR=1.09
			IC=[0.37-3.20]

- La diminution des pourcentages des lymphocytes au-dessous de 20% augmente le HR de décès de **1.09**, avec **P=0.035**.

➤ **La lymphopénie et l'évolution à TLM2 en isolement**



**Figure 34: courbe de survie de 28 jours et Cox-régression pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 en isolement en fonction des pourcentages des lymphocytes à TLM2.**

**Tableau 40: l'évolution des patients covid-19 en isolement par rapport au pourcentage des lymphocytes à TLM2 ( N=12 ) :**

Donnés	décédés	Non décédés	Log rank (mantel-Cox) =0.013 P(cox regression) : 0.034 HR= 6.36 IC=[1.14-35.33]
Lym<20%	6	2	
Lym >20%	0	4	

- La diminution des pourcentages des lymphocytes au-dessous de 20% augmente le HR de décès de **6.36**, avec **P=0.013**.

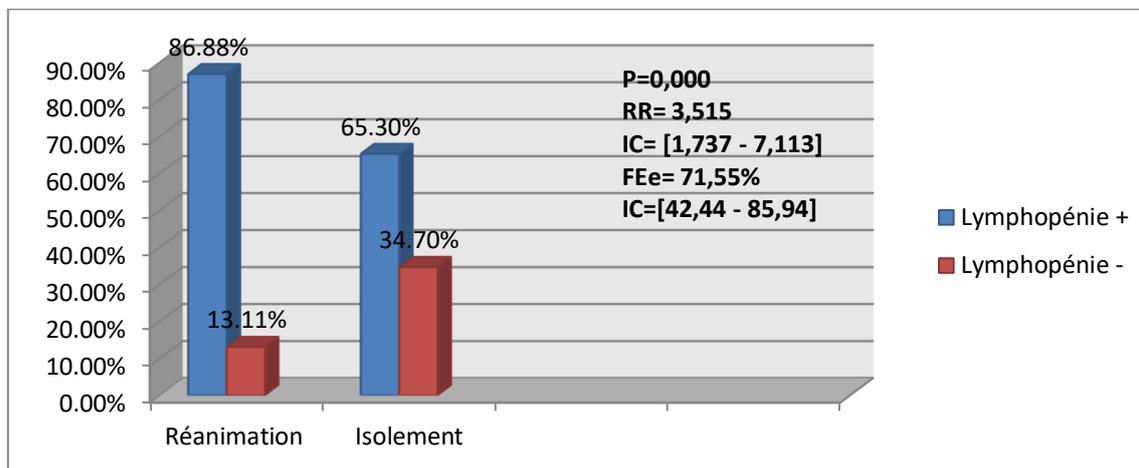
**✚ Variation des valeurs absolues des lymphocytes au cours de l'hospitalisation chez les malades covid-19 :**

➤ **La fréquence de la lymphopénie chez les patients covid-19 à J0 d'admission :**

**Tableau 41: la fréquence des patients qui ont eu une lymphopénie à l'admission (N=141) :**

Donnés	Effectifs	Pourcentage
Lymphopénie +	101	71,63 %
Lymphopénie -	40	28,36 %
Total	141	100%

- Dans notre population ; **71.63%** des patients avaient une lymphopénie à l'admission, alors que **28.36%** ne l'avaient pas.



**Figure 35: histogramme représentant la prévalence de la lymphopénie par valeur absolue à l'admission dans chaque service.**

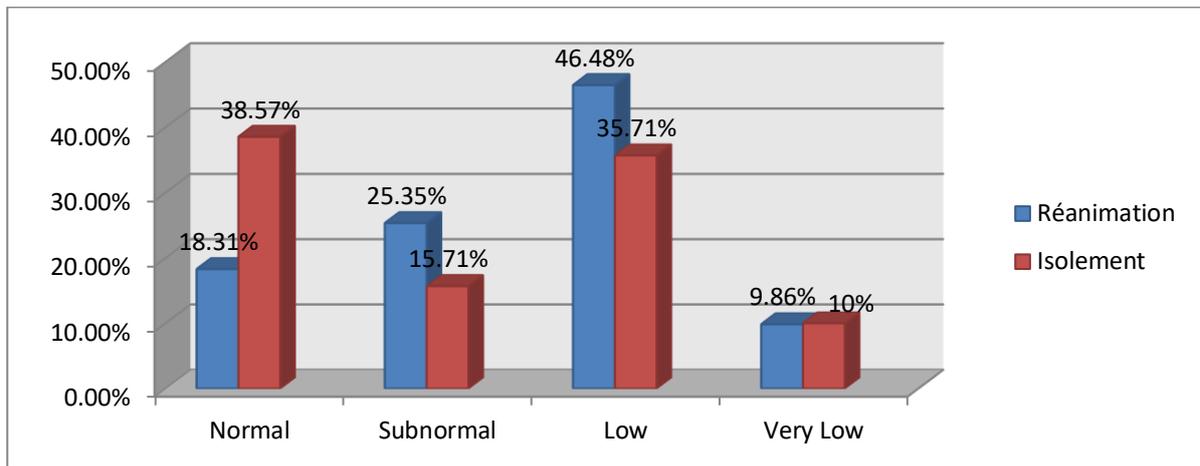
- Dans le service de réanimation, la majorité des patients avaient une lymphopénie **86,88 %** contre **13,11%** qui ne l'avaient pas ; alors qu'en isolement y'avait **65, 3%** des patients avec une lymphopénie contre **34, 7 %** des patients sans une lymphopénie.

➤ **La fréquence de la sévérité de la lymphopénie chez les patients covid-19 à J0 d'admission :**

**Tableau 42: La prévalence de la sévérité de la lymphopénie à l'admission chez les patients covid-19 (N=141) :**

Donnés	Effectifs	Pourcentage
<b>Subnormal</b>	<b>29</b>	<b>20,56 %</b>
<b>Low</b>	<b>58</b>	<b>41,13 %</b>
<b>Very Low</b>	<b>14</b>	<b>9,93 %</b>
<b>Normal</b>	<b>40</b>	<b>28,37 %</b>
<b>Total</b>	<b>141</b>	<b>100%</b>

- Dans notre population, **9,93 %** (14 patients) avaient une lymphopénie de sévérité type « **Very low** », alors que le type « **Subnormal** » était le double avec un pourcentage de **20, 56%** (29 patients), et pour le type « **Low** », il était presque quatre fois par rapport au « **Very low** » avec un pourcentage de **41,13%** (58 patients). Le reste de la population **28,37 %** (40 patients) avaient un taux normal de lymphocytes.



**Figure 36: histogramme représentant la sévérité de la lymphopénie à l'admission dans chaque service.**

- Dans notre population, les patients avec un taux normal des lymphocytes en isolement (**38,57%**) étaient le double par rapport à ceux en réanimation (**18,31%**) ;
- En Réanimation, la moitié de la population avaient une lymphopénie de type Low (**46,48%**), le quart avec une lymphopénie de type Subnormal (**25,35%**) et (**9,86 %**) de patients avec une lymphopénie de sévérité " Very Low "
- En Isolement, (**15,71 %**) de patients avaient une lymphopénie de sévérité "Subnormal ", (**35,71%**) de patients avec une lymphopénie de type " Low " contre (**10 %**) de patients avec une lymphopénie de sévérité "very low ".

➤ **L'imputabilité de la lymphopénie à J0 dans la sévérité de la maladie :**

**Tableau 43: la moyenne du taux des lymphocytes par valeur absolue à l'admission chez les patients covid-19 dans chaque service :**

Lym J0	Service				P = 0,027 Courbe de ROC : Non significative
	Réanimation		Isolement		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	1,12	0,6147	1,43	0,9713	

- À l'admission, la moyenne diminuée du taux des lymphocytes est significativement liée la sévérité de la maladie, où cette moyenne était faible chez les patients en réanimation **1,12** par rapport aux patients en isolement **1,43**, avec **P = 0.027**.

**Tableau 44: la moyenne du taux des lymphocytes à l'admission chez les patients covid-19 critique et sévère dans le service de réanimation :**

Lym J0	Sévérité en réanimation				P = 0.47
	Critique		Sévère		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	1,048	0,5292	1,152	0,6592	

- En réanimation, La numération lymphocytaire n'était pas statiquement significativement entre les patients en état critique et ceux en état sévère (**1,048 vs 1,152**) avec **P= 0,47**.

➤ L'imputabilité de la moyenne des valeurs absolues des lymphocytes à J0 sur l'évolution de la maladie covid-19 :

**En réanimation :**

**Tableau 45: l'imputabilité de la moyenne du taux des lymphocytes par valeur absolue et les niveaux de sévérité à l'admission chez les patients covid-19 en réanimation sur les décédés et les sortants (N=81) :**

Lym J0	Evolution				P = 0,04 Courbe se ROC : Non significative
	Décédés		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	1,005	0,4513	1,460	0,5459	

Donnés	Décédé	Sortant	P
Lymphopénie -	6	1	P = 0,078
Lymphopénie +	32	4	
Subnormal	8	4	P=0,43
Low	22	1	P=0,46
Very Low	2	1	P=0,6

- A J0 d'admission, la moyenne du taux des lymphocytes chez les décédés était **1,005** et **1,460** chez les sortants ; dont la différence est statistiquement significative avec un **P=0,04**.
- Chez les patients avec une lymphopénie, la différence entre ces niveaux de sévérité reste non significative chez les décédés et sortants.

**Tableau 46: l'imputabilité de la moyenne du taux des lymphocytes par valeur absolue et les niveaux de sévérité à l'admission chez les patients covid-19 en réanimation sur les transférés en isolement et les sortants (N=61) :**

Lym J0	Evolution				P = 0,111
	Transférés en Isol		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	1,104	0,6883	1,560	0,4827	

Donnés	Transféré en Isolement	Sortant	P
Lymphopénie -	6	1	P = 0,99
Lymphopénie +	22	4	
Subnormal	6	4	P= 0,32
Low	11	1	P=0,73
Very Low	5	1	P=0,92

- A l'admission, la moyenne du taux des lymphocytes chez les transférés en isolement était **1,104** et **1,560** chez les sortants ; dont la différence n'est pas statistiquement significative avec un **P=0,111**.
- La présence d'une lymphopénie n'est pas liée au mauvais pronostic, dont la différence n'est pas significative avec **P=0,99**

- Chez les patients avec une lymphopénie, la différence entre ces niveaux de sévérité reste non significative.

**En Isolement :**

**Tableau 47: l'imputabilité de la moyenne du taux des lymphocytes par valeur absolue et les niveaux de sévérité à l'admission chez les patients covid-19 en isolement sur les décédés et les sortants (N=121) :**

Lym J0	Evolution				P = 0,000 Courbe de ROC : P= 0,001 Cut-off : 0,95 × 109/L sensibilité : 87% spécificité : 74 %
	Décédés		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	0,650	0,3162	1,630	1,0236	

Donnés	Décédé	Sortant	P
Lymphopénie +	8	24	P = 0,027 RR = 8,67 IC= [1,008 _ 74,51] FEe =88,46 % IC= [0,79 _ 98,60]
Lymphopénie -	1	26	
Normal	1	26	
Subnormal	1	8	P= 0,50
Low	7	15	P=0,011 RR = 12,13 IC= [1,359 _ 108,3] FEe = 91,76% IC= [26,4 _ 99,08]
Very Low	3	1	
			P=0,003 RR = 78 IC= [3, 81 _ 1596] Fe =98,72 % IC= [73,77 _ 99,94]

- A l'admission, la moyenne du taux des lymphocytes chez les décédés était **0,65** et **1,63** chez les sortants ; dont la différence est statistiquement significative avec un **P=0,000** et un cutoff de **0,95 × 109/L**.
- La présence d'une lymphopénie est liée à la mortalité, dont la différence est significative entre ceux **avec** et **sans** une lymphopénie avec **P=0,027**, **RR= 8,67** et **FEe =88,46%**
- Chez les patients avec une lymphopénie, la différence entre ces niveaux de sévérité est aussi significative chez les patients décédés et sortants ; le taux de mortalité était significativement plus élevé dans le groupe avec une lymphopénie de sévérité de type "**low**" and "**very low**" avec **P = 0,011**, **RR= 12,13** et **FEe = 91,76%** et **P=0,003**, **RR = 78** et **FEe = 98,72%** respectivement.

**Tableau 48: l'imputabilité du taux des lymphocytes par valeur absolue à l'admission chez les patients covid-19 en isolement sur les transférés en réanimation et les sortants (N=124) :**

Lym J0	Evolution				<b>P = 0,000.</b> <b>Courbe de ROC :</b> <b>P= 0,002</b> <b>Cut-off = 0,95 × 109/L</b> <b>Sensibilité : 75%</b> <b>spécificité : 74 %</b>
	Transférés en Réa		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>0,875</b>	<b>0,4555</b>	<b>1,630</b>	<b>1,0236</b>	

Donnés	Transféré en Réanimation	Sortant	P
<b>Lymphopénie +</b>	<b>11</b>	<b>24</b>	<b>P =0,005</b> <b>RR = 11,92</b> <b>IC= [1,43 _ 99,36 ]</b> <b>FEE =91,61 %</b> <b>IC= [30,03 _ 98,99]</b>
<b>Lymphopénie -</b>	<b>1</b>	<b>26</b>	
<b>Normal</b>	<b>1</b>	<b>26</b>	
<b>Subnormal</b>	<b>2</b>	<b>8</b>	<b>P= 0,093</b>
<b>Low</b>	<b>6</b>	<b>15</b>	<b>P=0,023</b> <b>RR = 10,4</b> <b>IC= [ 1,14 _ 94,82 ]</b> <b>FEE =90,38 %</b> <b>IC= [12,33 _ 98,95]</b>
<b>Very Low</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	
			<b>P=0,003</b> <b>RR = 78</b> <b>IC= [3,81 _ 1596 ]</b> <b>FEE =98,72 %</b> <b>IC= [73,77 _ 99,94]</b>

- A l'admission, la moyenne du taux des lymphocytes chez les transférés en réanimation était **0,875** et **1,63** chez les sortants en isolement ; dont la différence est statistiquement significative avec un **P=0,000** et un cut off de **0,95 × 109/L**.
- La présence d'une lymphopénie est significativement liée au mauvais pronostic en Isolement, dont la différence est significative entre ceux avec et sans une lymphopénie avec **P=0,005**, **RR= 11,92** et **FEE = 91,61 %**.
- Chez les patients avec une lymphopénie, la différence entre ces niveaux de sévérité est aussi significative chez les patients transférés en réanimation et les sortants ; une lymphopénie de sévérité de type "low "et " very low " est significativement liée au mauvais pronostic avec un **P=0,023**, **RR =10,4**, **FEE = 90,38%** et **P= 0,003**, **RR= 78** , **FEE =98,72%** respectivement.

➤ La fréquence de la lymphopénie chez les patients covid-19 à J4 d'admission :

Tableau 49: la fréquence des patients qui ont eu une lymphopénie à J4 d'admission (N=110) :

Donnés	Effectifs	Pourcentage
Lymphopénie +	85	77,27 %
Lymphopénie -	25	22,73 %
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100%</b>

- À J4 d'admission, on a constaté que **77,27 % (85)** des patients présentaient une lymphopénie à ce jour, alors que le reste de la population **22,73 % (25)** des patients avaient un taux normal des lymphocytes.

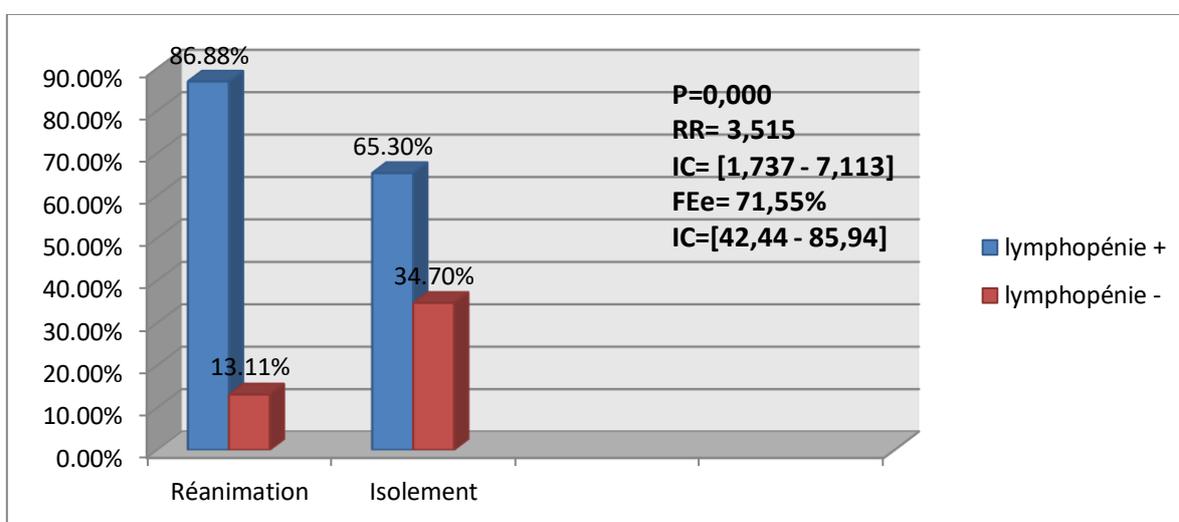


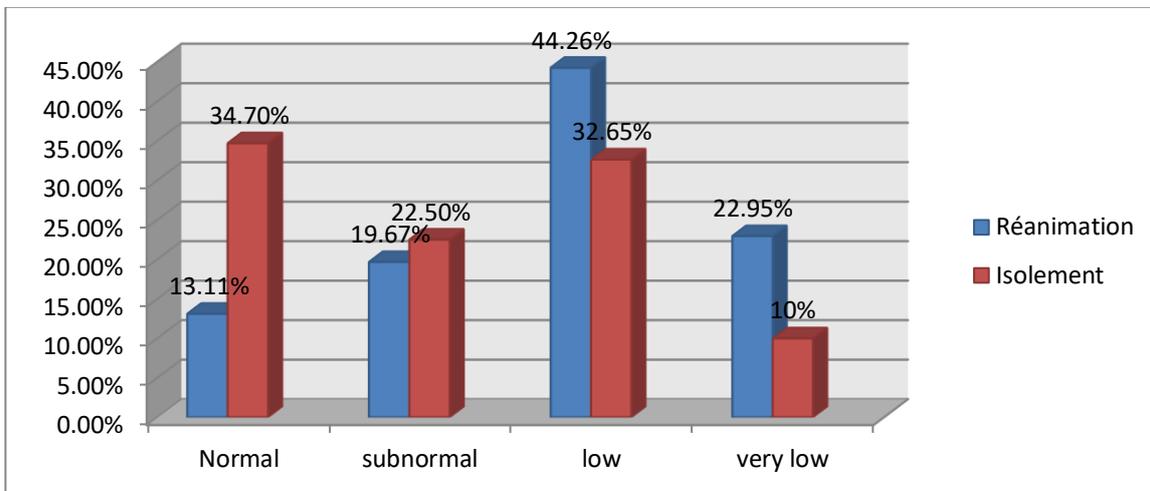
Figure 37: histogramme représentant la prévalence de la lymphopénie à J4 d'admission chez les patients covid-19 dans chaque service.

- Dans le service de réanimation, la majorité des patients avaient une lymphopénie (**86,88 %**) contre (**13,11 %**) qui ne l'avaient pas ; alors qu'en isolement, y'avait **65,3%** des patients avec une lymphopénie contre **34,70 %** des patients sans une lymphopénie avec **un p=0,000, RR=3,515 et FEe = 71,55 %**

Tableau 50: la répartition de la sévérité de la lymphopénie à J4 de l'admission (N=110) :

Donnés	Effectifs	Pourcentage
Subnormal	23	20,91%
Low	43	39,1%
Very Low	19	17,27%
Normal	25	22,72%
<b>Total</b>	<b>110</b>	<b>100%</b>

- Dans notre population, **17,27 %** (19) de patients avaient une lymphopénie de sévérité de type « **Very low** », le type « **Low** » était presque le double par rapport au « **Subnormal** » avec un pourcentage de **39,1%** (43) des patients, le reste de la population **22,72 %** (25 patients) avaient un taux normal des lymphocytes.



**Figure 38: histogramme représentant la sévérité de la lymphopénie à J4 d'admission dans chaque service.**

- À J4 d'admission, on observe une détérioration chez les patients en isolement et en réanimation où le taux normal des lymphocytes est diminuée par rapport à J0 (13,11 % en isolement et 34,70%).
- En Réanimation, en plus que la moitié de la population avaient toujours une lymphopénie de type " **Low** "(**44,26%**); une augmentation du pourcentage observée chez les patients avec une lymphopénie de type " **Very low** " (**22,95 %**) s'accompagne à une diminution chez ceux avec une lymphopénie de type subnormal (**19,67%**).
- En Isolement, une augmentation du pourcentage touche les patients avec une lymphopénie de sévérité "**Subnormal** ", et les deux autres types " **Low** " et " **Very Low** " restaient au même pourcentage qu'à J0.

➤ **L'imputabilité de la lymphopénie à J4 dans la sévérité de la maladie :**

**Tableau 51: la moyenne des valeurs absolues des lymphocytes à J4 d'admission chez les patients covid-19 dans chaque service :**

LYM J4	Service				<b>P = 0,004</b> <b>Courbe de ROC :</b> <b>P= 0,015</b> <b>Cut-off : 0,95 × 109/L</b> <b>sensibilité : 60%</b> <b>spécificité : 62%</b>
	Réanimation		Isolement		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>0,944</b>	<b>0,5143</b>	<b>1,364</b>	<b>0,8576</b>	

- À J4 d'admission, la moyenne basse du taux des lymphocytes est significativement liée la sévérité de la maladie, où cette moyenne était faible chez les patients en réanimation **0,944** par rapport aux patients en isolement **1,364**, avec **P = 0.004** et un cut-off de **0,95 ×109/L**.

**Tableau 52: la moyenne du taux des lymphocytes par valeur absolue à J4 d'admission chez les patients covid-19 critique et sévère en réanimation :**

Lym J4	Sévérité en réanimation				<b>P = 0.030</b> <b>Courbe de ROC :</b> <b>P=0,012</b> <b>Cut-off : 0,95 ×109/L</b> <b>Sensibilité :75%</b> <b>spécificité : 55 %</b>
	Critique		Sévère		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>0,765</b>	<b>0,3689</b>	<b>1,032</b>	<b>0,5552</b>	

- En réanimation, la moyenne basse de taux des lymphocytes est significativement liée à la sévérité de la maladie covid-19. La numération lymphocytaire était significativement plus faible chez les patients en état critique par rapport à ceux en état sévère (**0,765 vs 1,032**) avec **P= 0,03** et un cut-off de **0,95 ×109/L**.

➤ **L'imputabilité de la moyenne des valeurs absolues des lymphocytes à J4 sur l'évolution de la maladie covid-19 :**

**En réanimation :**

**Tableau 53: l'imputabilité de la moyenne du taux lymphocytes par valeurs absolue et les niveaux de sévérité à J4 d'admission chez les patients covid-19 en réanimation sur les décédés et les sortants (N=79) :**

Lym J4	Evolution				<b>P = 0.000</b> <b>Courbe de ROC :</b> <b>P=0,012</b> <b>Cut-off : 1,05×109/L</b> <b>Sensibilité :78%</b> <b>Spécificité : 62 %</b>
	Décédés		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>0,821</b>	<b>0,3640</b>	<b>1,640</b>	<b>0,8989</b>	

Donnés	Décédé	Sortant	P
Lymphopénie -	2	2	<b>P = 0,03</b> <b>RR = 11,67</b> <b>IC= [1,185 _ 114,9 ]</b> <b>Fe =91,43%</b> <b>IC= [15,6 _ 99,13]</b>
Lymphopénie +	35	3	
Subnormal	6	1	<b>P=0,03</b> <b>RR = 19</b> <b>IC= [1,146 _ 314,9 ]</b> <b>FEE =94,74 %</b> <b>IC= [12,77 _ 99,68]</b>
Low	19	1	
Very Low	9	1	

- A J4 d'admission, la moyenne du taux des lymphocytes chez les décédés était **0,821** et **1,640** chez les sortants ; dont la différence n'est pas statistiquement significative avec un **P=0,000** et un cut off de **1,05×109/L**.

- La présence d'une lymphopénie est liée à la mortalité, dont la différence est significative entre ceux **avec** et **sans** une lymphopénie avec un **P=0,03**, **RR= 11,67** et **FEE =91,43%**.
- Chez les patients avec une lymphopénie, la différence entre ces niveaux de sévérité est aussi significative entre les décédés et les sortants ; une lymphopénie de sévérité de type "**low** " est significativement liée à la mortalité avec un **P=0,03**, **RR= 19** et **FEE = 94,74%**.

**Tableau 54: l'imputabilité de la moyenne du taux des lymphocytes par valeur absolue et les niveaux de sévérité à J4 d'admission chez les patients covid-19 en réanimation sur les transférés en isolement et les sortants (N=42) :**

Lym J4	Evolution				P = 0.054
	Transférés en Isol		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>0,956</b>	<b>0,4314</b>	<b>1,540</b>	<b>0,9450</b>	

Donnés	Transférés en Isolement	Sortant	P
Lymphopénie -	2	2	<b>P = 0,21</b>
Lymphopénie +	16	3	
Subnormal	5	1	<b>P= 0,37</b>
Low	7	1	<b>P=0, 25</b>
Very Low	4	1	<b>P=0,45</b>

- A J4 d'admission, la moyenne du taux des lymphocytes chez les transférés en isolement était **0,956** et **1,540** chez les sortants en réanimation ; dont la différence n'est pas statistiquement significative avec un **P=0,540**.
- La présence d'une lymphopénie n'est pas liée au mauvais pronostic, dont la différence n'est pas significative entre ceux **avec** et **sans** une lymphopénie avec **P=0,21**.
- Chez les patients avec une lymphopénie, la différence entre ces niveaux de sévérité reste non significative.

**En Isolement :**

**Tableau 55: l'imputabilité de la moyenne de taux des lymphocytes par valeur absolue et les niveaux de sévérité à J4 d'admission chez les patients covid-19 en isolement sur les décédés et les sortants (N=71) :**

Lym J4	Evolution				P = 0.048 Courbe de ROC : P= 0,029 Cut-off : 0,75 × 109/L Sensibilité : 67% Spécificité : 75 %
	Décédés		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	<b>0,500</b>	<b>0,4761</b>	<b>1,513</b>	<b>0,8585</b>	

Donnés	Décédé	Sortant	P
Lymphopénie -	1	17	P = 0,36
Lymphopénie +	4	22	
Subnormal	1	10	P= 0,76
Low	2	9	P=0,36
Very Low	2	3	P=0,05

- A J4 d'admission, la moyenne du taux des lymphocytes chez les décédés était **0,500** et **1,513** chez les sortants en isolement ; dont la différence est statistiquement significative avec un **P=0,048** et un cutoff de **0,75 × 109/L**.
- La présence d'une lymphopénie n'est pas liée à la mortalité en Isolement, dont la différence n'est pas significative entre ceux **avec** et **sans** une lymphopénie avec **P=0,36**.
- Chez les patients avec une lymphopénie, la différence entre ces niveaux de sévérité n'est pas significative chez les patients décédés et sortants.

**Tableau 56: l'imputabilité de la moyenne du taux des lymphocytes par valeur absolue et les niveaux de sévérité à J4 d'admission chez les patients covid-19 en isolement sur les transférés en réanimation et les sortants (N=77) :**

Lym J4	Evolution				P = 0,000 Courbe de ROC : P= 0,015 Cut-off : 0,85 × 109/L sensibilité : 85% spécificité : 77 %
	Transférés en Réa		Sortants		
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
	0,729	0,2138	1,513	0,8585	

Donnés	Transférés en Réanimation	Sortant	P
Lymphopénie -	1	17	P = 0,21
Lymphopénie +	7	22	
Subnormal	1	10	P= 0,75
Low	6	9	P=0,024
			RR = 11,33 IC= [1,176 _ 109,2 ] FEe =91,18 % IC= [14,95 _ 90,08]
Very Low	1	3	P=0,36

- A J4 d'admission, la moyenne du taux des lymphocytes chez les transférés en réanimation était **0,729** et **1,513** chez les sortants ; dont la différence est statistiquement significative avec un **P=0,000** et un cutoff de **0,85 × 109/L**.
- La présence d'une lymphopénie n'est pas significativement liée au mauvais pronostic en Isolement, dont la différence n'est pas significative entre ceux **avec** et **sans** une lymphopénie avec **P=0,21**.

- Chez les patients avec une lymphopénie, la différence entre ces niveaux de sévérité est aussi significative chez les patients transférés en réanimation et les sortants ; une lymphopénie de sévérité de type "low " est significativement liée au mauvais pronostic avec un **P=0,024**, **RR=11,33** et **FEE = 91,18%**.

**✚ La cinétique de taux des lymphocytes en fonction de l'évolution de la maladie :**

**En réanimation :**

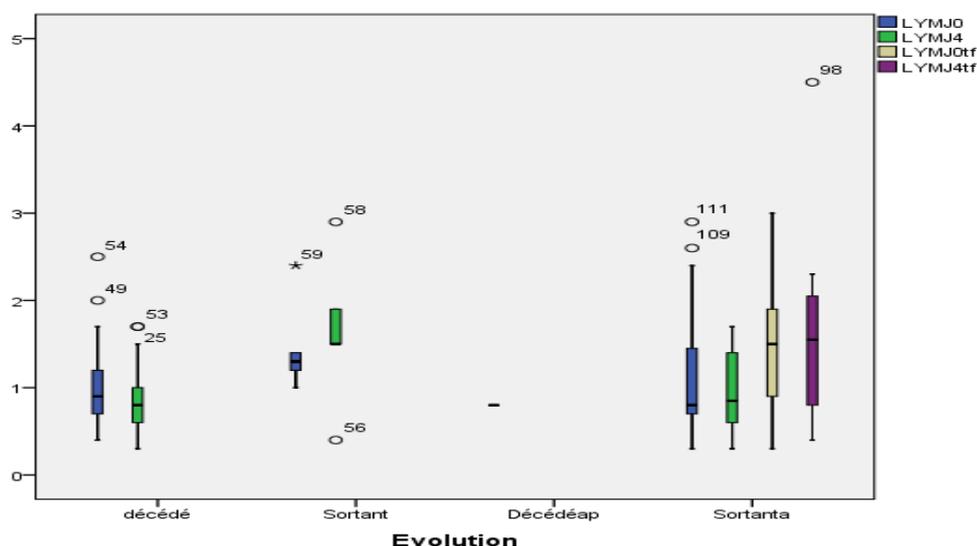
**Tableau 57: la cinétique des valeurs absolues des lymphocytes en fonction de l'évolution chez les patients covid-19 en réanimation :**

	Décédés			Sortants			Sortants après transfert		
	Moyenne	Ecart Type	P	Moyenne	Ecart Type	P	Moyenne	Ecart Type	P
LYM J0	1,005	0,451	P1= 0,04	1,460	0,545	P1=0,072	1,115	0,6987	P1=0,231
LYM J4	0,821	0,364		1,640	0,898		0,956	0,4314	
LYM J0TF							1,448	0,8091	P2=0,656
LYM J4TF							1,608	1,1164	P3=0,028

P1 : entre LYM J0 et LYM J4

P2 : entre LYM J0 TF et LYM J4 TF

P3 : entre LYM J4 et LYM J0 TF



- ✓ En réanimation, nous avons observés une moyenne diminuée du taux des lymphocytes qui était au-dessous de  $1 \times 10^9/L$  chez les décédés, par rapport aux sortants où elle était  $\geq 1,5 \times 10^9/L$ . Cette moyenne continuait à se diminuer chez les décédés à J4 d'admission, par contre, celle des sortants a subi un léger accroissement.
- ✓ Chez les patients sortants après avoir leur transfert en isolement, la moyenne du taux des lymphocytes a eu également une augmentation significative, cette augmentation était

lente par rapport à celle des sortants de la réanimation, car elle passait par une diminution à J4 avant le transfert, ensuite une ré-augmentation.

### En isolement :

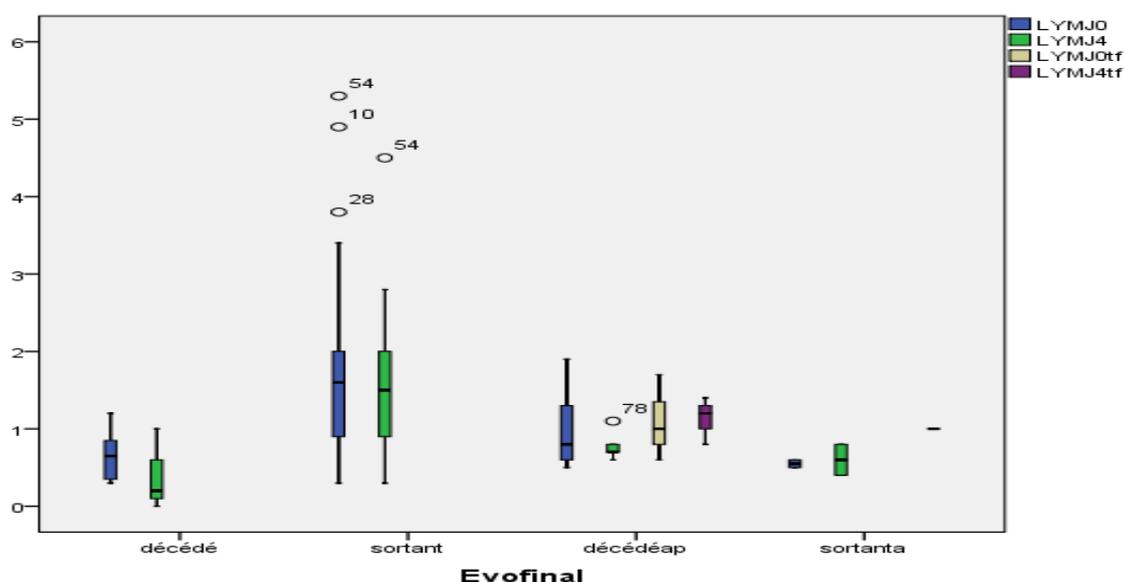
**Tableau 58: la cinétique des valeurs absolues des lymphocytes en fonction de l'évolution chez les patients covid-19 en isolement :**

	Décédés			Sortants			Décédés après transfert		
	Moyenne	Ecart Type	P	Moyenne	Ecart Type	P	Moyenne	Ecart Type	P
<b>LYM J0</b>	0,650	0,3162	<b>P1=0,369</b>	1,630	1,0236	<b>P1=0,582</b>	0,962	0,5344	<b>P1=0,890</b>
<b>LYM J4</b>	0,400	0,5292		1,550	0,8283		0,780	0,1924	
<b>LYM J0 TF</b>							0,900	0,6870	<b>P2=0,156</b>
<b>LYM J4 TF</b>							1,300	1,1414	<b>P3=0,184</b>

**P1 :** entre LYM J0 et LYM J4

**P2 :** entre LYM J0 TF et LYM J4 TF

**P3 :** entre LYM J4 et LYM J0 TF



- ✓ En isolement, une différence remarquable de la moyenne du taux des lymphocytes était observée entre les patients décédés et sortants, où cette moyenne était au-dessous de  $1 \times 10^9/L$  chez les décédés,  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  chez les sortants. Cette moyenne continuait à se diminuer chez les décédés à J4 d'admission, par contre, celle des sortants a subi un léger accroissement
- ✓ Chez les patients décédés après avoir leur transfert en réanimation, la moyenne du taux des lymphocytes subit une diminution avant le transfert, ensuite une légère augmentation était observée après le transfert mais qui restait toujours  $< 1,5 \times 10^9/L$ .

✚ Etude de la mortalité dans 28 jours chez les malades covid-19 présentant avec une lymphopénie :

➤ La lymphopénie et l'évolution à J0 en réanimation :

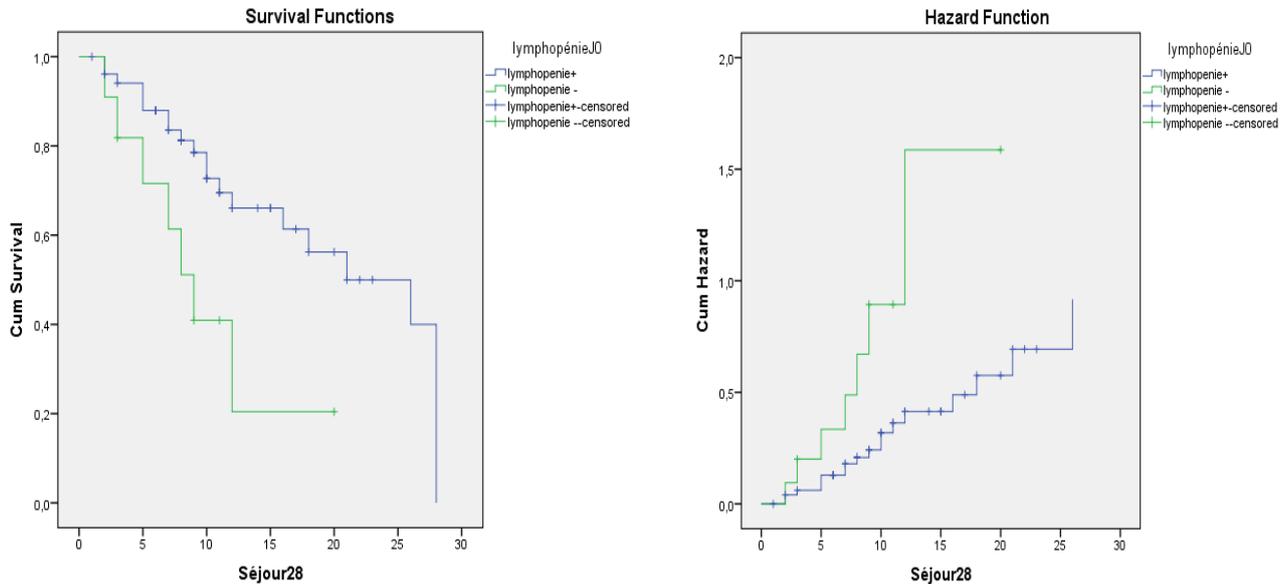


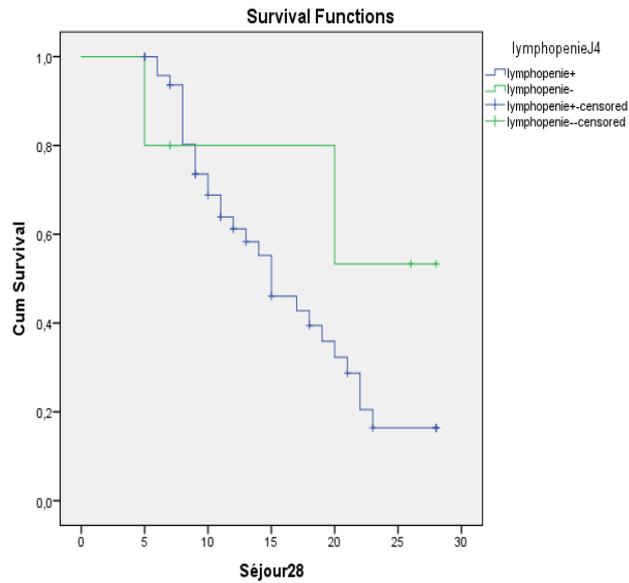
Figure 39: courbe de survie de 28 jours et Cox-régression pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 en réanimation en fonction des valeurs absolues des lymphocytes à l'admission.

Tableau 59: l'évolution chez les patients covid-19 en réanimation par rapport au taux des lymphocytes à l'admission (N=63) :

Donnés	décédés	Non décédés	Log Rank (mantel-Cox) = 0,016 P (Cox-régression) = 0,024 HR= 2,817 IC= [1,150- 6,902]
Lymphopénie +	30	22	
Lymphopénie -	4	7	

- La diminution du taux des lymphocytes au-dessous de  $< 1.5 \times 10^9/L$  réduit le HR de la sortie de 2,817, avec  $P=0.016$ .

➤ **La lymphopénie et l'évolution à J4 en réanimation :**



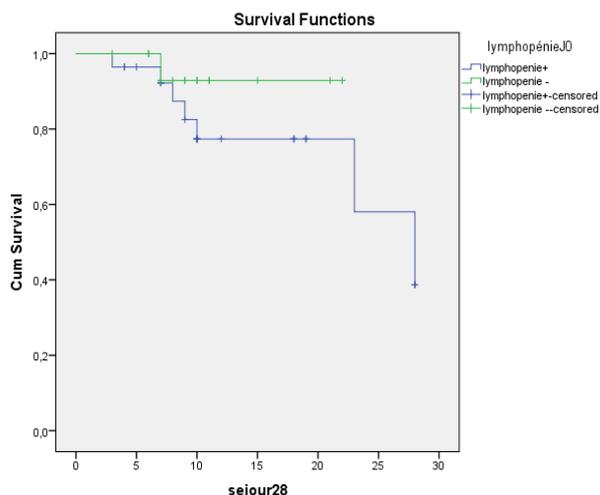
**Figure 40: courbe de survie de 28 jours pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 à J4 d'admission en réanimation en fonction des valeurs absolues des lymphocytes.**

**Tableau 60 : l'évolution chez les patients covid-19 en réanimation par rapport au taux des lymphocytes à l'admission (N=55) :**

Donnés	Décédés	Non décédés	Log Rank (mantel-Cox) = = 0,249
Lymphopénie +	30	20	
Lymphopénie -	2	3	

- Il y'a pas de relation significative entre la diminution du taux des lymphocytes et la survenu de décès chez les patients covid-19 à J4 en réanimation.

➤ **La lymphopénie et l'évolution à J0 en isolement :**



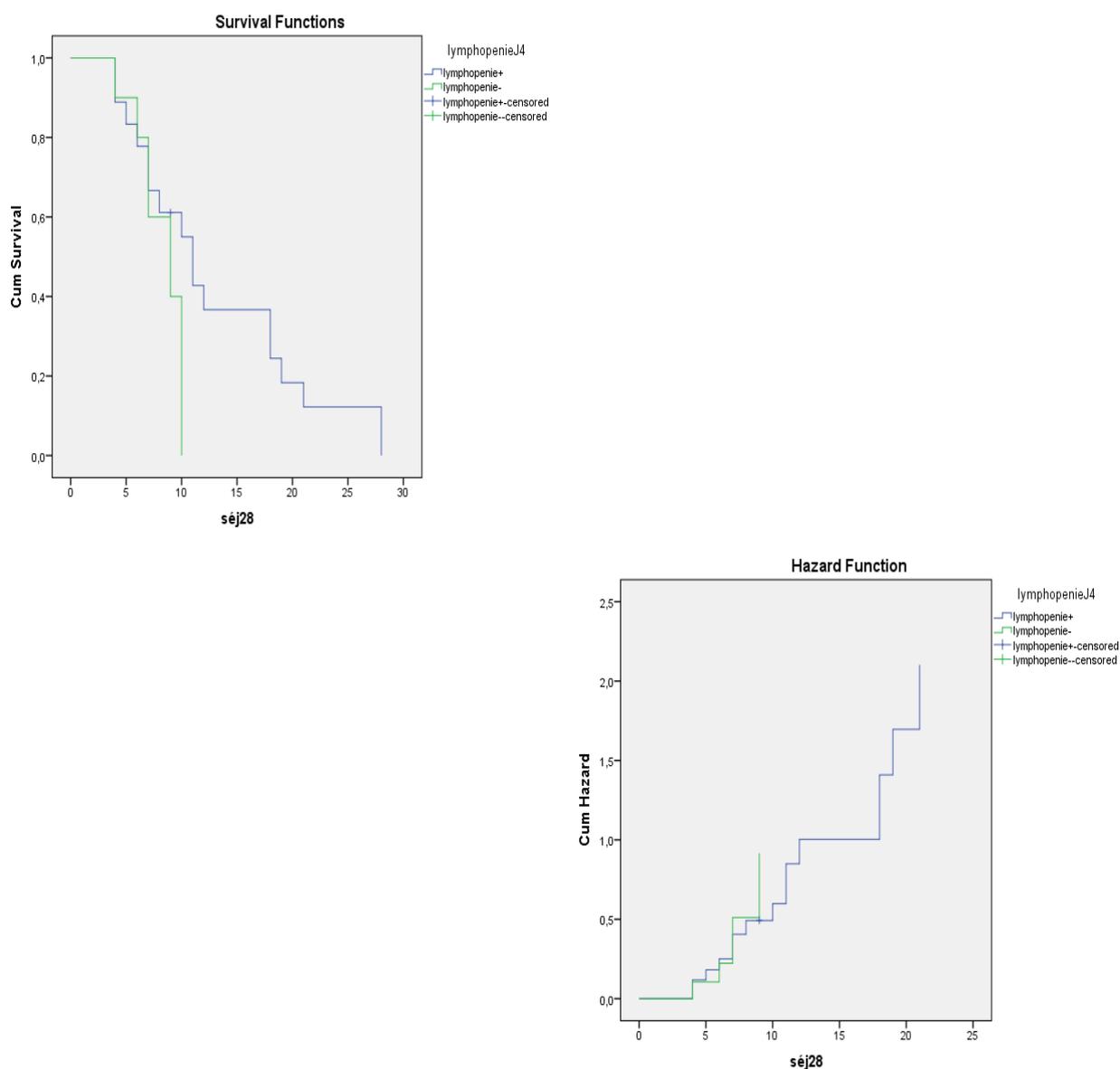
**Figure 41: courbe de survie de 28 jours pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 à J0 d'admission en isolement en fonction des valeurs absolues des lymphocytes.**

**Tableau 60 : l'évolution chez les patients covid-19 en réanimation par rapport au taux des lymphocytes à l'admission (N=46) :**

Donnés	Décédés	Non décédés	Log Rank (mantel-Cox) =0,615
Lymphopénie +	5	23	
Lymphopénie -	1	17	

- Il y'a pas de relation significative entre la diminution du taux des lymphocytes et la survenu de décès chez les patients covid-19 à J0 en isolement.

➤ **La lymphopénie et l'évolution à J4 en isolement :**



**Figure 42: courbe de survie de 28 jours et Cox-régression pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 en isolement en fonction des valeurs absolues des lymphocytes à J4 d'admission.**

**Tableau 60: l'évolution des patients covid-19 en isolement par rapport au taux des lymphocytes à J4 d'admission (N=29) :**

Donnés	Décédés	Non décédés	Log Rank (mantel-Cox) = 0,007 P (Cox-régression) = 0,06 HR= 3.396 IC= [1.228 – 9.393]
Lymphopénie +	2	16	
Lymphopénie -	1	10	

- La diminution du taux des lymphocytes au-dessous de  $< 1.5 \times 10^9/L$  réduit le HR de la sortie de **0.408**, avec **P=0.06**.

➤ L'évolution et la sévérité de la lymphopénie à J0 en Réanimation :

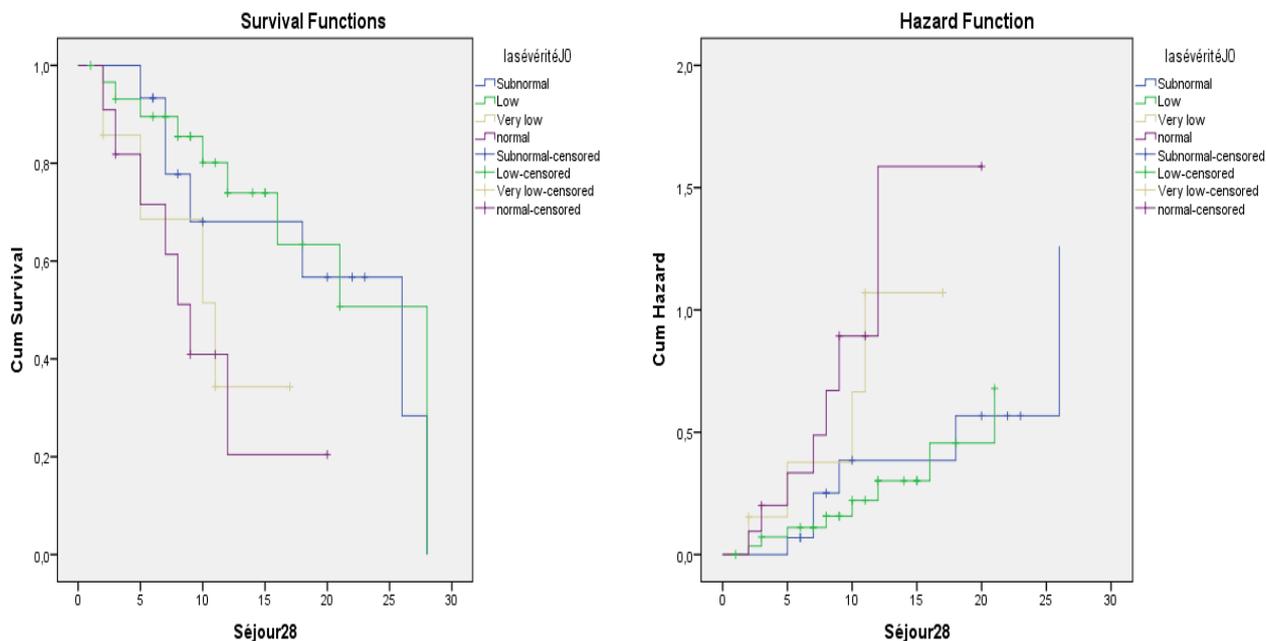


Figure 43: courbe de survie de 28 jours et Cox-régression pour prédire la mortalité chez les patients covid-19 en isolement en fonction des valeurs absolues des lymphocytes à l'admission.

Tableau 61: l'évolution des patients covid-19 en réanimation par rapport au taux des lymphocytes à J0 (N=63) :

Donnés	Décédés	Non décédés	
Normal	4	7	
Subnormal	8	7	
Low	19	11	Log Rank (mantel-Cox) = 0,029 P (Cox-régression) = 0,012 HR= 2.505 IC= [1.693 - 9,057]
Very Low	3	4	

- Une lymphopénie de type « Low » ( $0.5 \times 10^3 \text{ cells}/\mu\text{L} \leq \text{lymphocytes} < 1 \times 10^3 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ) réduit le HR de la sortie de **2,505**, avec **P=0.012**.

✚ Etude de l'influence de VS, CRP et SIRS sur l'apparition de la lymphopénie :

❖ Par pourcentage des lymphocytes :

➤ L'influence de VS sur l'apparition de la lymphopénie :

**Tableau 62: la moyenne de VS en fonction des pourcentages des lymphocytes à l'admission :**

Donnés	Lym<20%		Lym>20%		P= 0.023
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
VS	80.80	33.71	43.71	30.46	

- A l'admission, la moyenne de VS était significativement plus élevée (**80.80**) chez les patients ayant des pourcentages des lymphocytes <20% par rapport à ceux qui ont des pourcentages >20% (**43.71**) avec **p= 0.023**.

**Tableau 63: la moyenne de VS en fonction des pourcentages des lymphocytes à TLM1 :**

Donnés	Lym<20%		Lym>20%		P= 0.77
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
VS	75.75	38.99	64.00		

- A TLM1, la moyenne de VS n'était pas significativement différente entre les patients ayant des pourcentages des lymphocytes <20% (**75.75**) et ceux qui ont des pourcentages >20% (**64.00**) avec **p= 0.77**.

➤ L'influence de CRP sur l'apparition de la lymphopénie :

**Tableau 64: la présence d'une CRP positive ou négative en fonction des pourcentages des lymphocytes à l'admission (N=35) :**

Donnés	Lym<20%	Lym>20%	P= 0.19 RR=3.33 FEe=70%
CRP +	20	8	
CRP -	3	4	

- A l'admission, la présence ou non d'une CRP+ n'est pas significativement liée à la diminution de pourcentage des lymphocytes, où on constate que parmi les patients ayant des lymphocytes <20%, 20 avaient CRP+ et 3 avaient CRP-, alors que parmi ceux ayant des lymphocytes >20%, 8 avaient CRP+ et 4 avaient CRP-.

**Tableau 65: la présence d'une CRP positive ou négative en fonction des pourcentages des lymphocytes à TLM1 (N=26) :**

Donnés	Lym%		P= 0.57 RR=2.37 FEe=57.89%
	<20%	>20%	
CRP +	19	4	
CRP -	2	1	

- A TLM1, la présence ou non d'une CRP+ n'est pas significativement liée au diminution de pourcentage des lymphocytes, où on constate que parmi les patients ayant des lymphocytes <20%, 19 avaient CRP+ et 2 avaient CRP-, alors que parmi ceux ayant des lymphocytes >20%, 4 avaient CRP+ et 1 avaient CRP-.

➤ **L'influence de SIRS sur l'apparition de la lymphopénie :**

**Tableau 66: la moyenne des pourcentages des lymphocytes à J0 en fonction de SIRS positive ou négative :**

Donnés	Lym% à J0		P= 0.004 Courbe de ROC : P= 0.00 Cut-off : 12.15% Sensibilité : 68% Spécificité : 61%
	Moyenne	Ecart type	
SIRS+	10.13	6.91	
SIRS-	21.85	15.37	

- A l'admission, la moyenne des pourcentages des lymphocytes était significativement plus bas chez les patients présentent un SIRS+ (**10.13**), par rapport à ceux qui ont un SIRS- (**21.85**), avec **p=0.004**.

**Tableau 67: la moyenne des pourcentages des lymphocytes à TLM1 en fonction de SIRS positive ou négative :**

Donnés	Lym% à TLM1		P= 0.02
	Moyenne	Ecart type	
SIRS+	10.17	7.43	
SIRS-	20.22	11.55	

- A TLM1, la moyenne des pourcentages des lymphocytes était significativement plus bas chez les patients présentent un SIRS+ (**10.17**), par rapport à ceux qui ont un SIRS- (**20.22**), avec **p=0.02**.

❖ Par valeur absolue des lymphocytes :

➤ L'influence de VS sur l'apparition de la lymphopénie :

**Tableau 68: la moyenne de VS en fonction des valeurs absolues des lymphocytes à l'admission :**

Donnés	Lymphopénie +		Lymphopénie -		P= 0.28
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
VS	70,82	31.14	50.38	43,82	

- A J0 d'admission, la moyenne de VS était élevée **70.82** chez les patients avec une lymphopénie par rapport à ceux n'ayant pas une lymphopénie **50.38** avec **p= 0.28**.

**Tableau 69: la moyenne de VS en fonction des valeurs absolues des lymphocytes à J4 d'admission :**

Donnés	Lymphopénie +		Lymphopénie -		P= 0.000
	Moyenne	Ecart type	Moyenne	Ecart type	
VS	79,39	35.38	25	7,07	

- A J4 d'admission, la moyenne de VS était significativement plus élevée **79,39** chez les patients ayant une lymphopénie par rapport à ceux n'ayant pas une lymphopénie **25** avec **p= 0.000**.

➤ L'influence de CRP sur l'apparition de la lymphopénie :

**Tableau 70: la présence d'une CRP positive ou négative en fonction des valeurs absolues des lymphocytes à J0 d'admission (N=32) :**

Donnés	Lymphopénie +	Lymphopénie -	P= 0.47
CRP +	16	11	
CRP -	2	3	

- A l'admission, Chez les patients avec un CRP +, **16** patients ayant une lymphopénie contre **11** patients sans une lymphopénie, dont la différence n'est pas significative avec un **P= 0,47**.

**Tableau 71: la présence d'une CRP positive ou négative en fonction des valeurs absolues des lymphocytes à J4 d'admission (N=20) :**

Donnés	Lymphopénie +	Lymphopénie -	P= 0.031 RR = 13 IC= [1,109 _ 152,3] FEe =92,31 % IC= [9,865 _ 99,34]
CRP +	13	3	
CRP -	1	3	

- À J4 d'admission, Chez les patients avec un CRP +, **13** patients ayant une lymphopénie contre **3** patients sans une lymphopénie, dont la différence est significative avec un **P= 0,032**, un **RR = 13** et **FEe = 92,31**.

➤ **L'influence de SIRS sur l'apparition de la lymphopénie :**

**Tableau 72: la présence d'une SIRS positive ou négative en fonction des valeurs absolues des lymphocytes à J0 d'admission (N=32) :**

Donnés	Lymphopénie +	Lymphopénie -	P=0. 62
SIRS +	24	4	
SIRS -	3	1	

- À J0 d'admission, Chez les patients avec un SIRS +, **24** patients ayant une lymphopénie contre **4** patients sans une lymphopénie, dont la différence n'est pas significative avec un **P= 0,62**

**Tableau 73: la présence d'une SIRS positive ou négative en fonction des valeurs absolues des lymphocytes à J4 d'admission (N=28) :**

Donnés	Lymphopénie +	Lymphopénie -	P=0. 045
SIRS +	22	2	
SIRS -	2	2	

- À J4 d'admission, Chez les patients avec un SIRS +, **22** patients ayant une lymphopénie contre **2** patients sans une lymphopénie, dont la différence est significative avec un **P= 0,045**.

**✚ Etude multivariées des facteurs influençant la sévérité de la maladie covid-19 :**

**Tableau 74: régression logistique évaluant les facteurs de risque de sévérité de la maladie covid-19 :**

**Tableau A :**

Paramètre :	P :	OR (CI à 95%) :
<b>Lym par % :</b>		
Lym<20%	0.06	4.78 (1.56-15.2)
Lym>20%		
<b>Lym par VA :</b>		
Présente	0.3	1.85 (0.57-6.03)
Absente		
<b>Sexe :</b>		
Masculin	0.28	0.66 (0.31-1.41)
Féminin		
<b>Age :</b>		
>60 ans	0.31	1.55 (0.66-3.63)
<60 ans		
<b>TDM :</b>		
Minime		
Modéré	0.99	
Etendu	0.99	
Sévère	0.99	
Critique	0.99	
<b>HTA :</b>		
Présente	0.27	2.64 (0.45-15.30)
Absente		
<b>Diabète :</b>		
Présente	0.20	0.34 (0.06-1.81)
Absente		
<b>ATCD :</b>		
Présente	0.25	0.40 (0.08-1.94)
Absente		
<b>Défaillance d'organes :</b>		
Présente	0.06	6.20 (0.88-43.62)
Absente		

**Tableau B :**

Paramètre :	P :	OR (CI à 95%) :
<b>Lym par % :</b>		
Lym <20%	0.00	6.82 (2.77-16.75)
Lym >20%		

- Un pourcentage des lymphocytes <20% est un facteur de risque indépendant de la sévérité chez les patients covid-19.

 Etude multivariées des facteurs influençant la mortalité de la maladie covid-19 :

**Tableau 75: régression logistique évaluant les facteurs de risque de mortalité de la maladie covid-19 :**

**Tableau A :**

Paramètre :	<i>P</i> :	OR (CI à 95%) :
<b>Lym par % :</b>		
Lym<20%	0.06	.420 (0.90-19.63)
<b>Lym&gt;20%</b>		
<b>Lym par VA :</b>		
Présente	0.39	1.84 (0.45-7.50)
Absente		
<b>Sexe :</b>		
Masculin	0.14	0.57 (0.27-1.20)
Féminin		
<b>Age :</b>		
>60 ans	0.09	2.04 (0.87-4.77)
<60 ans		
<b>TDM :</b>		
Minime		
Modéré	0.99	
Etendu		
Sévère		
Critique		
<b>HTA :</b>		
Présente	0.38	0.44 (0.06-2.82)
Absente		
<b>Diabète :</b>		
Présente	0.71	1.39 (0.24-8.01)
Absente		
<b>ATCD :</b>		
Présente	0.008	9.44 (1.81-49.15)
Absente		
<b>Défaillance d'organes :</b>		
Présente	0.80	1.24 (0.22-6.98)
Absente		

**Tableau B :**

Paramètre :	<i>P</i> :	OR (CI à 95%) :
<b>ATCD :</b>		
Présente	0.04	3.42 (1.05-11.15)
Absente		

- La présence des antécédents médicaux chirurgicaux est un facteur indépendant de la mortalité chez les patients covid-19.

## 6. Discussion :

---

Nous avons réalisé une étude cohorte rétrospective porte sur des malades atteints d'une infection à SARS-Cov-2 et pris en charge au niveau du centre hospitalo-universitaire (CHU) unité Frantz Fanon de Blida dans les services de réanimation et les services d'isolement (chirurgie cardiovasculaire, traumatologie et neurochirurgie) durant une période allant d'avril 2020 jusqu'à décembre 2020.

Afin d'étudier l'évolution du taux des lymphocytes chez les patients infectés par le covid-19, nous avons choisi d'abord de définir la lymphopénie par des pourcentages inférieurs à 20% pris à plusieurs moments de l'hospitalisation, y'a compris le jour d'admission, le TLM1 et le TLM2, en référant à l'étude de Li tan, Qi wang et al [130] dans laquelle ils analysaient l'influence de l'évolution des lymphocytes sur la sévérité de la maladie covid-19; de plus, on a défini la lymphopénie par valeurs absolue par une réduction du nombre de lymphocytes chez ces patients au-dessous de  $1.5 \times 10^9/L$ , qui est la valeur pris dans l'étude de Qianwen Zhao et al,[140] où on a étudié son influence sur la sévérité et l'évolution de la maladie à l'admission, à J4, au jour de transfert et au 4ème jour après le transfert. [131]

Dans notre population de cent quatre vents dix-neuf (199) malades, y'avait plus de patients en réanimation (115 patients) qu'à l'isolement (84 patients) à cause de nos critères d'exclusion qui touchaient beaucoup plus les patients d'isolement.

La moyenne d'âge entre les deux populations était identique, d'une valeur de  $62 \pm 15$  ans, avec  $p=0.61$ , cette non différence est due à nos critères d'inclusion, dont on a pris les patients avec un séjour supérieur à 3 jours ce qui concerne plus les personnes âgées quel que soit leur service.

En effet, l'épidémie de COVID-19 touchait plus d'hommes que des femmes ; 125 de malades sont des hommes contre 74 des femmes, C'est à cause des différences fondamentales dans la réponse immunitaire entre les hommes et les femmes qui sont susceptibles d'être un facteur déterminant de l'important sex-bias observé dans la pandémie de COVID-19. [141]

En parlant des comorbidités, l'HTA et le diabète étaient les plus répondus avec une distribution identique entre les deux services, (15 en réanimation et 12 en isolement pour l'HTA, 9 en réanimation et 12 en isolement pour le diabète) qui est peut-être à cause de la prévalence de l'HTA chez les patients âgés de plus de 60 ans qui présentent la majorité de notre population,[142] et la susceptibilité des diabétiques à contracter des infections en raison de l'altération des capacités de leurs cellules phagocytaires.[143]

➤ Selon nos résultats, on a constaté que :

84% de notre population présentaient une lymphopénie (un pourcentage des lymphocytes  $<20\%$  et VA des lymphocytes  $< 1.5 \times 10^9/L$ ) contre 16% qui ne la présentaient pas. Ces résultats sont similaires avec l'étude d'A.Gouttenoire et al [144] où 83.5% des patients étaient lymphopéniques, alors que dans l'étude d'Abdelbasset Ketfi et al [145] 53.3% des patients présentaient une lymphopénie. En outre, la prévalence de la lymphopénie était significativement augmentée en réanimation qu'à l'isolement ce qui prouve que les patients en état sévère et critique présentent une lymphopénie plus que ceux en état modéré [ $p=0.00$  et  $RR= 7.30$  par pourcentages et  $p=0.001$  et

RR=4,44] par valeurs absolues, le même résultat décrite dans l'article de Xiaohong yuan et al (p<0.01). [146]

Notre étude à révéler également que la diminution de pourcentage des lymphocytes au-dessous de 20% et la réduction des valeurs absolues au-dessous de  $1.5 \times 10^9/L$  à l'admission augmente le risque d'aggravation et de mauvais pronostic de la maladie covid-19 avec p=0.027 pour les pourcentages et p=0.00 par valeurs absolues, des résultats similaire ont été démontré par Brandon Michael henry et al qui ont trouvé une corrélation entre la diminution des lymphocytes et la sévérité de la maladie covid-19.[147]

Cette influence de la lymphopénie sur l'état de santé des patients est due à l'altération de la réponse antivirale adaptative qui peut rendre l'hôte vulnérable à une immunopathologie hyperinflammatoire grave favorisant la gravité de la maladie covid-19. [147]

En outre ; les patients en état critique et état grave pris en charge dans le service de réanimation, présentent des niveaux bas de pourcentages et de valeurs absolues des lymphocytes à l'admission, avec p=0.98 et p=0.45 respectivement, sans différence significative entre la moyenne des deux populations. Cette moyenne diminue plus pour les patients critiques dans les premiers jours d'hospitalisation d'une façon significative pour les valeurs absolues (p=0.03) par rapport aux pourcentages (p=0.13) qui est probablement due au délai pris entre J4 et TLM1 où ce dernier rassemble les formules des patients jusqu'au 14ème jour.

Le pourcentage des lymphocytes diminue encore en TLM1 et TLM2 chez les patients sévère et critique par rapport au patients modéré avec p=0.00 en TLM1 et p=0.01 en TLM2, Li Tan, Qi Wang et al ont prouvé le même résultat dans leur étude qui suggère que la lymphopénie peut prédire le pronostic de la maladie covid-19. [130]

La diminution des lymphocytes s'explique par le rôle que jouent ces cellules dans l'élimination des cellules infectées par le virus, ce qui est cohérent avec le fait qu'une faible numération lymphocytaire est associée à une mauvaise évolution. [148]

On a trouvé également dans cette étude que le pourcentage des lymphocytes à l'admission peut être prédictif de la mortalité chez les patients covid-19, dont il était plus diminué chez les décédés par rapport au survivants (sortants ou transférés) avec p=0.003 et un HR de **3.79** en réanimation et p=0.025 et un HR de **1.90** en isolement, résultat similaire à celui de l'étude de Yan Dang et al (p<0.001),[149] et d'une analyse de neuves études réalisées par Brandon Michael henry et al (p=0.002). [146]

En plus, la diminution de pourcentage des lymphocytes entre le J0 et TLM1 était significativement différente entre les décédés et les sortants au sein de service de l'isolement [p=0.007 vs p=0.67]. Le même résultat mentionné dans l'étude de Yan Dang et al [149] dans laquelle ils analysent la différence des caractéristiques cliniques entre les décédés et les survivants, où ils trouvent que le pourcentage des lymphocytes diminue durant l'hospitalisation chez les décédés (p<0.001). Cette réduction est due à la consommation persistante et la régénération insuffisante des lymphocytes provoquée par l'infection virale. [149]

Quant aux patients qui résident en réanimation, nous ne trouvons pas cette diminution des pourcentages entre J0 et TLM1, dont ils présentent dès leur admission des niveaux bas de pourcentages des lymphocytes qui subissent une fluctuation durant l'hospitalisation.

On a également remarqué une augmentation des pourcentages des lymphocytes en TLM2 chez les sortants de service d'isolement que de la réanimation ( $p=0.002$  vs  $p=0.6$ ), résultat pareil de celui de Ruchong Chen et al qui ont démontré que les survivants ont montré une tendance à la hausse pour leurs lymphocytes à la fin d'hospitalisation ( $p<0.001$ ), alors qu'ils étaient maintenus à un faible niveau chez les non-survivants, [150] ce qui suggère qu'une restauration des lymphocytes est associée à une amélioration clinique. [150]

Autrement ; en réanimation, à l'admission la différence de la moyenne du taux des lymphocytes par valeurs absolues était statistiquement dans les limites de la signification **entre** les décédés et les sortants (**1,005** vs **1,460** avec **P=0,04**).

À j4 d'admission, on constatait une diminution de cette moyenne chez les décédés (**0,821**) et une amélioration chez les sortants (**1,640**), dont la différence était statistiquement significative avec un **P=0,000**. Cette différence était confirmée par le risque relatif de décès qui était plus élevé chez les patients avec une lymphopénie (**RR = 11,67, IC à 95% = [1,185 - 114,9]** et **FEE = 91,43%, IC à 95% = [15,6 - 99,18]**)

Par ailleurs ; en réanimation la différence de la moyenne n'est pas statistiquement significative entre les transférés en isolement et les sortants {1,104 vs **1,560** avec un **p = 0,111** à j0 d'admission} et {**0,956** vs **1,540** avec un **p = 0,054** à j4 d'admission} ; Cela peut s'expliquer par l'amélioration qu'ils l'ont constatée, où ils ont été transférés de réanimation vers l'isolement et dont la plupart d'entre eux quittaient l'hôpital après leur amélioration.

En isolement, à l'admission la différence de la moyenne du taux des lymphocytes par valeurs absolues était statistiquement significative : **0,650** chez les décédés vs **1,630** chez les sortants avec un **p = 0,000**. Cette différence était confirmée par le risque relatif de décès qui était plus élevé chez les patients avec une lymphopénie (**RR = 8,67, IC à 95% = [1,008 - 74,51]** et **FEE = 88,44%, IC à 95% = [0,79 - 98,60]**)

À j4 d'admission, on constatait une diminution de cette moyenne chez les décédés (**0,500**) et sa stabilisation chez les sortants (**1,513**), dont la différence était statistiquement significative avec un **P=0,000**.

Ces résultats sont similaires à celui de Zhou et al qui ont évalués les facteurs de risque de mortalité dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 191 patients où ils ont montré que le taux des lymphocytes était significativement élevé chez les survivants que chez les non survivants ( $1,1 \times 10^9/l$  contre  $0,6 \times 10^9/l$  avec  $P < 0,0001$ ). [151]

Chez les patients avec une lymphopénie, un niveau de sévérité de type "low" ( $0,5 \times 10^3 \text{ cells}/\mu\text{L} \leq \text{lymphocytes} < 1 \times 10^3 \text{ cells}/\mu\text{L}$ ) est significativement liée à la mortalité avec **P= 0,011** (à j0 d'admission en isolement) et un **P= 0,03** (à j4 d'admission en réanimation) entre les décédés et les sortants. En outre, une lymphopénie de type "low" augmente le risque de mortalité chez les patients lymphopéniques en comparant avec les autres niveaux de sévérité (**RR= 12,13, IC à 95% = [1,359 - 108,3]** et **FEE = 91,76%, IC à 95% = [26,4 - 99,08]**). Wang DW et al ont prouvés le même résultat dans leur étude qui suggère que les patients en soins intensifs présentaient une lymphopénie de type "low" (médiane : 0,8) [153]. Arentz a montré qu'une numération lymphocytaire ( $<1000$  cellules/ $\mu\text{L}$ ) a été noté chez 14/21 (67 %) des patients en état critique. [154]

La différence de la moyenne du taux des lymphocytes était statistiquement significative entre les transférés en réanimation et les sortants (**0,875** vs **1,63** avec un **P=0,000** à j0 d'admission) et (**0,729** et **1,513** avec un **P=0,000** à j4 d'admission) en isolement. L'étude de Huang et al a montré que 85 % (11/13) des patients qui pourraient avoir besoin de soins en réanimation présentaient un faible taux de lymphocytes par rapport à 54 % (15/28) des patients n'ayant pas besoin de soins en réanimation (P = 0,045). [152]

Aussi, entre les patients transférés en réanimation et les sortants, une lymphopénie de sévérité de type "**low**" and "**very low**" est statistiquement significative (avec un **P=0,023** et **P= 0,003** respectivement à J0 d'admission et **p= 0,024** à J4 d'admission), ce qui est équivalent à l'étude de Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al où une ALC approchant une lymphopénie sévère (de  $< 0,6 \times 10^9/L$ ) peut éventuellement être considérée comme l'un des indicateurs d'une admission précoce en réanimation. [155]

En réalisant le modèle de Kaplan-Meier suivi par une régression de Cox afin d'étudier la mortalité dans les 28 jours chez les malades covid-19 présentant avec une lymphopénie, les résultats étaient en faveur d'une relation entre la présence d'une lymphopénie et la mortalité (P = 0,024) et un HR de 2,817 (IC à 95% = [1,150- 6,902]) chez les patients avec une lymphopénie à l'admission en réanimation ; et p = 0,007 et un HR de 3.396 (IC à 95% = [1.228 – 9.393]) à J4 en isolement.

En outre, une lymphopénie de sévérité de type "**low**" à l'admission en réanimation semble prédire la mortalité dans les 28 jours chez le patient avec une lymphopénie avec un P = 0,012 et un HR de 2.505 (IC à 95% = [1.693 - 9,057])

Selon les résultats des courbes de ROC, nous avons classé la moyenne des pourcentages des lymphocytes en trois catégories, un classement presque identique de celui de Li Tan, Qi Wang et al : [130]

- Des pourcentages supérieurs à 20% indiquent une lymphopénie de type modéré qui était associé à une bonne évolution où les patients sortants avaient des moyennes des pourcentages au-dessus de 20%.
- Des cut-offs de la moyenne des pourcentages variant entre 10% à 20% révèlent une lymphopénie de type sévère, dont les patients avec des pourcentages compris entre cet intervalle ont toujours besoin de surveillance.
- Des cut-offs de la moyenne des pourcentages inférieurs à 10% et qui arrivent jusqu'à 6% en TLM1 révélatrice d'une lymphopénie de type critique associé au décès.

Notre étude a permis aussi d'identifier les valeurs de cut-off du taux des lymphocytes par valeur absolue avec leurs sensibilités et spécificités correspondantes ; un cut-off du taux de lymphocytes variant de { **0,75  $\times 10^9/L$  à 0,95  $\times 10^9/L$  } avec une sensibilité aux alentours de **75 %** et une spécificité aux alentours de **70 %** est lié à la mortalité et à la sévérité de la maladie covid-19. Ce résultat est en concordance avec les résultats qu'on a prouvés, où une lymphopénie de sévérité de type "**low**" (**0.5  $\times 10^9/L \leq$  lymphocytes  $< 1 \times 10^9 /L$ ) est significativement liée à la sévérité et à la mortalité de la maladie de covid-19.****

- On a voulu également étudier la relation entre la lymphopénie et les critères d'inflammation, et son influence avec les facteurs de risques sur la sévérité et la mortalité :

On a décelé une élévation des paramètres inflammatoires (CRP et VS élevés avec un SIRS positive) chez les patients avec une lymphopénie, ce qui reflète la présence d'une réponse inflammatoire en corrélation avec cette diminution de taux des lymphocytes. Abdollah Jaferzadeh et al ont décrit dans leur étude que l'hyperproduction des cytokines inflammatoires chez les patients atteints de covid-19 peuvent provoquer une apoptose des lymphocytes en limitant leur accessibilité à leurs facteurs de survie et de croissance.[156]

De plus, pour compenser le déficit en lymphocytes, les cytokines pro-inflammatoires sont de plus en plus sécrétées par les macrophages, les neutrophiles et les monocytes activés. De plus, les cellules endothéliales, épithéliales, et les cellules dendritiques les aident à produire plus de cytokines proinflammatoires. [157]

On a voulu également étudier l'influence de l'association des facteurs de risque (tel que l'âge, le sexe, l'HTA, le diabète, la présence des autres comorbidités, le degré d'atteinte pulmonaire et la défaillance d'organes) avec la lymphopénie sur la sévérité et la mortalité chez les patients covid-19; Une analyse de régression logistique multi-variée a permis d'identifier la diminution de pourcentage des lymphocytes au-dessous de 20% comme un facteur de risque indépendant de la sévérité, et la présence des comorbidités comme un facteur de risque indépendant de la mortalité.

La lymphopénie en générale et la diminution des pourcentages des lymphocytes en particulier étaient associée à une mauvaise évolution dans plusieurs études analysant les caractéristiques cliniques des patients infectés par le SARS-Cov-2 [144,145] et l'association entre la réduction des lymphocytes et le pronostic des patients COVID-19. [130, 147, 158] Celui-ci est dû au rôle majeur des lymphocytes dans la défense immunitaire. Quant au comorbidités, Adekunle Sanyaolu et al ont démontré que les patients avec des comorbidités tel que l'HTA, le diabète , les insuffisance respiratoires et rénaux, etc, ont un risque élevé d'une détérioration de leur état par rapport aux patients sans comorbidités,[159] en outre, Z. Imam et al ont trouvé qu'un index de comorbidité >3 associé à un âge avancé sont des facteurs de risque indépendant de la mortalité dans la maladie covid-19.[134]

Les limites de cette étude incluent la taille réduite de l'échantillon et la concentration sur un seul hôpital communautaire. Aussi, les données manquantes car les examens de laboratoire n'étaient pas effectués quotidiennement sur tous les patients. En revanche, les avantages de cette étude englobent l'utilisation d'un paramètre de laboratoire facile à obtenir compte tenu de son rapport coût-efficacité et qui pourrait servir d'outil pronostique pour prédire la gravité et le mauvais pronostic de la maladie du COVID-19, et une attention particulière à une population de patients qui semble être fortement touchée par le Covid-19.

# Conclusion :

## **Conclusion :**

Notre étude soutient l'hypothèse selon laquelle la lymphocytopenie peut être un critère de prédiction précoce, utile et facile à obtenir pour établir le profil clinique et la gravité de la maladie chez un patient hospitalisé pour une infection à Covid-19.

Nos résultats suggèrent qu'une lymphopénie définie par pourcentages < 20% et par valeurs absolues <  $1,5 \times 10^9/L$  peut être utile pour prédire la sévérité et l'évolution de la maladie covid-19.

Par ailleurs, une lymphopénie exprimée par pourcentage peut servir comme un précieux révélateur de cette sévérité. Cela dépend de la signification des résultats constatée dans les différents points de notre étude au regard des résultats obtenus par valeurs absolues malgré que ses niveaux de sévérité puissent fournir la granularité pronostique requise pour une utilisation clinique dans la prise en charge des patients atteints de COVID-19.

Nous suggérons que le TLM devrait être inclus dans le diagnostic et les directives thérapeutiques de COVID-19, une correction précoce de cette lymphopénie par différents traitements étiologiques proposés y'a compris le Tocilizumab (anticorps contre l'IL6-R), l'Ankrina (antagoniste de l'IL-1), la plasmaphérèse et le blocage de l'interaction PD-1/PDL-1 peut protéger de l'aggravation de la maladie covid-19 voir l'admission en USI et la mort. Dans l'ensemble, cela suggère que les agents immunosuppresseurs qui suppriment la réponse des cellules T, peuvent être particulièrement néfastes dans la lutte contre le COVID-19, et doivent donc être évités chez ces patients.

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.

## 7. Référence bibliographique :

---

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020;382:727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020;382:1199–1207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
3. Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause
4. WHO. Situation Report – 183. Coronavirus disease (COVID-19). World Health Organization; 2020.
5. Two different patterns of lymphocyte alterations in critically ill COVID-19 patients <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02575-x>
6. Huang C et al (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395:497–506
7. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J (2020) Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med* 46: 846-848.
8. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned doi: 10.1016/j.imlet.2020.06.013
9. L'instruction algérienne n° 20 /DGSSRH du 3 aout 2021 relative à l'actualisation de la conduite thérapeutique es cas covid-19.
10. Atlas de poche d'hématologie; HARALD THEML.
11. David Male ET Jon atham Brostoff; Immunologie, Elsevier Hasson, 2007.
12. <http://www.cytologie-sanguine.com/html/lymphocytes1.php>.
13. Chatenoud L ET Bach J.F, Immunologie 2012 6ème édition Lavoisier.
14. Overview of the immune response.
15. Abas A-K, Lichtman A.H, les bases de l'immunologie clinique et fondamentale.
16. Les cellules natural killer. Adaptaion et mémoire dans le système immunitaire innée.
17. An introduction to immunology and immunopathology.
18. <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/reponse-immunitaire/comprendre/immunitéinnée/cd-et-orientation-de-la-reponse-adaptative-version-bis>.
19. Alice Berezné, Wafaa Bono, Loïc Guillevin, et Luc Mouthon. Orientation diagnostic devant une lymphopénie. Doi: 10.1016/S0755-4982(06)74709-1
20. [https://www.snfmi.org/site/defaut/files/old/deficits\\_immunitaire-21014/def\\_luc\\_mouthon.pdf](https://www.snfmi.org/site/defaut/files/old/deficits_immunitaire-21014/def_luc_mouthon.pdf)
21. Covid-19 : virologie, épidémiologie et diagnostic biologique DOI : 10.1016/S0992-5945(20)30178-1
22. Chan JF-W, Yuan S, Kok K-H, To KK-W, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*2020;395(10223):514–23.
23. COVID-19: Clinical, biological and radiological characteristics in adults, infants and pregnant women. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.04.004>
24. COVID-19 : physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.05.003>
25. Y.-R. Guo, Q.-D. Cao, Z.-S. Hong, Y.-Y. Tan, S.-D. Chen, H.-J. Jin, K.-S. Tan, D.- Y. Wang, Y. Yan, The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status, *Mil. Med. Res.* 7 (1) (2020) 1–10.

26. De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol* 2018;419:1–42.
27. De Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2016;14:523–34.
28. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 [S0092867420302294].
29. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res* 2020;176:104742.
30. Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike glycoprotein. *Cell* 2020;181(2).
31. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
32. Wang X, Xu W, Hu G, Xia S, Sun Z, Liu Z, et al. SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion. *Cell Mol Immunol* 2020:1–3.
33. Covid-19 : ce que révèle l'analyse du système immunitaire dans les formes sévères <https://www.lemonde.fr/blog/realitesbiomedicales/tag/biomarqueurs/>
34. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. <https://doi.org/10.1111/all.14364>
35. N.C. Rogers, E.C. Slack, A.D. Edwards, M.A. Nolte, O. Schulz, E. Schweighoffer, D. L. Williams, S. Gordon, V.L. Tybulewicz, G.D. Brown, Syk-dependent cytokine induction by Dectin-1 reveals a novel pattern recognition pathway for C type lectins, *Immunity*. 22 (4) (2005) 507–517.
36. A.L. Totura, A. Whitmore, S. Agnihotram, A. Schäfer, M.G. Katze, M.T. Heise, R. S. Baric, Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection, *MBio*. 6 (3) (2015) e00638–15.
37. A. Koop, I. Lepenies, O. Braum, P. Davarnia, G. Scherer, H. Fickenscher, D. Kabelitz, S. Adam Klages, Novel splice variants of human IKKε negatively regulate IKKε-induced IRF3 and NF-κB activation, *Eur. J. Immunol*. 41 (1) (2011) 224–234
38. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125: S53–72.
39. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARSCoV- 2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa344>.
40. F.A. Lagunas-Rangel, Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-Creative protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis, *J. Med. Virol*. 92 (2020) 1733–1734.
41. C. Qin, L. Zhou, Z. Hu, S. Zhang, S. Yang, Y. Tao, C. Xie, K. Ma, K. Shang, W. Wang, Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China, *Clin. Infect. Dis*. 71 (2020) 762–768.
42. <https://www.academie-allergologie.dz/images/revue/RevueAAA-2020SpecialCovid-19.pdf>
43. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. 2020:e200994, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
44. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. [doi/10.1093/cid/ciaa248/5803306](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248/5803306)
45. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti- C O V I D i m m u n e r e s p o n s e . *J Exp Med*. 1 j u i n 2020;217(6):e20200678.

46. Velazquez-Salinas L, Verdugo-Rodriguez A, Rodriguez LL, Borca MV. The Role of Interleukin 6 During Viral Infections. *Front Microbiol.* 10 mai 2019;10:1057.
47. Ahmadpoor P, Rostaing L. Why the immune system fails to mount an adaptive immune response to a COVID-19 infection. *Transpl Int.* 25 avr 2020;tri.13611.
48. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00426-x>
49. -Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* Mai2020;55:102763.
50. Rokni M, Ghasemi V, Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: Comparison with SARS and MERS. *Rev Med Virol [Internet].* 8a v r 2 0 2 0 [ c i t é m a i 2 0 2 0 ] ; D i s p o n i b l e s u r : <http://doi.wiley.com/10.1002/rmv.2107>
51. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 avr [cité 9 mai 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.03.30.20047365>
52. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol;* <http://www.nature.com/articles/s41577-020-0311-8>
53. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. :20.
54. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity.* mai 2020;S1074761320301837.
55. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal.* avr 2020;10(2):102-8.
56. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* mars 2020;38(1):1-9.
57. Ju B, Zhang Q, Ge X, Wang R, Yu J, Shna S, et al. Potent human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.03.21.990770>.
58. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. , <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
59. Réseau Sentinelles, France. [https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/Consulté le 12 avril 2020](https://websenti.u707.jussieu.fr/sentiweb/Consulté%20le%2012%20avril%202020).
60. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *N Engl J Med* 2020;10, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2004500> [1056].
61. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>. *NEJMoa2002032*.
62. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020:e201585, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
63. Covid-19 : aspects cliniques et principaux éléments de prise en charge
64. Udugama B, Kadhiresan P, Kozlowski HN, Malekjahani A, Osborne M, Li VYC, et al. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano.* 28 avr 2020;14(4):3822-35.
65. <https://www.academie-allergologie.dz/images/revue/RevueAAA-2020SpecialCovid-19.pdf>
66. Xiao AT, Tong YX, Zhang S. Proportion of RT-PCR for SARS-CoV-2: a preliminary study from 56 COVID-19 patients. *Clin Infect Dis [Internet].* [cité 10 mai 2020]; [doi/10.1093/cid/ciaa460/5822175](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa460/5822175)

67. Matricardi PM, Negro RWD, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatr Allergy Immunol* <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pai.13271>
68. Chen Y, Chan K-H, Hong C, Kang Y, Ge S, Chen H, et al. A highly specific rapid antigen detection assay for on-site diagnosis of MERS. *J Infect.* 2016;73(1):82-4.
69. Lau SKP, Woo PCY, Wong BHL, Tsoi H-W, Woo GKS, Poon RWS, et al. Detection of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) Coronavirus Nucleocapsid Protein in SARS Patients by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *J Clin Microbiol.* juill 2004;42(7):2884-9.
70. Carter LJ, Garner LV, Smoot JW, Li Y, Zhou Q, Saveson CJ, et al. Assay Techniques and Test Development for COVID-19 Diagnosis. *ACS Cent Sci.* 30 avr 2020;591-605.
71. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary Identification of Potential Vaccine Targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) Based on SARS-CoV Immunological Studies. *Viruses.* mars 2020;12(3):254.
72. Dalour S. Place des tests sérologiques dans la prise en charge de la maladie COVID-19. 2020;9.
73. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):529–539. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7979575/> The dynamics of inflammatory markers in coronavirus disease-2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis
75. <https://www.nature.com/articles/s41423-020-0484-x> Potential contribution of increased soluble IL-2R to lymphopenia in COVID-19 patients
76. 16- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7820901/> Interleukin-8 as a Biomarker for Disease Prognosis of Coronavirus Disease-2019 Patients
77. Huang C , Wang Y , Li X , Ren L , Zhao J , Hu Y , et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223):497–506 2020/02/15/ .
78. [85] Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, Uhl S, Møller R, Jordan TX, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell.* 2020;S0092-8674(20) doi:10.1016/j.cell.2020.04.026.
79. [87] Hadjadj J, Nader Yatim, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Pere H, et al. Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe Covid-19 patients <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.19.20068015v1>. Posted April 23, 2020 and Accessed April 27, 2020.
80. Cytokine Storm in COVID-19 Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches . doi: 10.3389/fimmu.2020.01648
81. Aggarwal NR, King LS, D'Alessio FR. Diverse macrophage populations mediate acute lung inflammation and resolution. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2014;306(8).
82. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280.e8.
83. Yang M. Cell pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection. *SSRN Electron J.* 2020.
84. Wang S, Yuan YH, Chen NH, Wang HB. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease. *Int Immunopharmacol.* 2019;67(November 2018):458–64.
85. Malmgaard L, Melchjorsen J, Bowie AG, Mogensen SC, Paludan SR. Viral activation of macrophages through TLR-dependent and -independent pathways. *J Immunol.* 2004;173(11):6890–8.
86. Gu J, Gong E, Zhang B, Zheng J, Gao Z, Zhong Y, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med.* 2005;202(3):415–24.
87. Bar-On YM, Flamholz A, Phillips R, Milo R. SARS-CoV-2 (COVID-19) by the numbers. *Elife.* 2020;9:1–15.

88. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588191/> Hemophagocytic lymphohistiocytosis: a review inspired by the COVID-19 pandemic
89. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7200125/> Is the HScore useful in COVID-19?
90. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem.* 2004;279(47): 48487–48490. <https://doi.org/10.1074/jbc.R400025200>.
91. Chalmers S, Khawaja A, Wieruszewski PM, Gajic O, Odeyemi Y. Diagnosis and treatment of acute pulmonary inflammation in critically ill patients: the role of inflammatory biomarkers. *World J Crit Care Med.* 2019;8(5):59–71. <https://doi.org/10.5492/wjccm.v8.i5.59>.
92. Wu S, Zhou Y, Hua HY, et al. Inflammation marker ESR is effective in predicting outcome of diffuse large B-cell lymphoma. *BMC Canc.* 2018;18(1):997. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4914-4>.
93. Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med.* 2020;58(7):1021–1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.
94. Baranova IN, Souza ACP, Bocharov AV, et al. Human SR-BII mediates SAA uptake and contributes to SAA pro-inflammatory signaling in vitro and in vivo. *PloS One.* 2017;12(4), e0175824. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175824>.
95. De Buck M, Gouwy M, Wang JM, et al. Structure and expression of different serum amyloid A (SAA) variants and their concentration-dependent functions during host insults. *Curr Med Chem.* 2016;23(17):1725–1755. <https://doi.org/10.2174/0929867323666160418114600>.
96. Connolly M, Rooney PR, McGarry T, et al. Acute serum amyloid A is an endogenous TLR2 ligand that mediates inflammatory and angiogenic mechanisms. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1392–1398. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207655>.
97. Sack Jr GH. Serum amyloid A - a review. *Mol Med.* 2018;24(1):46. <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0047-0>.
98. Yip TT, Chan JW, Cho WC, et al. Protein chip array profiling analysis in patients with severe acute respiratory syndrome identified serum amyloid A protein as a biomarker potentially useful in monitoring the extent of pneumonia. *Clin Chem.* 2005;51(1):47–55. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2004.031229>.
99. Meng LB, Yu ZM, Guo P, et al. Neutrophils and neutrophil-lymphocyte ratio: inflammatory markers associated with intimal-media thickness of atherosclerosis. *Thromb Res.* 2018;170:45–52. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.08.002>.
100. Kernan KF, Carcillo JA. Hyperferritinemia and inflammation. *Int Immunol.* 2017;29 (9):401–409. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx031>.
101. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
102. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7373045/> Prostaglandin D2 as a mediator of lymphopenia and a therapeutic target in COVID-19 disease
103. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus Wenhui Li1 , Michael J. Moore1 , Natalya Vasilieva2 , Jianhua Sui3 , Swee Kee Wong1 , Michael A. Berne4 , Mohan Somasundaran5 , John L. Sullivan5 , Katherine Luzuriaga5 , Thomas C. Greenough5 , Hyeryun Choe2 & Michael Farzan1
104. Le virus SARS-Cov-2 et la maladie covid-19 : données moléculaire
105. Xu, H. et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J. Oral. Sci.* 12, 8 (2020).
106. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model
107. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy

108. Caspase in cell death, inflammation, and pyroptosis.
109. Younan P, Santos RI, Ramanathan P, et al. Ebola virus-mediated T-lymphocyte depletion is the result of an abortive infection. *PLoS Pathog.* 2019;15:e1008068.
110. Xiong Y, Liu Y, Cao L, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:761-770.
111. Sikora E. Activation-induced and damage-induced cell death in aging human T cells. *Mech Ageing Dev.* 2015;151:85-92.
112. Chen Y, Feng Z, Diao B, et al. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes. *medRxiv.* 2020; 2020.03.27.20045427
113. Chen IY, Moriyama M, Chang MF, Ichinohe T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus viroporin 3a activates the NLRP3 inflammasome. *Front Microbiol.* 2019;10:50
114. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;31:S1684.<https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
115. Boonnak K, Vogel L, Feldmann F, Feldmann H, Legge KL, Subbarao K. Lymphopenia associated with highly virulent H5N1 virus infection due to plasmacytoid dendritic cell-mediated apoptosis of T cells. *J Immunol.* 2014;15(192):5906-5912.
116. Sevilya Z, Chorin E, Gal-Garber O, et al. Killing of latently HIVInfected CD4 T cells by autologous CD8 T cells is modulated by Nef. *Front Immunol.* 2018;9:2068.
117. ohyama S, Ohno S, Suda T, et al. Efficient induction of cytotoxic T lymphocytes specific for severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus by immunization with surface-linked liposomal peptides derived from a non-structural polyprotein 1a. *Antiviral Res.* 2009;84:168-177
118. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms
119. Bellesi S, Metafuni E, Hohaus S, et al. Increased CD95 (Fas) and PD-1 expression in peripheral blood T lymphocytes in COVID-19
120. Mueller SN, Rouse BT. Immune responses to viruses. *Clin Immunol.* 2008;421-431.
121. Mayr LM, Su B, Moog C. Non-neutralizing antibodies directed against HIV and their functions. *Front Immunol.* 2017;8:1590
122. Zeng Z, Chen L, Pan Y, et al. Re: Profile of specific antibodies to SARS-CoV-2: The first report. *J Infect.* 2020;81:e80-e81.
123. Kyuwa S, Yamaguchi K, Toyoda Y, Fujiwara K. Induction of self-reactive T cells after murine coronavirus infection. *J Virol.* 1991;65:1789-1795.
124. . Lin YS, Lin CF, Fang YT, et al. Antibody to severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus spike protein domain 2 cross-reacts with lung epithelial cells and causes cytotoxicity. *Clin Exp Immunol.* 2005;141:500-508
125. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71:762-768
126. Xie J, Fan HW, Li TS, Qiu ZF, Han Y. Dynamic changes of T lymphocyte subsets in the long-term follow-up of severe acute respiratory syndrome patients. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2006;28:253-255.
127. Li T, Qiu Z, Zhang L, et al. Significant changes of peripheral T lymphocyte subsets in patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis.* 2004;189:648-651
128. Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimally invasive autopsies. *Chin J Pathol.* 2020;49:411-417

129. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:727-732
130. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study.
131. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H, et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine.* mai 2020;55:102763.
132. <http://reaannecy.free.fr/formation/Sepsis>
133. <http://www.oncorea.com/SyllUrgences/Sirs>
134. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States.
135. Caractéristiques cliniques et facteurs de risque associés aux formes sévères de COVID-19 : analyse prospective multicentrique de 1045 cas.
136. Imagerie de la pneumonie covid-19.
137. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area.
138. <http://www.oncorea.com/SyllUrgences/SyndromeDefaill.html>
139. Morabia, épidémiologie clinique, que sais-je ?
140. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis . <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.04.086>
141. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ICU admission
142. COVID-19 and hypertension: risks and management. A scientific statement on behalf of the British and Irish Hypertension Society <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00451-x>
143. Diabetes, infection risk and COVID-19 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7308743/>
144. Description et facteurs associés à la gravité d'un cluster original COVID-19
145. Profil clinique, biologique et radiologique des patients Algériens hospitalisés pour COVID-19: données préliminaires
146. Changes of hematological and immunological parameters in COVID-19 patients.
147. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis
148. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers
149. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study
150. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China
151. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020;395(10229):1054-1062
152. Wang DW, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus- Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323(11):1061-1069
153. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020;323(16):1612-1614.
154. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395 (10223):497-506
155. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *Am J Hematol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>. [Epub ahead of print].

156. Contribution of monocytes and macrophages to the local tissue inflammation and cytokine storm in COVID-19: Lessons from SARS and MERS, and potential therapeutic interventions
157. Lymphopenia in COVID-19: Therapeutic opportunities DOI: 10.1002/cbin.11403
158. La réduction des lymphocytes à un stade précoce augmente la gravité et le risque de décès des patients atteints de COVID-19: une étude de cohorte en milieu hospitalier
159. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19