

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2021

N° : 270

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention Médecine d'Urgence

PAR

SIMON Maxence

Né le 27/10/1993 à Colmar

Intérêt pronostique de la lymphopénie dans l'infection par le SARS-CoV-2

Président de thèse : Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sylvie CHABRIER



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** : M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) M. LÜDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. BITSCH Samuel

Édition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis

Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Seïmak

Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)

DOLLFUS Hélène

Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0196	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seïmak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0110	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéocarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BLBAULT Pascal P0214	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0009 / P0215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0200	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0323	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabli P0329	NRP6 CS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation , Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0345	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A.interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie Vasculaires et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOCHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HANNEDOUCHE Thierry P0371	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0372	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0374	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeire	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoît P0378	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0351	NRP6 NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0381	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0384	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0385	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie Cardio-vasculaires / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0338 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaires - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0389	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0322	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0260	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGE Vincent P0292	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepeire	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales cardio-vasculaires - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Hautepeire	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Hautepeire	52.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0383	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0384	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepeire	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0388	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBCMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0386	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sérologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National de s Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	• Pôle d'activités médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option ; Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activités médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgence
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0186	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SANANES Nicolas P0212	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Amaud P0153	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0154	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHROEDER Carmen P0155	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie , Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0177	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SBILLA Jean P0146	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre P0158	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VUILLE Stéphanie P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0201	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier)

CsSp : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

P6 : Pôle

RP6 (Responsable de Pôle) ou NRP6 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef-fête de service)

Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable → 31.08.2017

(3)

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) → 31.08.2017

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) → 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		• Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC	
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGN Anaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie - Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	46.03 Pharmacologie fondamentale : pharmacologie clinique, addictologie. Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie : Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF 6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)

Mme DINKELÄCKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILSETTI Denis M0225	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Anbina M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0118		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01	Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / C/Minnecaul	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVALUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénérologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoit M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03	Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GÜNTNER M0048	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantaire / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03	Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)

Mme NOURRY Nathalie M0011	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02	Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02	Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisées / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01	Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme SABOU Aina M0096	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SOLIS Morgane M0123	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre		45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christèle M0059	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre		50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC		44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre		54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim		54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre		Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil		45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac		45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010	• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil		48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre		54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC		44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
--------------------	-------	---	----	---

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0982	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr ZIMMER Alexis		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques

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

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GULLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

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

Dr CHAMBE Juliette	M0106	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

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

Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

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

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHFAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Évaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELO Olivier	Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinco Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membres de l'Institut)**
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
 - o **pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)**
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
 - o **pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)**
Mme STEIB Anrick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
 - o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
 - o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
BELLOCCO Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
-

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Arline	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Prs RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopède et Traumatologie) / 01.10.88
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAILLÔT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAITRE Michel (Biochimie et bio-moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Généraliste) / 01.09.16
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCALX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARESCALX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURSZEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHELLY Jarmelaine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CINGUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chic.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMÉNT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRÉNIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.08	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KREMER Michel / 01.05.98	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.85.35.20 - Fax : 03.88.85.35.16 ou 03.88.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- **NHC** : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.55.07.08
- **HC** : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- **HP** : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molère - B.P. 49 - F - 67096 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerlich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.52.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illerch Graffenhaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Camilleau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Camilleau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Mesdames – Grand Corps Malade

Emmy, ma petite sœur chérie. Tu ne liras sûrement jamais ce pavé. Sache simplement qu'avec le travail et la motivation, on arrive à tout. Ton baba.

Bérénice et Victoire, deux petits monstres en plus. Vous faites partie de ma famille.

Maman, tu pleureras sûrement. Lors de mes premiers mots, mes premiers pas, mes premiers maux et bas... Toujours derrière moi, j'en suis là grâce à toi. Tu as fait un beau gâteau... Merci maman.

Mémé, mon deuxième pilier. Depuis le temps que tu attendais ce jour. Si j'en suis là aussi aujourd'hui, c'est grâce à toi. Certains disent « mamie gâteau », moi je dis merci mémé.

Mélodie, parce que l'assise la plus stable a trois pieds. Merci à toi ma cherry on the cake.

Amazing grace – Tommy Emmanuel

Papa, parce que la vie est une question de temps et que les années seront notre force.

Emmanuel, tu es arrivé en retard mais tu es inspirant, et si j'en suis là, c'est aussi grâce à toi. Merci beau-papa.

Pépé, tu te souviens ce que je t'ai dit à l'âge de 5 ans ? Parce que tu étais là chaque soir durant ces années. Merci pépé.

Jean-Yves, fier d'avoir connu quelqu'un d'une si grande bonté, tu as participé à ma réussite. Merci à toi.

Les bro, les bro... Robin, Sébastien, Xavier. Vous êtes ma famille aussi les amis ! A notre amitié et « juste un dernier ! » Merci d'avoir été là.

Fabien, les bancs de la fac ont tenté de nous séparer, la distance aussi, mais ont échoué.

Choisissez un travail que vous aimez et vous n'aurez pas à travailler un seul jour de votre vie – Confucius

Sylvie, ma tutrice, ma boussole. Pour devenir docteur, il faut être accompagné, supporté et aidé durant le chemin de la thèse. C'est grâce à toi, merci.

Pierrick, Docteur Le Borgne comme je disais avant en tant qu'interne, tu m'as accepté dans ton projet, ouvert les bras. J'apprécie ton sérieux et ton efficacité qui sont pour moi un objectif. Merci.

Madame le Docteur Solis, vous m'avez fait l'honneur de venir juger mon travail, un aboutissement d'un rêve. Merci à vous.

Monsieur le Docteur Demiselle, vous êtes un exemple de pédagogie ; je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de prendre part à ce jour.

Monsieur le Professeur Bilbault, pour votre bienveillance et l'honneur de tenir ce rôle de président de jury. Merci à vous.

A mon ancien maître de thèse Sébastien. Doppler, tissulaire ou mode B, c'est une histoire de bonnes ondes ! Merci de m'avoir donné le goût de l'échographie.

A tous mes anciens chefs, qui ont toujours su faire preuve de pédagogie, des urgences à la médecine interne, en passant par la réanimation de Mulhouse, le SAMU 67, la cardiologie de Colmar et sa pédiatrie.

A tous mes co-internes de DES d'urgence, nous sommes maintenant de grands bébés docteurs, Charlène, Chrissy, Fanny, Gabriel, Guillaume, Laëtitia, Lara, Laura, Léa, Matthieu, Marine, Ophélie, Pauline, Pierre, Rayane, Thomas, Xavier.

A tous mes co-internes et infirmières de pédiatrie qui m'ont laissé le temps de peaufiner ces lignes, en m'apportant des petits gâteaux le midi : Alice, Augustine, Capucine, Carine, Cécile, Chloé, Dany, Emmanuel, Laura, Louise, Marie, Marion, Paul, Pauline, Sarah, Sibylle, Stéphanie, Tanguy, Virgile,

A tous les patients que j'ai soignés, que je soigne et que je soignerai, merci de la confiance accordée.

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	19
2	LYMPHOPÉNIE ET ÉOSINOPÉNIE DANS LA COVID-19	20
2.1	COVID-19 ET SARS-COV2.....	20
2.1.1	<i>Caractéristiques virologiques.....</i>	20
2.1.2	<i>Caractéristiques clinico-biologiques de la COVID-19 :</i>	22
2.1.3	<i>Marqueurs pronostiques</i>	26
2.2	LYMPHOPÉNIE	28
2.2.1	<i>Définition</i>	28
2.2.2	<i>Lymphocytes, genèse et rôles</i>	28
2.2.3	<i>Association entre phénomènes immunologiques et fibrose</i>	29
2.2.4	<i>Lymphopénie dans la COVID-19 et physiopathologie</i>	33
2.3	ÉOSINOPÉNIE	38
2.3.1	<i>Définition</i>	38
2.3.2	<i>Éosinophiles, genèse et rôles</i>	38
2.3.3	<i>Éosinopénie dans la COVID-19 et physiopathologie</i>	40
2.4	OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	42
3	MATÉRIEL ET MÉTHODES	43
3.1	PATIENTS, CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION.....	43
3.2	RECUEIL DE DONNÉES	43
3.3	ÉTHIQUE.....	44
3.4	ANALYSE STATISTIQUE	44
4	RÉSULTATS	46
4.1	CARACTERISTIQUES INITIALES DE LA POPULATION	46
4.2	COMPARAISON ET CORRÉLATION SELON LA SÉVÉRITÉ DE L'INFECTION.	47
4.3	COMPARAISON ET CORRÉLATION SELON LA MORTALITE DE L'INFECTION.....	53
5	DISCUSSION.....	61

5.1	MARQUEURS DE SÉVÉRITÉ	61
5.2	MARQUEURS DE MORTALITÉ.....	65
5.3	FORCES ET LIMITATIONS.....	67
5.4	COMPREHENSION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE.....	68
5.5	PERSPECTIVES : SCORES COMPOSITES ?.....	70
6	CONCLUSION	72

TABLES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

FIGURE 1 :	RELATIONS PHYLOGENETIQUES DES NIDOVIRUS.....	20
FIGURE 2 :	VISUALISATION DU 2019-nCoV EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE	21
FIGURE 3 :	SIGNES CLINIQUES DE PATIENTS SUSPECT D'INFECTION A SARS-CoV A GUANGZHOU	22
FIGURE 4 :	CORRELATION ENTRE VALEUR Ct ET LYMPHOCYTES – COURBE ROC LYMPHOCYTES PRONOSTIC	27
FIGURE 5 :	RELATIONS ENTRE AGENTS INFECTIEUX ET ACTIVATION DE FACTEURS INFLAMMATOIRES	30
FIGURE 6 :	INTERACTIONS ENTRE MACROPHAGES, CELLULES ENDOTHELIALES ET FIBROBLASTES	31
FIGURE 7 :	DIAGRAMME DES FLUX	46
FIGURE 8 :	COURBE (ROC) POUR LA FACULTE DES LYMPHOCYTES CIRCULANTS A PREDIRE LA SEVERITE	51
FIGURE 9 :	FOREST PLOT DES FACTEURS DE SEVERITE D'INFECTION A SARS-CoV-2	53
FIGURE 10 :	FOREST PLOT DES FACTEURS DE MORTALITE LIES A L'INFECTION A SARS-CoV-2.....	59
FIGURE 11 :	COURBE (ROC) POUR LA FACULTE DES LYMPHOCYTES CIRCULANTS A PREDIRE LA MORTALITE	60
TABLEAU 1 :	CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POPULATION INFECTEE PAR SARS-CoV-2 ET COMPARAISON EN FONCTION DE LA SEVERITE	48
TABLEAU 2 :	DONNEES PARACLINIQUES ET DEVENIR DE LA POPULATION INFECTEE PAR SARS-CoV-2, EN FONCTION DE LA SEVERITE	49
TABLEAU 3 :	ANALYSE MULTIVARIEE DES PATIENTS AVEC INFECTION A SARS-CoV-2 EN FONCTION DE LA SEVERITE.....	52
TABLEAU 4 :	CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA POPULATION INFECTEE PAR SARS-CoV-2 ET COMPARAISON EN FONCTION DE LA SURVIE.....	54
TABLEAU 5 :	DONNEES PARACLINIQUES ET DEVENIR DE LA POPULATION INFECTEE PAR SARS-CoV-2, EN FONCTION DE LA SURVIE	56
TABLEAU 6 :	ANALYSE MULTIVARIEE DES PATIENTS AVEC INFECTION A SARS-CoV-2 EN FONCTION DE LA SURVIE	58

1 **INTRODUCTION**

L'année 2020 marque un tournant décisif de la médecine moderne. En effet, jusqu'en aout 2021, on dénombre plus de 4,5 millions de morts en lien avec la COVID-19 à travers le monde (1).

Fin Décembre 2019, des cas de pneumonie d'étiologie indéterminée sont rapportés près de Wuhan, en Chine (2). Le génome de ce nouveau virus est séquencé et partagé le 10 Janvier 2020 par plusieurs scientifiques à travers le monde (3–6). Le 30 Janvier 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), déclare l'état d'urgence sanitaire internationale.

Très rapidement, la pandémie se propage en France qui déclare ses premiers cas fin Janvier (7). Baptisé SARS-CoV-2, pour Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, le 11 Février 2020 (8), ce dernier atteint le niveau de pandémie un mois plus tard (9). L'état sanitaire français devient rapidement catastrophique avec la nécessité de transferts nationaux et internationaux de patients de réanimation. Le Grand-Est en France, à l'image de Wuhan en Chine, est l'une des région les plus durement touchées par la pandémie (10).

La biologie pourrait se révéler un outil intéressant dans l'évaluation de la gravité potentielle d'une infection par le SARS-CoV-2, notamment par l'utilisation de marqueurs simples, faciles d'accès et peu coûteux, mais souvent oubliés : les déterminants de la formule leucocytaire. Les premières études épidémiologiques tendent en effet à décrire la lymphopénie et l'éosinopénie comme marqueurs pronostiques de l'infection (11–15). La prise en compte et le suivi de la lymphopénie pourraient offrir au praticien des éléments supplémentaires pour la détermination de la sévérité, et permettre ainsi une prise en charge précoce et adaptée.

L'objectif principal de notre travail était d'évaluer la valeur pronostique de la lymphopénie chez les patients admis aux urgences puis hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2.

2 LYMPHOPÉNIE ET ÉOSINOPÉNIE DANS LA COVID-19

2.1 COVID-19 ET SARS-COV2

2.1.1 Caractéristiques virologiques

On estime qu'il existe 10^{31} virus sur Terre, se présentant principalement comme des phages infectant les bactéries (16). Par définition, les virus sont des parasites intracellulaires et dépendent intégralement des ressources de leur hôte (17). Ces derniers sont capables de manipuler le cycle cellulaire de l'hôte afin de répliquer leur génome. Le génome viral se compose d'ARN ou d'ADN mono ou double brin selon les espèces (18).

Les coronavirus sont issus de la famille des *Coronaviridae* de l'ordre des Nidovirus (19,20), représentés sur la figure 1. Décrits il y a plus de cinquante ans, leur nom fait référence à l'aspect de couronne en microscopie électronique (21).

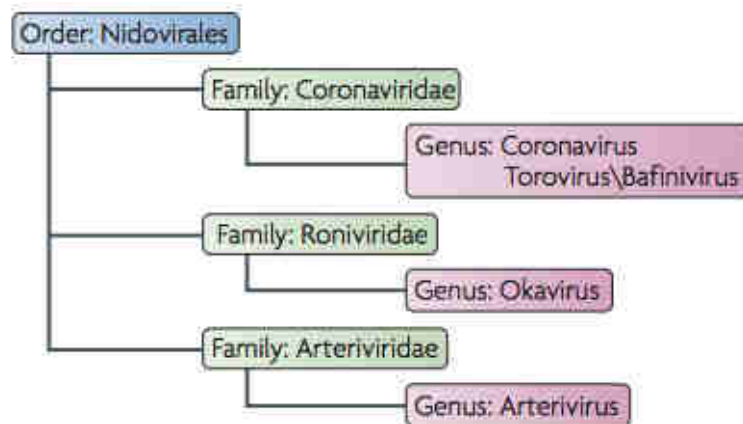


Figure 1 : Relations phylogénétiques des nidovirus

Les coronavirus sont classés en 4 genres : Alpha-coronavirus, Beta-coronavirus, Gamma-coronavirus, et Delta-coronavirus (22). Leur génome est le plus grand parmi les virus

à ARN et compte entre 27 et 32 mille bases. Une protéine spécifique, notée (N) pour Nucleocapsid protein, encapsule le code génétique du virus. On décrit aussi des protéines de structure :

- Une protéine membranaire notée (M),
- Une protéine d'enveloppe notée (E),
- Une protéine Spike notée (S) déterminant le tropisme du virus.

Le nouveau virus, isolé dans des lavages broncho-alvéolaires de trois patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë et une exposition commune au marché de Wuhan, appartient au genre des Beta-coronavirus (23) (voir *figure 2*). Il est dénommé « 2019-nCoV » provisoirement. Le 11 Février 2020, l'Organisation Mondiale de la Santé annonce la désignation officielle de la nouvelle maladie : COVID-19, provoquée par le SARS-CoV-2 (24).

A noter que les premières analyses génomiques du SARS-CoV-2 montrent 88% de similarités avec le coronavirus-like (bat-SL-CoVZC45 et bat-SL-CoVZXC21), collectés en 2018 à Zhoushan en Chine, 79% avec le SARS-CoV et 50% avec le MERS (3).

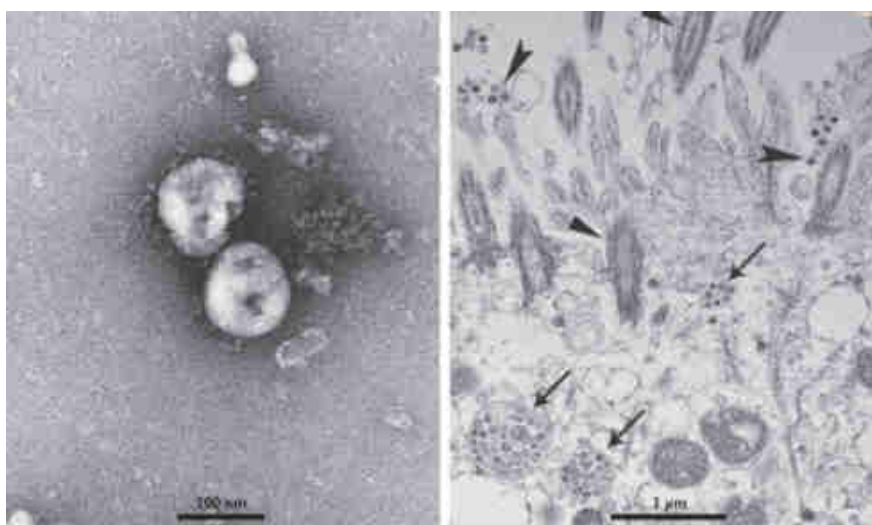


Figure 2 : Visualisation du 2019-nCoV en microscopie électronique

2.1.2 Caractéristiques clinico-biologiques de la COVID-19 :

Les coronavirus sont décrits depuis de nombreuses années comme étant responsables de syndrome grippaux associant signes respiratoires et gastro-intestinaux. Les premières descriptions remontent aux années soixante (25,26). Quatre des six coronavirus humains connus depuis 2019 - 229E, OC43, NL63, et HKU1- sont pourvoyeurs de syndromes grippaux bénins chez les immunocompétents (27). Les cinquième et sixième coronavirus décrits ont mené à deux épidémies sévères de syndrome de détresse respiratoire aiguë : Le SARS-CoV en 2002 (28–30) et le MERS-CoV en 2012 (31). Les principaux symptômes de l'épidémie chinoise de 2022 sont listés dans la *figure 3* (32) :

Clinical symptom	n (%)
Fever	190 (100)
Continued	38 (20)
Remittent	68 (36)
Irregular	84 (44)
Fatigue	179 (94)
Cough	175 (92)
Shortness of breath	175 (92)
Headache	116 (61)
Myalgia	113 (60)
Palpitation	98 (52)
Chills/rigor	89 (47)
Dizziness	89 (47)
Diarrhoea	46 (24)
Chest pain	41 (22)
Blood-stained sputum	23 (12)

Figure 3 : Signes cliniques de patients suspect d'infection à SARS-CoV à Guangzhou

Une lymphopénie est aussi décrite dans les premières études (28).

En Décembre 2019, le septième coronavirus, en lien avec un cluster de patients présentant un tableau de pneumopathie d'étiologie indéterminée, est mis en évidence en Chine (23). Les enquêtes épidémiologiques dégagent un point commun : le marché de fruits de mer de Wuhan. Les premières études rapportent des atteintes respiratoires sévères avec toux, syndrome grippal et dégradation de l'état général au septième jour après les premiers symptômes.

Le délai d'incubation varie entre 3 et 6 jours pour une première étude portant sur une famille de 6 personnes (5). Dans cette même étude, un des membres de la famille âgé de 66 ans présente une lymphopénie et est décrit comme plus symptomatique que les autres. En outre, c'est aussi un des premiers travaux à rapporter une transmission interindividuelle possible. Une étude ultérieure précise le délai d'incubation grâce à l'analyse de 88 voyageurs symptomatiques, et l'évalue à 6,4 jours (avec un intervalle allant de 2.1 à 11.1 jours -2.5^{ème} au 97.5^{ème} percentile-) (33). L'équipe du Dr Kritas a quant à elle rapporté une période d'incubation allant de 1 à 14 jours (34).

La présentation clinique est similaire à celle des précédentes épidémies de SARS et MERS incluant fièvre, dyspnée, et infiltration bilatérale du parenchyme pulmonaire à l'imagerie (35,36). La mortalité dans la population générale semble moins importante comparée aux deux coronavirus précédents : 9,6% pour le SARS (37) et 35% pour le MERS (38). Cependant, les patients âgés et comorbides restent plus sévèrement touchés.

Une des premières études chinoises de 2019, portant sur 41 patients, explore les signes cliniques. Cette dernière retrouve les symptômes suivants par fréquence décroissante : fièvre dans 98% des cas, toux dans 76%, dyspnée (55%), myalgies et fatigue (44%), expectorations (28%), céphalée (8%), hémoptysie (5%), et diarrhée (3%). Sur le plan biologique, 63% des

patients présentent une lymphopénie. Le taux de décès est évalué à 15% dans cette même cohorte (14).

Une étude rétrospective menée par l'équipe du Pr Chen sur 99 patients en janvier 2020 décrit une symptomatologie similaire, et y ajoute certains éléments tels que la confusion, la céphalée, la douleur thoracique ou les vomissements. En outre, une lymphopénie est retrouvée chez 35% des patients. Le taux de décès est évalué à 11% dans cette cohorte. Les formes graves de la COVID-19 se présentent surtout sous la forme de SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë) mais ils décrivent aussi des insuffisances rénales, hépatiques, CIVD (Coagulation Intra-Veineuse Disséminée) (12).

Une série de 138 cas publiée par l'équipe du Dr Wang en Chine fait état de symptômes similaires sur la période de janvier 2020, avec une lymphopénie concernant 70% des cas, et une mortalité évaluée à 4.3% (13).

Enfin, l'équipe du Dr Guan en Chine explore les paramètres clinico-biologiques d'une cohorte de 1099 patients, et retrouve une lymphopénie dans 82% de l'échantillon. Le taux de mortalité est ici calculé à 1,36% (39).

La mortalité est principalement liée à la défaillance respiratoire par SDRA (40).

Il existe cependant une forte proportion de porteurs asymptomatiques rendant la gestion de l'épidémie complexe (41). Une estimation très faible de l'ordre de 1% de mortalité est retrouvée dans une étude épidémiologique chinoise datant de début 2020 sur plus de 72000 cas (42). Sur une cohorte de 24 cas contacts positifs asymptomatiques, 50% présentaient des images scannographiques typiques (43). A noter que 20% d'entre eux ont présenté des signes d'infection par la suite. Une lymphopénie est rapportée dans 16,7% des cas.

Sur le plan biologique, il était déjà décrit des lymphopénies dans 75% des cas d'infection par le SARS (44). Une autre étude canadienne dirigée par l'équipe du Dr Boot, portant aussi sur le SARS, a mis en évidence une proportion de patients présentant une lymphopénie à 56% (45).

Une méta-analyse sur un total de 11 études expose les principales anomalies biologiques rencontrées dans les formes les plus défavorables d'infection à SARS-CoV-2 (46). Ces dernières sont énumérées ci-dessous :

- Augmentation des globules blancs, des polynucléaires neutrophiles, du lactate déshydrogénase (LDH), des Alanines AminoTransférases, des Aspartates AminoTransférases, de la bilirubine totale, de la créatinine, de la troponine, des D-dimères, du Temps de Prothrombine (TP), de la Procalcitonine, de la protéine C-réactive (CRP).
- Diminution des lymphocytes, de l'albumine.

Dans cette même méta-analyse, seule l'étude du Dr Zhang fait état d'une éosinopénie comme marqueur de sévérité et décrite comme étant corrélée positivement avec la lymphopénie (47). Dans sa cohorte de 140 patients malades de la COVID-19, l'éosinopénie est rencontrée dans 53% des cas.

La lymphopénie fait partie des critères diagnostiques utilisés dans l'étude du Dr Chen (12). La baisse du compte des lymphocytes s'intègre dans une stratégie préventive et d'aide au diagnostic (48–50).

L'équipe du Dr Wang a étudié les caractéristiques des lymphocytes dans une cohorte de 60 patients atteints de la COVID-19 (51). Elle révèle une diminution des lymphocytes totaux,

des CD4+, des CD8+, des cellules Natural Killers. Il existe une association forte entre le statut inflammatoire et les CD8+ et le ratio CD4+/CD8+.

L'éosinopénie apparaît plus tardivement dans les études comme critère d'aide au diagnostic (49).

2.1.3 Marqueurs pronostiques

Antérieurement, le SARS-CoV était connu pour induire une lymphopénie et une déplétion lymphocytaire CD4+ et CD8+ proportionnelles à la sévérité de la maladie (52). Par ailleurs, les organes hématopoïétiques se trouvaient aussi déplétés en lymphocytes.

Une étude rétrospective monocentrique dirigée par l'équipe du Dr Qin s'est intéressée à l'évaluation de la lymphopénie dans la COVID-19 (53). Sur 452 patients, les cas les plus sévères ont une lymphopénie plus marquée de manière significative (0.8 vs 1.0×10^9 ; $p < 0.001$). Un typage lymphocytaire effectué sur 44 patients met en évidence une diminution, d'autant plus marquée avec la sévérité de la maladie, des cellules B, T et Natural Killer (NK). En revanche, aucune dysfonction cellulaire n'a été décrite parmi les CD4+, CD8+ et NK. La diminution des cellules T helper est plus importante dans les cas sévères. Une tendance similaire est rapportée avec les cellules T suppressor.

Cette même étude a aussi mis en évidence une corrélation entre pronostic défavorable et éosinopénie (0.0 vs 0.2% ; $P < 0.001$).

Un autre travail portant sur l'analyse épidémiologique de 12 cas début janvier 2020 en Chine retrouve une corrélation linéaire entre le nombre de cycles de PCR et le nombre de lymphocytes initiaux ($r = 0,815$ $p = 0,004$) (54). L'aire sous la courbe du nombre de lymphocytes

est prédictive de l'atteinte comme illustré sur la Figure 4. Toutefois, l'effectif est réduit avec 4 formes mineures, 8 sévères et comprend un patient de 10 ans.

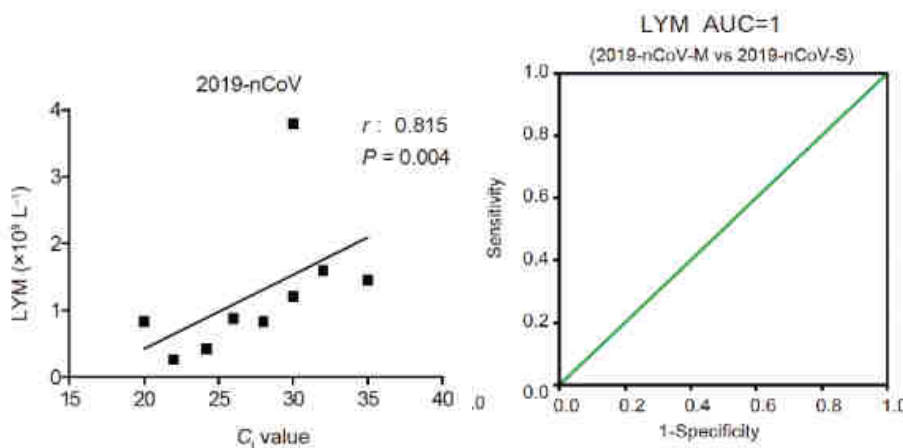


Figure 4: Corrélation entre valeur Ct et lymphocytes – Courbe ROC lymphocytes pronostic

La profondeur de la lymphopénie initiale a montré une association avec le risque d'admission en soins continus (55).

L'étude du Dr Wang révèle une corrélation entre lymphocytes et sévérité de la maladie (51). Les patients répondant au traitement présentent une augmentation des CD8⁺ et des lymphocytes B. Inversement, la diminution des CD8⁺, des lymphocytes B et l'augmentation du ratio CD4⁺/CD8⁺ sont des facteurs prédictifs de mauvaise réponse au traitement. A noter que les patients de cette étude recevaient des traitements antiviraux et immunomodulateurs.

D'autres recherches sur le SARS-CoV-2 décrivent un lien étroit entre sévérité de la maladie et hyper-inflammation (53). Une combinaison de marqueurs est parfois utilisée comme le ratio neutrophiles / lymphocytes (RNL) (56). Ce ratio s'avère utile au pronostic des patients septiques (57). Les biomarqueurs associés à l'évaluation de l'infection par le SARS-CoV-2

incluent le RNL et le ratio lymphocyte / CRP (RLC) (58,59). Ces deux ratio ont un intérêt pronostique notable dans la prise en charge de la COVID-19 (61,62).

En outre, sur le plan hématologique, une thrombopénie est associée à un risque accru de forme sévère (OR 5.1; 95% CI, 1.8 - 14.6) (61).

La CRP est également un marqueur pronostique majeur de la maladie (62).

D'autres paramètres biologiques ont permis par la suite une meilleure évaluation pronostique des patients, tels que les D-dimères. En effet, les D-dimères semblent fortement associés à la sévérité de la maladie (63). Les troubles de la coagulation paraissent aussi affecter profondément le pronostic (64–66).

2.2 LYMPHOPÉNIE

2.2.1 Définition

La lymphopénie est définie chez l'adulte comme un nombre de lymphocytes inférieur à 1500 /mm³ et chez l'enfant de moins de 8 mois inférieur à 4500 /mm³ (67). A noter que les seuils varient selon les laboratoires. Des valeurs inférieures à 1000 /mm³ sont parfois utilisées.

2.2.2 Lymphocytes, genèse et rôles

Les lymphocytes sont divisés en trois grandes catégories :

- Les lymphocytes T dérivant de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes issues du thymus (68).

- Les lymphocytes B issues de la moelle osseuse et du foie fœtal (69).

- Il existe une autre catégorie de lymphocytes faisant partie de la réponse immunitaire innée : les lymphocytes « Natural Killer » (LNK). Ces derniers ont par exemple la capacité d'être spontanément actifs contre les cellules cancéreuses et contre les cellules infectées par un virus (70).

Une partie des lymphocytes se trouve dans la circulation sanguine, une autre se dirige vers les organes lymphoïdes secondaires comme les ganglions lymphatiques, la rate, les amygdales, et les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses. Il est possible de différencier les lymphocytes en sous-populations selon la présence de molécules spécifiques appelées « cluster de différenciation » ou « CD ».

La majorité (80%) fait partie des lymphocytes T et exprime les CD2, CD3, CD5, et CD7. Cet ensemble de lymphocytes T est encore divisé en deux catégories. D'un côté, les LT exprimant le CD4 ont une fonction de structuration de la réponse immunitaire au niveau des lymphocytes B. De l'autre côté, les LT exprimant le CD8 jouent un rôle cytotoxique direct. Les lymphocytes T font donc partie du système immunitaire dit acquis.

En plus des lymphocytes T, les lymphocytes B expriment quant à eux les CD 19, 20 et 22. Ils représentent entre 5 et 10% de l'effectif.

2.2.3 Association entre phénomènes immunologiques et fibrose

Les infections virales peuvent induire une réponse pro-inflammatoire par l'expression de cytokines et de chemokines (71). Cela permet un recrutement d'agents cellulaires et de facteurs anti-viraux contribuant aux premières défenses contre l'infection virale. Le facteur NF- κ B a été très étudié. Certaines interactions sont illustrées sur la *figure 5* ci-dessous :

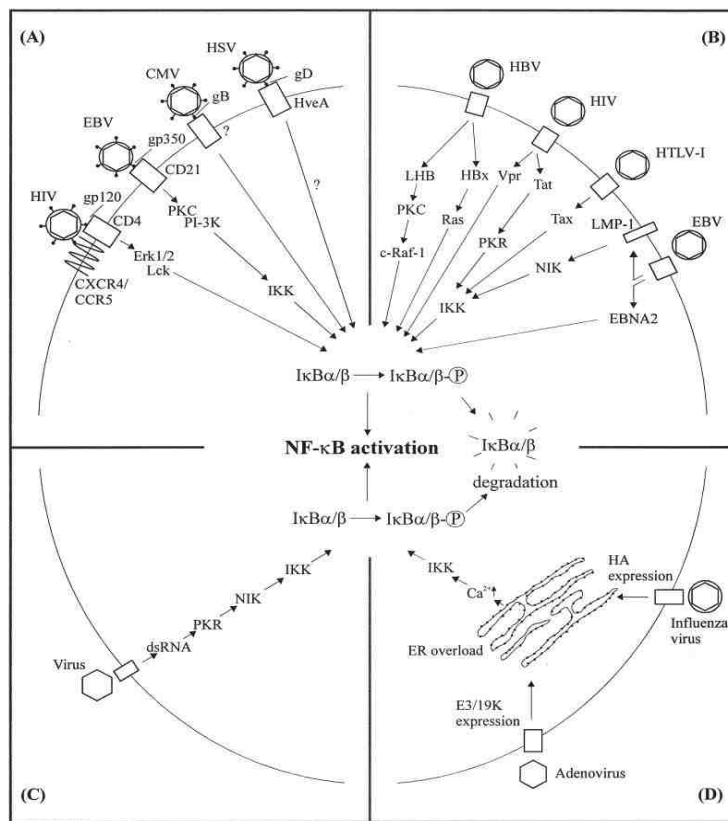


Figure 5 : Relations entre agents infectieux et activation de facteurs inflammatoires

La réponse immunitaire de l'hôte comprend l'interaction de multiples voies d'activation moléculaires agissant en synergie pour la survie de l'organisme (72) . Trois aspects de la réponse immunitaire sont décrits afin d'expliquer l'atteinte dans le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA) :

- L'inflammation,
- La coagulation,
- La réparation tissulaire.

Les cytokines jouent un rôle primordial tant sur le plan local que systémique (73). Par exemple, l'interleukine 1 (IL-1) et la famille des Tumor Necrosis Factor (TNF) comptent parmi les molécules clés de la réponse immunitaire de l'hôte. Les premières cellules mises en jeu dans la réponse immunitaire sont les macrophages et monocytes sanguins. Une fois dans

le parenchyme pulmonaire, le TNF- α et IL-1 β agissent sur les cellules épithéliales, les cellules stromales (fibroblastes et cellules endothéliales), sur la matrice extracellulaire et sur le recrutement des cellules circulantes (plaquettes, neutrophiles, lymphocytes) afin d'induire la seconde phase de relargage cytokinique.

En l'absence de signaux inhibiteurs, la production de médiateurs due à la réponse immunitaire initiale maintient l'inflammation (74). Cela entraîne une atteinte cellulaire, des troubles de la coagulation, ainsi qu'une prolifération des cellules mésenchymateuses avec dépôt de matrice extracellulaire menant à la fibrose. La *figure 6* illustre le mécanisme conduisant à la fibrose (74).

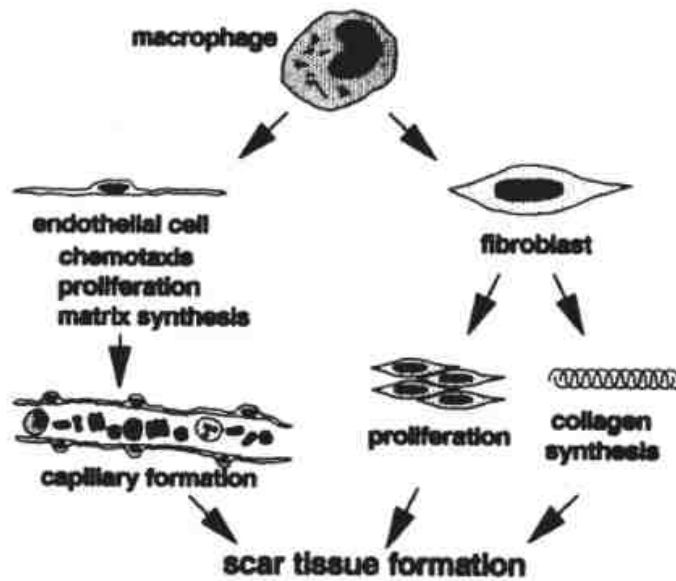


Figure 6 : Interactions entre macrophages, cellules endothéliales et fibroblastes

Certaines cytokines, appelées aussi « cytokines fibrotiques », entraînent directement la prolifération des fibroblastes et/ou stimulent la production de la matrice extracellulaire (75,76).

Ces molécules particulières sont produites soit par les macrophages, soit par d'autres cellules comme les lymphocytes et les cellules endothéliales. En effet, les lymphocytes T sont capables de synthétiser des médiateurs comme le Fibroblast Growth Factor in vitro (77,78).

Une étude in vivo a montré l'importance de la médiation cytokinique par les lymphocytes T dans l'induction de fibrose hépatique après injection de bactéries intrapéritonéales chez le rat (79). Par ailleurs, l'absence de lymphocytes T fonctionnels ne provoque pas de fibrose et n'induit pas de cytokine.

Il a donc été supposé que les défaillances d'organes rencontrées dans le SARS seraient associées à une dysrégulation des cytokines et des chemokines (80,81).

De la même manière, on estime pour le SARS-CoV-2 que l'atteinte respiratoire est en partie due au syndrome d'orage cytokinique (14,82).

Une étude chinoise multicentrique rétrospective sur 150 patients COVID comparant 68 cas de décès aux 82 survivants suggère que la mortalité serait liée à cet « orage cytokinique » en réponse à l'infection virale (83).

Néanmoins, un autre travail publié dans *Journal of the American Medical Association* remet en question cette hypothèse (84). Les niveaux d'IL-6 rapportés chez les patients COVID y sont en effet 10 à 20 fois inférieurs à ceux des patients atteints de SDRA non lié à la COVID-19. L'atteinte respiratoire du SARS-CoV-2 serait plutôt en rapport avec une dysfonction endothéliale et les manifestations inflammatoires systémiques.

Il existe une autre entité hématologique connue sous le nom de syndrome hémophagocytaire, décrit pour la première fois en 1939 par un pédiatre (85). C'est un désordre immunitaire lié à un dysfonctionnement des lymphocytes Natural-Killer et lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺ pouvant conduire au décès. On retrouve des formes secondaires dites « réactives » causées par une infection virale. Ce syndrome survient dans environ 3 à 4% des sepsis (86). La présentation clinique typique comprend de la fièvre, des cytopénies et une atteinte respiratoire dans plus d'un cas sur deux (87). A noter que l'atteinte respiratoire est péjorative avec un doublement de la mortalité (52,5% vs 20%).

Le profil cytokinique associé aux formes sévères de la COVID-19 ressemble au syndrome hémophagocytaire : augmentation de l'IL2, IL7, granulocyte-colony stimulating factor, interféron- γ , inductible protein 10, monocyte chemoattractant protein 1, macrophage inflammatory protein 1- α , et TNF- α (14).

2.2.4 Lymphopénie dans la COVID-19 et physiopathologie

En regard des premières études épidémiologiques à Hubei (12–14), des points clés de la physiopathologie de l'infection par le SARS-CoV-2 se dégagent. En effet, les cas sévères se manifestent plutôt chez les patients comorbides à risque cardiovasculaire comme les diabétiques ou ceux souffrant d'hypertension artérielle. D'autres manifestations incluant des déficits immunitaires, une activation de la coagulation, des myocardites, insuffisance d'organes et pneumopathies bactériennes secondaires sont largement décrites.

Dans la majorité des cas sévères ou des décès, une lymphopénie et un état pro-inflammatoire sont rencontrés comme dans l'infection en 2003 par le SARS (88).

Sur le plan moléculaire, des mécanismes immuns cellulaires et humoraux sont susceptibles d'expliquer la physiopathologie (89,90). En plus d'une stimulation macrophagique

et lymphocytaire directe, des mécanismes immuns médiés par les lymphocytes B et T sont décrits au moment de la réponse contre le SARS-CoV-2 (89–91). Le mécanisme immunitaire comprend une phase de présentation antigénique du SARS-CoV-2 et d'activation des lymphocytes B. Peut aussi survenir l'implication des lymphocytes T helper (CD4+) et des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+). Les premiers sont en mesure de favoriser la présentation antigénique aux différents effecteurs, tandis que les seconds agissent directement sur le virus. Par ailleurs, les lymphocytes B produisent des anticorps permettant une neutralisation virale (90). L'épuisement lymphocytaire paraît donc être un point clé dans l'évolution de la maladie (92).

2.2.4.1 Apoptose directe

L'état de sepsis est connu pour induire une lymphopénie (93). L'immunosuppression ainsi induite serait responsable d'une partie des décès (94,95). Cet état « d'immuno-dépression post agression » implique à la fois les réponses immunitaires innées et adaptatives (93). La principale hypothèse de cette lymphopénie repose sur l'apoptose (96–98).

L'étude monocentrique rétrospective du Pr Chen rend compte de l'impact du SARS-CoV-2. Le virus envahit les cellules épithéliales de l'arbre respiratoire permettant une extension aux autres cellules, infectant ainsi les globules blancs, et particulièrement les lymphocytes T (12). A noter que les récepteurs ACE2, servant de porte d'entrée au virus, sont présents sur les lymphocytes (99,100). Le déficit en cellules immunitaires et la lymphopénie décrites dans cette même étude suggèrent une réponse immunitaire à médiation cellulaire (12,89).

Une étude portant sur le transcriptome de cellules infectées par le SARS-CoV-2 a permis de mettre en évidence les nombreuses cytokines sécrétées au cours de la COVID-19 (101). Cette

dernière suggère que la lymphopénie serait expliquée par l'activation de l'apoptose et la voie du P₅₃.

Une étude Iranienne a aussi mis en exergue une propension à l'apoptose des cellules mononuclées chez les patients COVID, qui serait par ailleurs corrélée à la sévérité de la maladie (102).

L'atteinte directe des lymphocytes est également pourvoyeuse d'infections secondaires majorant le risque de décès.

2.2.4.2 Atteinte des organes lymphoïdes et progéniteurs

Une étude antérieure menée par l'équipe du Dr Chu sur le MERS-CoV montre que ce virus infecte les cellules T périphériques et les organes lymphoïdes comme la rate et les tonsilles, induisant par la suite l'apoptose des cellules T (103).

Ubiquitaire, le récepteur ACE2 est exprimé entre autre dans les tissus lymphoïdes, la rate, la moelle osseuse, le thymus, et le foie (99). Par analogie, dans la COVID 19, l'infection par le SARS-CoV-2 induirait une atteinte des organes lymphoïdes ainsi que des cellules souches hématopoïétiques (104).

2.2.4.3 Cytokines et distraction lymphocytaire

Une étude récente sur le SARS-CoV-2 émet l'hypothèse que l'état pro-inflammatoire dans les différents compartiments du corps serait à l'origine d'une distraction des lymphocytes (105).

Un article précédemment cité portant sur le transcriptome de cellules infectées par le SARS-CoV-2 a permis de mettre en évidence les nombreuses cytokines sécrétées au cours de la COVID-19 (101). Parmi ces dernières, certaines peuvent attirer les lymphocytes selon leurs distributions dans l'organisme ; hypothèse soutenue par certains auteurs (105) et analyses d'autopsies montrant une infiltration lymphocytaire dans le parenchyme pulmonaire (106).

2.2.4.4 Inhibition métabolique lymphocytaire

Le bon fonctionnement métabolique lymphocytaire dépend de facteurs cardiovasculaires et permet leur activation, prolifération et différenciation (107–109). Par ailleurs, le lactate joue aussi un rôle prépondérant en altérant le fonctionnement des CD4 et CD8 (110). Le lactate inhibe notamment la mobilité des cellules CD4+ et bloque l'efficacité des fonctions cytolytiques des CD8 (110).

Or, il est clairement mis en évidence que la COVID-19 induit une lactatémie (46,54,58) et des perturbations endothéliales (111).

2.2.4.5 Lymphopénie et axe hypothalamo-hypophysaire

Initialement décrite dans l'infection à SARS-CoV, la lymphopénie était expliquée par des mécanismes indirects comme une augmentation du niveau de cortisol plasmatique : le niveau de cortisol était directement corrélé à la profondeur de la lymphopénie et neutropénie dans le SARS (112). De manière générale, le cortisol induit une redistribution des cellules circulantes dans les différentes parties du corps (113) et une lymphopénie. En effet, l'impact négatif des glucocorticoïdes sur la lymphopoïèse est clairement établi. (114).

Sur le plan histologique, il a été mis en évidence que les surrénales, l'hypothalamus et la glande pituitaire expriment aussi les récepteurs ACE2 (99,100). Par analogie de structure, il pourrait donc exister une atteinte de ces organes dans la COVID-19.

De plus, des atteintes hypothalamo-hypophysaires sont décrites avec le SARS, menant à un hypocortisolisme (115). Et de manière plus générale, il a été montré qu'un état septique prolongé est associé à une dysfonction de l'axe corticotrope (116).

En outre, il existe une entité appelée « *Insuffisance Corticostéroïdienne Associée à l'État Critique* » ou « *Critical Illness-Related Corticosteroid Insufficiency* » (CIRCI en anglais), définie par une aberration de synthèse et de sécrétion du cortisol ainsi que de l'activité des cellules corticostéroïdiennes qui est inappropriée pour les patients en état critique (117). Le CIRCI est supposé se produire chez les patients en sepsis, en choc septique, et présentant une pneumonie ou un SDRA (117).

Rejoignant cette idée, une étude récente sur le SARS-CoV-2 a montré que le niveau de cortisol est plus faible chez les patients de réanimation atteints de la COVID-19 que les patients hospitalisés en réanimation pour une autre étiologie (118). Cependant, les études mettent en évidence une lymphopénie dans le SARS-CoV-2 ce qui ne correspond pas à un état consécutif d'hypocorticisme.

La causalité de l'axe corticotrope sur la lymphopénie dans la COVID-19 reste à démontrer, mais pourrait être une piste intéressante.

2.3 ÉOSINOPÉNIE

2.3.1 Définition

La part normale d'éosinophiles représente un faible pourcentage (entre 1 et 3%) des leucocytes circulants, mais ce pourcentage peut grandement varier selon les pathologies (119,120).

L'utilité de l'observation des éosinophiles a longtemps été axée sur l'orientation diagnostique d'infections parasitaires (121), d'allergies (122), d'hémopathies et de cancers (123), ou même de vascularites (124).

Une valeur basse d'éosinophiles a été suggérée, par Schilling dès 1929, comme marqueur d'infection bactérienne (125). Une éosinopénie est effectivement rapportée en cas d'état pro-inflammatoire (126) en particulier dans les situations de sepsis (127).

La valeur seuil inférieure à 10 cellules /mm³ semble un marqueur intéressant pour le diagnostic et pronostic de sepsis aux urgences ou en réanimation (127–133), bien que le sujet fasse encore parfois débat (134,135). La valeur seuil retenue dans la littérature ne fait pas consensus mais une valeur inférieure à 10 cellules /mm³ est fréquemment décrite (136). En cas de stress, le mécanisme serait en partie expliqué par les glucocorticocorticoïdes et l'adrénaline (136).

On retient le seuil supérieur égal à 350 cellules /mm³ pour parler d'éosinophilie (118).

2.3.2 Éosinophiles, genèse et rôles

Comme les neutrophiles et les basophiles, les éosinophiles font référence à un sous-type de granulocytes dérivant de la moelle osseuse (137). Leur nom vient de l'affinité particulière

de leur granules cytoplasmiques pour l'éosine (137). Ils ont été décrits la première fois en 1893 par docteur Zappert comme marqueur d'infection (138).

Sur le plan moléculaire, le développement des éosinophiles nécessite 3 facteurs de croissance : GM-CSF, l'IL3 et l'IL5 (139). Ce dernier est plus spécifique à la maturation éosinophile, alors que les deux premiers peuvent agir sur les autres leucocytes (140). Chez les souris, l'IL5 affecte aussi les lymphocytes ce qui reste incertain encore chez l'humain (141). Chez l'humain, la stimulation par l'IL2 des cellules T de patients présentant une éosinophilie induit la production d'IL5 par ces lymphocytes ce qui confirme le rôle majeur de cette chemokine (142).

Les éosinophiles jouent de multiples rôles dont la production de médiateurs pro-inflammatoires :

- Synthèse de facteur d'activation plaquettaire suite à leur activation (143),
- Synthèse de cyclo-oxygénase (144),
- Dégranulation des cellules mastocytaires par la peroxydase éosinophile (145),
- Synthèse de molécules oxydatives puissantes majorant l'inflammation locale (146),
- Défense immunitaire principalement contre les parasites de type helminthe (147),
- Interaction lymphocytaire et présentation antigénique grâce à la possibilité d'exprimer le CD4 (148) ainsi que le complexe d'histocompatibilité HLA-DR (149). Cela leur permet d'induire une réponse lymphocytaire antigène-spécifique. Le Lymphocyte Chemoattractant Factor (LCF) est une molécule produite par les lymphocytes T activés suite à leur stimulation par de l'histamine (150) ou un antigène spécifique (151). Elle provoque, après interaction avec le CD4 des lymphocytes (152), une migration et activation de ces derniers (153). Par analogie

structurelle, les CD4 sur les éosinophiles peuvent induire les mêmes effets. Les cellules T activées par le LCF contribuent au recrutement des éosinophiles lors de réactions inflammatoires (154).

De précédentes études décrivaient une installation rapide et prolongée de l'éosinopénie dans un contexte inflammatoire (155,156).

2.3.3 Éosinopénie dans la COVID-19 et physiopathologie

L'éosinopénie a été rapportée dans les premières études épidémiologiques dont celle de Zhang qui décrivait 53% d'éosinopénie à l'admission (définie comme inférieure à 20 cellules /mm³) (47). A noter que la lymphopénie était corrélée à l'éosinopénie dans ce même article.

L'équipe du Dr Du a aussi décrit sur une série de 85 décès imputés à la COVID-19, 81% d'éosinopénie (seuil à 20 cellules /mm³) à l'admission.

Une étude américaine portant sur 50 patients tend à montrer une corrélation entre l'éosinopénie et le pronostic (157). Celle-ci comparait 50 patients infectés par le SARS-CoV-2 à 50 patients ayant contracté la grippe. Dans le premier groupe, 60% présentaient une éosinopénie à 0 /mm³ contre 16% pour la grippe. De plus, 86% des patients décédés de la COVID-19 avaient une éosinopénie persistante contre 50% des survivants.

Une petite cohorte sur 10 patients COVID sous Lopinavir porte à croire que l'éosinopénie pourrait être un marqueur de suivi dans l'évolution de l'infection (158). En effet, le nombre d'éosinophiles augmente avec l'amélioration clinico-biologique.

2.3.3.1 Déplétion en CD8 et hyper-inflammation

Il semblerait que l'éosinopénie soit expliquée en partie par la déplétion en CD8 déjà évoquée précédemment. En effet, l'IL5, produit par les CD8, joue un rôle majeur dans la prolifération des éosinophiles et donc sur l'inflammation et l'hyper-réactivité bronchique (151–153).

2.3.3.2 Perturbation de l'éosinophilopoïèse et de la médiation

Les cellules souches hématopoïétiques, précurseurs des globules blancs, possèdent le récepteur ACE2, porte d'entrée du SARS-CoV-2 (104). Ceci expliquerait en partie l'éosinopénie retrouvée dans l'infection par ce virus. Des études décrivent aussi une atteinte de la formation, du développement des éosinophiles ainsi que de leurs facteurs de médiation (126,162).

Néanmoins, les éosinophiles ne semblent pas être particulièrement représentés dans le parenchyme pulmonaire chez les patients COVID (163) même dans les analyses post-mortem (164). En revanche, les glucocorticoïdes sont reconnus pour induire une migration rapide des éosinophiles dans la moelle osseuse (165). Cela explique en partie l'éosinopénie provoquée par les corticoïdes.

Par ailleurs, l'IFN1 est connu pour induire une apoptose directe des éosinophiles (166). Cependant, ce médiateur crucial dans la lutte contre les infections virales ne semblent pas responsable de l'état pro-inflammatoire de la COVID-19 (167). En effet, les concentrations plasmatiques retrouvées sont trop faibles pour induire de telles modifications.

2.3.3.3 Majoration de charge virale et perturbation du rétrocontrôle

Comme entrevu dans le paragraphe sur les généralités des éosinophiles, ces cellules présentent une activité antivirale grâce à des protéines cytoplasmiques (148,150). On peut donc considérer qu'une éosinopénie entraînerait une baisse des défenses immunitaires et la charge virale serait donc plus importante au fur et à mesure de l'éosinopénie.

2.4 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Ainsi, plusieurs facteurs pronostiques potentiels ont été dégagés dans l'infection à SARS-CoV-2. Parmi les nombreux paramètres biologiques explorés dans les études, certains déterminants de la formule leucocytaire, l'éosinopénie et la lymphopénie, suscitent un intérêt certain. La lymphopénie, en particulier, semble un marqueur prometteur pour une évaluation précoce de la sévérité de l'infection. Comme vu précédemment, la COVID-19 induit une diminution du taux de lymphocytes circulants, par l'intermédiaire de différents mécanismes, et la profondeur de la lymphopénie semble liée à la gravité.

L'objectif principal de notre étude était donc de déterminer l'intérêt pronostique de la lymphopénie dans l'infection à SARS-CoV-2 en étudiant sa corrélation avec la sévérité et la mortalité.

3 MATÉRIEL ET MÉTHODES

3.1 PATIENTS, CRITERES D'INCLUSION ET DE NON-INCLUSION

Nous avons réalisé une étude rétrospective, multicentrique au sein de 6 services d'urgence du Grand Est : Strasbourg, Colmar, Haguenau, Trevenans, Metz et Reims. Notre étude s'est déroulée du 1^{er} mars au 30 avril 2020. La région du Grand-Est a été fortement impactée par la pandémie avec 3500 décès et plus de 12 000 infections par la COVID-19 sur cette période de temps.

Étaient éligibles tous les patients admis aux urgences puis hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2 durant ces deux mois. Les critères d'exclusion étaient d'une part les situations altérant la formule leucocytaire (169,170) : chimiothérapie, traitement immunosuppresseur, prise de corticoïde au long court, antibiothérapie avant admission, cancer ou pathologie hématologique. Et d'autre part, les patients en soins palliatifs ou pour lesquels une limitation thérapeutique a été instaurée.

3.2 RECUEIL DE DONNÉES

Nous avons recueilli de manière rétrospective les données à partir de supports informatiques spécifiques aux services d'urgence, de médecine et de réanimation concernés. Les données incluaient les paramètres anamnestiques, cliniques, biologiques, ainsi que les informations relatives à la prise en charge et au devenir des patients.

Nous avons renseigné les traitements et les antécédents, notamment les pathologies cardiovasculaires, le statut diabétique et l'insuffisance rénale préexistante. L'autonomie de chaque patient a été évaluée grâce au score de Knaus (171), afin de classer les patients en deux catégories : totalement autonomes si score de Knaus à 6, partiellement autonomes sinon.

La sévérité de l'infection, définie dans notre étude par l'admission en réanimation, était notre critère de jugement principal, et la mortalité hospitalière notre critère de jugement secondaire.

Les paramètres biologiques recueillis comprenaient la créatinine, la CRP, les leucocytes totaux, les lymphocytes ainsi que les éosinophiles. Concernant les lymphocytes, leur valeur normale est comprise entre 1000 et 4000 cellules /mm³ selon le laboratoire, la lymphopénie est dite sévère si inférieure à 500 cellules /mm³ (172–174). Concernant les éosinophiles, leur valeur normale est comprise entre 100 et 400 /mm³, l'éosinopénie est dite sévère si inférieure à 50/mm³ et indétectable si égal à 0 /mm³ (127,132,133). Par ailleurs, nous avons calculé la variation du nombre de lymphocytes et d'éosinophiles entre le bilan d'admission, à 24 heures de prise en charge et au dernier jour de prise en charge.

3.3 ÉTHIQUE

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique loco-régional de l'université de Strasbourg en France (référence CE : 2020-39), qui en accord avec la législation française permet de surseoir le consentement des patients dont les données sont recueillies de manière rétrospective.

3.4 ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses statistiques comportaient une partie descriptive et une partie analytique.

L'analyse descriptive des variables qualitatives a été réalisée en déterminant pour chacune l'effectif et la proportion dans l'échantillon.

L'analyse descriptive des variables quantitatives a constitué à donner pour chacune la moyenne et son intervalle de confiance à 95%, l'écart type, la médiane, le premier et troisième interquartile. Les normalités des distributions ont été analysées en utilisant les tests de Shapiro–Wilk ou de Kolmogorov–Smirnov via des diagrammes quantile-quantile.

Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées grâce au test du Chi² ou au test exact de Fischer pour les valeurs inférieures à 5. Pour chaque variable un rapport de côtes et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés. Nous avons également réalisé des courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) pour évaluer la performance de la lymphopénie dans la prédiction de la sévérité et de la mortalité.

L'analyse inférentielle pour les variables quantitatives a été effectuée avec le test t-Student lorsque la variable était gaussienne, ou le test de Mann Whitney Wilcoxon en cas d'hétéroscédasticité ou de variables ne suivant pas la loi normale.

Les analyses multivariées ont été réalisées en utilisant un modèle de régression logistique sur les variables pertinentes.

La valeur $p < 0.05$ a été choisie comme seuil de significativité.

Nous avons effectué les analyses statistiques en utilisant Shinystat et le logiciel R.

4 RÉSULTATS

4.1 CARACTERISTIQUES INITIALES DE LA POPULATION

Durant les deux mois d'inclusion, 49326 patients ont été admis dans les services des urgences en prenant en compte tous les centres hospitaliers participant à cette étude. Parmi eux, 4470 ont été diagnostiqués avec une infection à SARS-CoV-2 par RT-PCR sur prélèvement nasopharyngé. 1738 patients présentaient des critères d'exclusion, 1685 n'ont pas été hospitalisés. Au total, 1047 patients ont été inclus dans l'étude. Le diagramme des flux est présenté sur la *figure 7*.

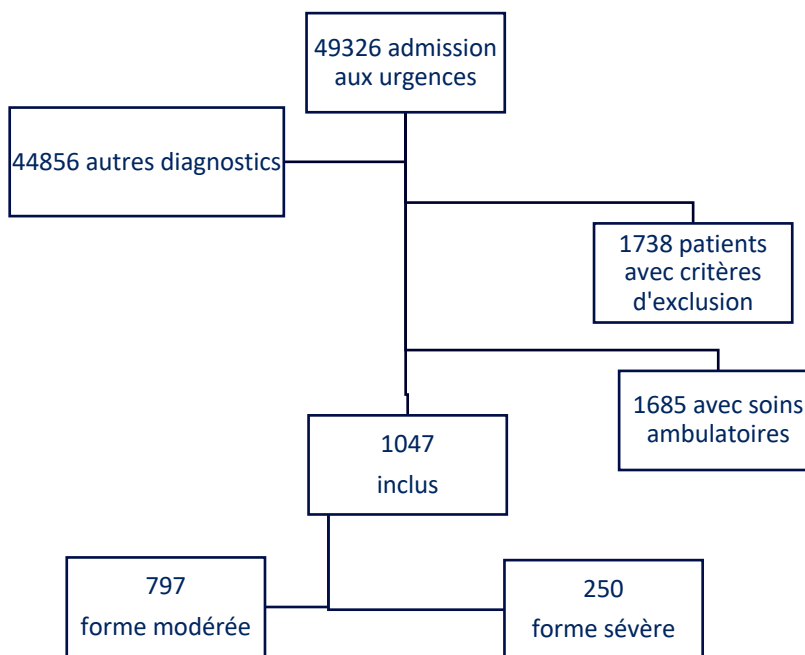


Figure 7 : Diagramme des flux

La majorité était de sexe masculin (617 soit 58.9%), l'âge médian était de 69 ans, 714 patients (68.1%) avaient un IMC supérieur à 25 kg/m².

Concernant les antécédents, 598 (57.1%) avaient de l'hypertension artérielle, 280 (26.7%) un antécédent de diabète, et 249 (23.8%) d'entre eux avaient une insuffisance rénale préexistante. Sur le plan de l'autonomie, 803 (76.7%) étaient autonomes selon le score de Knaus.

Les paramètres vitaux médians étaient les suivants : 134 mmHg de systolique, 74 mmHg de diastolique, 88 battements par minute, 22 cycles respiratoires par minute, une saturation transcutanée en oxygène à 92%, un débit d'oxygène nécessaire pour obtenir une saturation supérieure à 95% à 2/L/min et une température à 37,7°C. Le délai médian du début des symptômes était de 7 jours. 73% des patients étaient dyspnéiques.

Sur le plan biologique, 637 (60.8%) présentaient une lymphopénie inférieure à 1000 /mm³ à l'admission et 816 (77.9%) présentaient une éosinopénie inférieure à 20 /mm³.

Sur l'ensemble des patients inclus, 351 (33.5%) présentaient une forme scannographique modérée et 191 (18.2%) une forme sévère.

4.2 COMPARAISON ET CORRÉLATION SELON LA SÉVÉRITÉ DE L'INFECTION.

250 patients (soit 23.9%) ont été hospitalisés en réanimation, les 797 autres présentaient une forme modérée et ont été hospitalisés en service conventionnel.

Les caractéristiques de la population et les données cliniques à l'admission sont comparées entre les deux groupes de sévérité dans le *tableau 1*.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population infectée par SARS-CoV-2 et comparaison en fonction de la sévérité

	Total des patients (n = 1047)	Sévérité moyenne (n = 797)	Réanimation (n = 250)	Odds Ratio (IC95%)	p
Caractéristiques générales					
Age	69 (58 - 79)	70 (58 - 82)	66 (58 - 72)	/	<0.001
Age > 75 ans	339 (32.4)	304 (38.1)	35 (14.0)	0.26 (0.17 - 0.39)	<0.001
Sexe (H)	617 (58.9)	438 (55.0)	179 (71.6)	2.08 (1.51 - 2.85)	<0.001
IMC (kg/m ²)	27.7 (24.4 - 31.9)	27.5 (24.2 - 31.8)	28 (25 - 32.4)	/	0.014
Surcharge pondérale (IMC>25)	714 (68.1)	531 (66.6)	183 (73.2)	1.37 (0.99 - 1.91)	0.05
Comorbidités					
HTA	598 (57.1)	461 (57.8)	137 (54.8)	0.88 (0.66 - 1.19)	0.439
Diabète	280 (26.7)	205 (25.7)	75 (30.0)	1.24 (0.89 - 1.71)	0.183
Tabagisme actif	46 (4.4)	34 (4.3)	12 (4.8)	1.13 (0.52 - 2.28)	0.72
Insuffisance rénale	249 (23.8)	207 (26.0)	42 (16.8)	0.58 (0.39 - 0.84)	0.004
ATCD cardio-vasculaires	363 (34.7)	295 (37.0)	68 (27.2)	0.64 (0.46 - 0.87)	0.006
ATCD respiratoires	205 (19.6)	152 (19.1)	53 (21.2)	1.14 (0.79 - 1.64)	0.46
Partiellement autonome	244 (23.3)	225 (28.2)	19 (7.6)	0.21 (0.12-0.34)	<0.001
Présentation au SAU					
SpO ₂ (%)	92 (88 - 95)	93 (89 - 96)	88 (81 - 91)	/	<0.001
SpO ₂ < 92%	518 (49.5)	325 (40.8)	193 (77.2)	4.91 (3.51 - 6.95)	<0.001
Tachypnée FR > 25	386 (36.9)	249 (31.2)	137 (54.8)	2.67 (1.97 - 3.61)	<0.001
Débit O ₂ pour SpO ₂ >92% (L/min)	2 (0 - 4)	2 (0 - 3)	4 (2 - 9)	/	<0.001
Etat de choc	14 (1.3)	7 (0.9)	7 (2.8)	3.25 (0.96 - 10.96)	0.05
Tachycardie (FC > 100 bpm)	261 (24.9)	178 (22.3)	83 (33.2)	7.73 (1.25 - 2.38)	<0.001
Délai d'apparition symptômes (j)	7 (3 - 9)	6 (3 - 9)	7 (4 - 8.75)	/	0.18

Variables quantitatives exprimées en médiane (Q1 - Q3), variables qualitatives en effectif (proportion %)

Dans le sous-groupe « réanimation », les patients étaient statistiquement plus jeunes (66 vs 70 ans), plutôt de sexe masculin (71,6% vs 55%) et avaient un IMC plus important (28 kg/m² vs 27,5 kg/m²).

Au sein de ce même groupe, 68 (27.2%) avaient des antécédents cardiovasculaires et 42 (16.8%) une insuffisance rénale.

Cliniquement, les cas de réanimation présentaient davantage de symptômes d'insuffisance respiratoire que les cas modérés. En effet, 40.8% patients avec une atteinte modérée présentaient une saturation inférieure à 92% en air ambiant comparé à 77.2% des patients de réanimation soit un OR à 4.91 (3.51 - 6.95).

Le *tableau 2* décrit les résultats paracliniques et le devenir des patients pour chaque groupe de sévérité.

Tableau 2 : Données paracliniques et devenir de la population infectée par SARS-CoV-2, en fonction de la sévérité

	Total des patients (n = 1047)	Sévérité moyenne (n = 797)	Réanimation (n = 250)	Odds Ratio (IC95%)	p
Biologie					
Creatinine (umol/L)	79 (64 - 99)	77 (63 - 98)	85 (70 - 102.75)	/	0.978
Hémoglobine (g/dL)	13.7 (12.5 - 14.8)	13.60 (12.4 - 14.7)	13.90 (13 - 15.2)	/	<0.001
Plaquettes (G/L)	194 (151 - 248)	195 (153 - 247)	191.5 (142.2 - 252.7)	/	0.415
CRP (mg/L)	81.2 (39 - 142.6)	67 (33 - 128)	125 (76.5 - 192.1)	/	<0.001
CRP > 100	427 (40.8)	278 (34.9)	149 (59.6)	2.75 (2.04 - 3.73)	<0.001
Lactate (mmol/L)	1.2 (0.9 - 1.6)	1.1 (0.8 - 1.5)	1.3 (1 - 1.7)	/	<0.001
Bilirubine totale (mg/L)	6.55 (3.27 - 10.5)	6.5 (3.3 - 10.4)	6.9 (3.2 - 11)	/	0.547
Leucocytes totaux (/mm ³)	6360 (4850 - 8505)	6230 (4830 - 8300)	7000 (4917 - 9517)	/	0.002
Éosinophiles (/mm ³)	0 (0 - 10)	0 (0 - 10)	0 (0 - 0)	/	0.002
Éosinophiles < 20/mm ³	816 (77.9)	599 (75.2)	217 (86.8)	2.17 (1.44-3.35)	<0.001
Neutrophiles (/mm ³)	4930 (3430 - 6935)	4740 (3370 - 6370)	465 (3752.5 - 8007.5)	/	<0.001
Neutrophiles > 10000/mm ³	82 (7.8)	52 (6.5)	30 (12.0)	1.95 (1.17 - 3.21)	0.007
Lymphocytes (/mm ³)	870 (620 - 1200)	900 (640 - 1220)	780 (557.5 - 1110)	/	0.012
Lymphocytes < 800/mm ³	446 (42.6)	313 (39.3)	133 (53.2)	1.76 (1.31 - 2.36)	<0.001
Lymphocytes < 500/mm ³	144 (13.7)	97 (12.2)	47 (18.8)	1.67 (1.11 - 2.48)	0.011
Lymphocytes H24 (/mm ³)	950 (665 - 1300)	1010 (710 - 1380)	785 (570 - 1100)	/	<0.001
Delta lympho + H24 (/mm ³)	60 (-150 - 300)	90 (-130 - 340)	-20 (-170 - 167.5)	/	<0.001
Lymphocytes sortie H (/mm ³)	1340 (970 - 1855)	1290 (930 - 1730)	595 (1132.5 - 2157.5)	/	<0.001
Delta lympho + sortie (/mm ³)	410 (40 - 845)	330 (10 - 700)	760 (242.5 - 1277.5)	/	<0.001
Atteinte à la IDM :					
Modérée (<25%)	351 (33.5)	315 (39.5)	36 (14.4)	0.89 (0.5 - 1.6)	0.681
Sévère (>50%)	191 (18.2)	89 (11.2)	102 (40.8)	8.9 (5.2 - 15.7)	<0.001
Traitements					
Antibiotique	463 (44.2)	339 (42.5)	124 (49.6)	1.33 (0.99 - 1.79)	0.05
Nbombre de jours sous oxygène	7 (3 - 14)	5 (1 - 8)	20 (13 - 30)	/	<0.001
Devenir					
Surinfection bactérienne	147 (14)	24 (3.0)	123 (49.2)	31 (19 - 52.3)	<0.001
Maladie thrombo-embolique :	69 (6.6)	26 (3.3)	43 (17.2)	/	<0.001
1 = TVP	19 (1.8)	2 (0.3)	17 (6.8)	31.7 (8.9 - 200.7)	<0.001
2 = EP	50 (4.8)	24 (3.0)	26 (10.4)	4 (2.3 - 7.2)	<0.001
Durée totale d'hospitalisation (j)	10 (7 - 18)	9 (6 - 12)	24 (16.2 - 37)	/	<0.001
Mortalité hospitalière	146 (13.9)	86 (10.8)	60 (24)	2.6 (1.8 - 3.8)	<0.001

Variables quantitatives exprimées en médiane (Q1 - Q3), variables qualitatives en effectif (proportion %)

Biologiquement, à l'admission aux urgences, la CRP supérieure à 100 mg/L était présente chez 34.9% des patients avec atteinte modérée comparée à 59.6% des patients de réanimation soit un OR = 2.75 (2.04 - 3.73). La valeur du lactate était légèrement supérieure parmi les cas les plus sévères, de manière significative.

Sur la première analyse réalisée à l'admission, les lymphocytes étaient statistiquement plus bas dans le groupe réanimation que dans le groupe de sévérité modérée : à $780 /\text{mm}^3$ versus $900 /\text{mm}^3$. Tandis que la valeur médiane des éosinophiles ne différait pas entre les groupes, il y avait plus de patients présentant une éosinopénie inférieure à $20 /\text{mm}^3$ dans le sous-groupe réanimation avec un OR = 2,17 (1.44 – 3.35).

Sur le deuxième prélèvement réalisé à 24 heures de l'admission, les lymphocytes étaient toujours significativement différents dans les deux groupes avec respectivement $1010 /\text{mm}^3$ et $785 /\text{mm}^3$ dans les groupes modérés et sévères.

Concernant la mesure du delta entre les deux valeurs de lymphocytes à H24, on note une chute du taux de lymphocytes dans le groupe réanimation, avec respectivement un delta de 90 (-130 - 340) et -20 (-170 - 167.5) cellules entre les groupes modérés et sévères.

Par ailleurs, la valeur médiane des leucocytes totaux était significativement différente entre les deux groupes : $6230 /\text{mm}^3$ vs $7000 /\text{mm}^3$ respectivement dans les groupes modérés et sévères.

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les groupes concernant la bilirubinémie, la créatininémie et le taux de plaquettes.

La durée médiane de l'oxygénothérapie était significativement différente entre les deux groupes : 5 jours dans le groupe atteinte modérée et 20 jours dans le groupe réanimation ; $p < 0.001$.

En outre, les événements thrombo-emboliques étaient plus fréquents dans le sous-groupe le plus sévère (43 vs 36, $p < 0.001$).

La durée d'hospitalisation chez les patients admis en réanimation était significativement plus longue : durée médiane de 24 jours versus 9 jours dans le sous-groupe modéré avec un $p < 0.001$. La mortalité était significativement plus importante dans le sous-groupe de patients admis en réanimation avec 24% contre 10.8% de décès respectivement dans les sous-groupes réanimation et sévérité modérée, et un OR à 2.6 (1.8 - 3.8).

Par ailleurs, nous avons étudié la performance de la lymphopénie comme marqueur prédictif de la sévérité via une courbe ROC. L'aire sous la courbe (AUC) pour la lymphopénie était de 52.9% (57% - 61.1%).

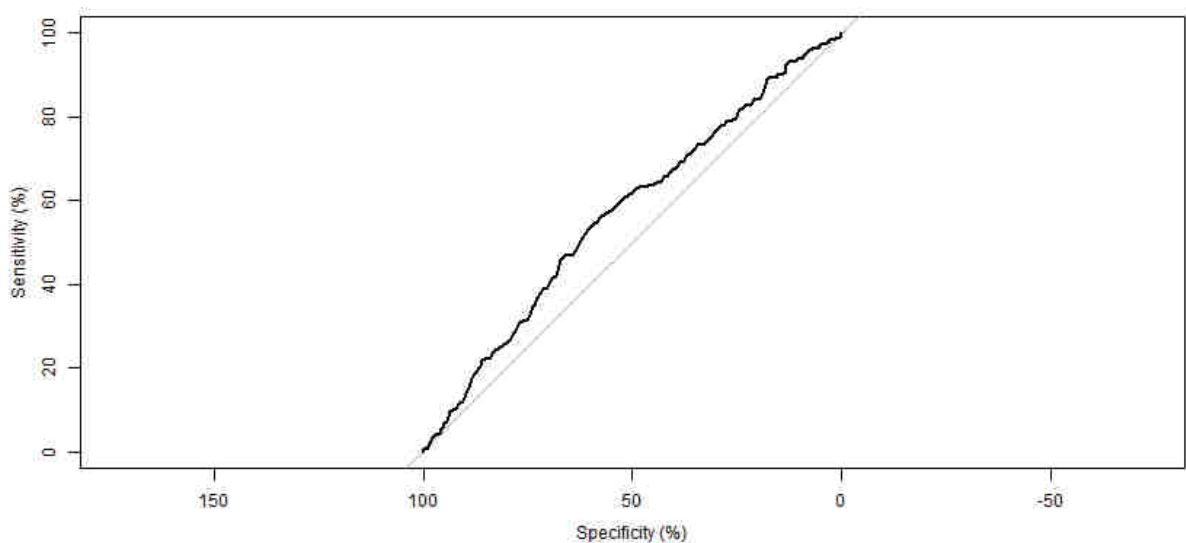


Figure 8 : Courbe (ROC) pour la faculté des lymphocytes circulants à prédire la sévérité

Les résultats de l'analyse multivariée sont colligés dans le *tableau 3* et illustrés par la *figure 9*. Plusieurs variables influençantes de manière indépendante ont pu être mises en évidence.

Tableau 3 : Analyse multivariée des patients avec infection à SARS-CoV-2 en fonction de la sévérité

	Odds Ratio (IC95%)	p value
Caractéristiques générales		
Age > 75 ans	0.41 (0.23 - 0.69)	0.001
IMC > 30 kg/m ²	1.27 (0.83 - 1.93)	0.271
Sexe (F)	0.73 (0.47-1.13)	0.164
Comorbidités		
Insuffisance rénale	0.84 (0.49 - 1.43)	0.519
HTA	1.07 (0.66 - 1.72)	0.777
Diabète	1.08 (0.68 - 1.71)	0.735
Partiellement autonome	0.24 (0.12-0.46)	<0.001
Présentation au SAU		
SpO ₂ < 92%	4.27 (2.72 - 6.82)	<0.001
Tachypnée FR > 25 cpm	1.65 (1.08 - 2.54)	0.021
Atteinte à la TDM		
sévère (>50%)	3.77 (1.84 - 8.05)	<0.001
Biologie		
Creatinine > 100 umol/L	1.34 (0.81 - 2.21)	0.251
CRP > 100 mg/L	2.94 (1.95 - 4.45)	<0.001
Lymphopénie < 800/mm ³	1.92 (1.23 - 3.02)	0.004
Lymphopénie < 500/mm ³	1.01 (0.58 - 1.74)	0.978
PNN > 10000/mm ³	1.95 (0.95 - 3.91)	0.063
Eosinopénie < 20/mm ³	2.18 (1.24-3.97)	0.009
Différentiel lymphopénie nég H24	3.36 (2.18 - 5.22)	<0.001

Les facteurs associés à la sévérité de façon significative dans notre étude étaient une saturation inférieure à 92% avec un OR à 4.27 (2.72 - 6.82) ; une tachypnée > 25 cycles par minute avec un OR à 1.65 (1.08 – 2.54) ; une atteinte scannographie sévère avec un OR à 3.77 (1.84 – 8.05) ; une CRP supérieure à 100 mg/L avec un OR à 2.94 (1.95 - 4.45) ; une lymphopénie inférieure à 800/mm³ avec un OR à 1.92 (1.23 - 3.02) ; une baisse des lymphocytes à H24 avec un OR à 3.36 (2.18 - 5.22) ainsi qu'une éosinopénie inférieure à 20 /mm³ avec un OR à 2.18 (1.24 – 5.22).

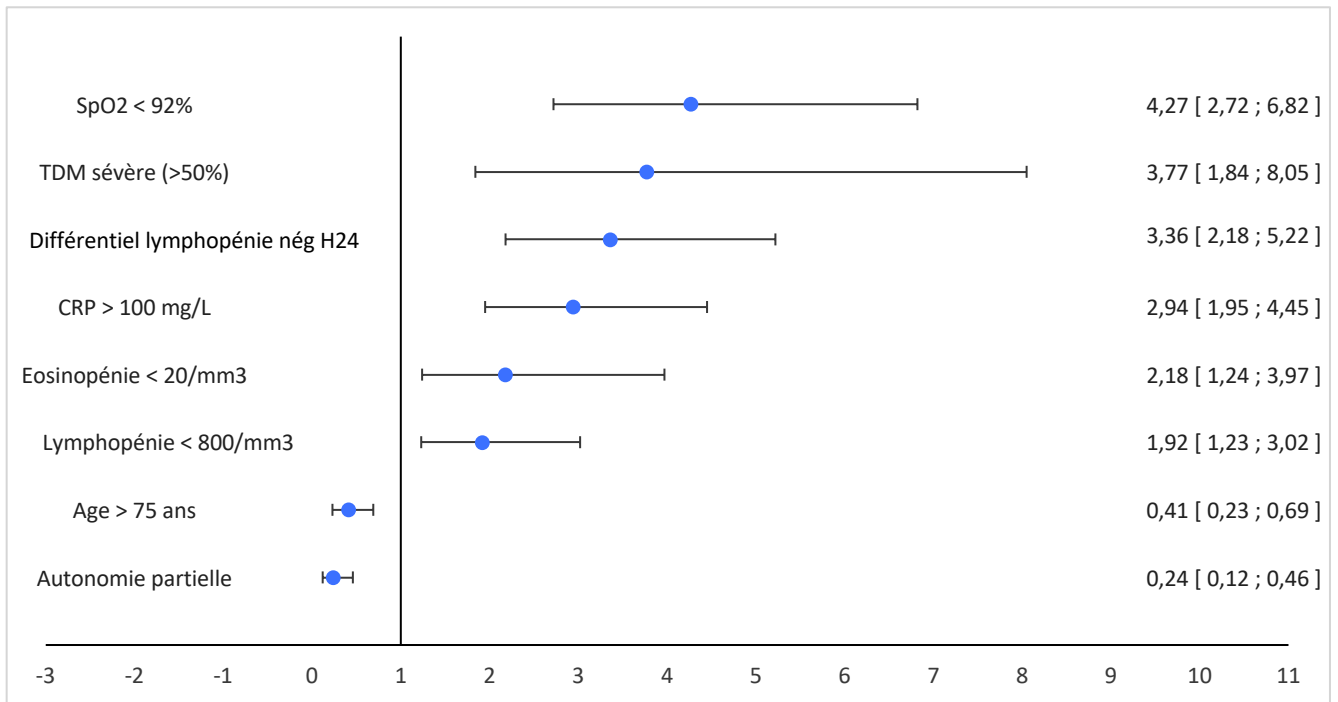


Figure 9 : Forest plot des facteurs de sévérité d'infection à SARS-CoV-2

Notre analyse montre des résultats paradoxaux concernant l'âge supérieur à 75 ans avec un OR à 0.41 (0.23 - 0.69) et le degré de dépendance avec un OR à 0.24 (0.12-0.46) qui apparaissent alors comme des facteurs protecteurs.

4.3 COMPARAISON ET CORRÉLATION SELON LA MORTALITE DE L'INFECTION.

Les caractéristiques de la population et les données cliniques à l'admission sont comparées entre survivants et non survivants dans le *tableau 4*.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la population infectée par SARS-CoV-2 et comparaison en fonction de la survie

	Total des patients (n = 1047)	Survivants (n = 901)	Non survivants (n = 146)	Odds Ratio (IC95%)	p
Caractéristiques générales					
Age	69 (58 - 79)	67 (56 - 77)	78 (70 - 86)	/	<0.001
Age > 75 ans	339 (32.4)	255 (28.3)	84 (57.5)	3.43 (2.36 - 5)	<0.001
Sexe (H)	617 (58.9)	529 (58.7)	88 (60.3)	1.06 (0.75 - 1.52)	0.722
IMC (kg/m ²)	27.7 (24.4 - 31.9)	27.7 (24.5 - 32)	27.8 (24.1 - 31.2)	/	0.618
Surcharge pondérale (IMC>25)	714 (68.2)	613 (68)	101 (69.2)	1.05 (0.71 - 1.58)	0.78
Comorbidités					
HTA	598 (57.1)	490 (54.4)	108 (74)	2.38 (1.59 - 3.63)	<0.001
Diabète	280 (26.7)	237 (26.3)	43 (29.5)	1.17 (0.78 - 1.74)	0.43
Tabagisme actif	46 (4.4)	42 (4.7)	4 (2.7)	0.58 (0.15 - 1.61)	0.29
Insuffisance rénale	249 (23.8)	195 (21.6)	54 (37)	2.12 (1.43 - 3.12)	<0.001
ATCD cardio-vasculaires	363 (34.7)	290 (32.2)	73 (50)	2.11 (1.46 - 3.05)	<0.001
ATCD respiratoires	205 (19.6)	166 (18.4)	39 (26.7)	1.61 (1.05 - 2.45)	0.026
Partiellement autonome	244 (23.3)	186 (20.6)	58 (39.7)	2.53 (1.72 - 3.72)	<0.001
Présentation au SAU					
SpO ₂ (%)	92 (88 - 95)	92 (88 - 95)	88 (80 - 93)	/	<0.001
SpO ₂ < 92%	518 (49.5)	421 (46.7)	97 (66.4)	2.26 (1.54 - 3.33)	<0.001
Tachypnée FR > 25	386 (36.9)	328 (36.4)	58 (39.7)	1.15 (0.79 - 1.67)	0.497
Débit O ₂ pour SpO ₂ >92% (L/min)	2 (0 - 4)	2 (0 - 3)	3 (2 - 6)	/	<0.001
Etat de choc	14 (1.34)	9 (1)	5 (3.4)	3.51 (0.91 - 11.86)	0.03
Tachycardie (FC > 100 bpm)	261 (24.9)	230 (25.5)	31 (21.2)	0.79 (0.5 - 1.22)	0.313
Délai d'apparition symptômes (j)	7 (3 - 9)	7 (3 - 9)	3 (2 - 7)	/	<0.001

Variables quantitatives exprimées en médiane (Q1 - Q3), variables qualitatives en effectif (proportion %)

Les non-survivants étaient significativement plus âgés. En effet, 28% des survivants avaient plus de 75 ans tandis que 57% des patients décédés avaient un âge supérieur à 75 ans. L'OR calculé est de 3.4 avec un IC95% à (2.36 - 5).

De plus, la moitié des patients décédés présentaient aussi des antécédents cardiovasculaires contre un tiers pour les survivants avec un OR à 2.11 (1.46 – 3.05). La tendance est similaire pour les antécédents d'HTA avec un OR à 2.38 (1.59 – 3.63) ; d'insuffisance rénale avec un OR à 2.12 (1.43 – 3.12) ; d'insuffisance respiratoire avec un OR à 1.61 (1.05 – 2.45).

En revanche, le tabagisme et l'autonomie semblaient être des facteurs protecteurs. Le tabagisme actif n'était toutefois pas significatif avec un OR = 0.58 (0.15 - 1.61). Quant à l'autonomie, l'OR de la dépendance était calculé à 2.53 (1.72 - 3.72).

Cliniquement à l'admission, les patients décédés présentaient davantage de symptômes respiratoires comparés au sous-groupe des survivants. La saturation en oxygène par mesure transdermique inférieure à 92% à l'admission était trouvée chez 66% des patients décédés versus 47% des survivants soit un OR à 2.26 (1.54 - 3.33).

Les résultats paracliniques et le devenir des patients sont comparés entre survivants et non survivants dans le *tableau 5*.

Tableau 5 : Données paracliniques et devenir de la population infectée par SARS-CoV-2, en fonction de la survie

	Total des patients (n = 1047)	Survivants (n = 901)	Non survivants (n = 146)	Odds Ratio (IC95%) (IC95%)	p
Biologie					
Creatinine (umol/L)	79 (64 - 99)	76 (63 - 95)	96 (77 - 146)	/	<0.001
Hémoglobine (g/dL)	13.7 (12.5 - 14.8)	13.8 (12.6 - 14.8)	13.2 (11.7 - 14.6)	/	0.007
Plaquettes (G/L)	194 (151 - 248)	196 (153 - 248)	181 (137.2 - 242.2)	/	0.046
CRP (mg/L)	81.2 (39 - 142.6)	79 (37 - 139)	100 (56.9 - 166.7)	/	0.002
CRP > 100	427 (40.8)	355 (39.4)	72 (49.3)	1.5 (1.04 - 2.16)	0.02
Lactate (mmol/L)	1.2 (0.9 - 1.6)	1.1 (0.8 - 1.5)	1.4 (1 - 1.9)	/	<0.001
Bilirubine totale (mg/L)	6.5 (3.3 - 10.6)	6.9 (3.6 - 10.9)	5.5 (1.9)	/	0.01
Leucocytes totaux (/mm ³)	6360 (4850 - 8505)	5360 (4830 - 8400)	6420 (4987 - 9260)	/	0.137
Éosinophiles (/mm ³)	0 (0 - 10)	0 (0 - 10)	0 (0 - 10)	/	0.275
Éosinophiles < 20/mm ³	816 (77.9)	705 (78.2)	111 (76)	0.88 (0.58 - 1.37)	0.55
Neutrophiles (/mm ³)	4930 (3430 - 6935)	4870 (3400 - 6800)	5350 (3655 - 7900)	/	0.021
Neutrophiles > 10000/mm ³	82 (7.8)	63 (7)	19 (13)	1.99 (1.09 - 3.5)	0.019
Lymphocytes (/mm ³)	870 (620 - 1200)	890 (650 - 1220)	725 (500 - 1000)	/	<0.001
Lymphocytes < 800/mm ³	446 (42.6)	362 (40.2)	84 (57.5)	2.02 (1.39 - 2.93)	<0.001
Lymphocytes < 500/mm ³	144 (13.7)	110 (12.2)	34 (23.3)	2.18 (1.37 - 3.41)	<0.001
Lymphocytes H24 (/mm ³)	950 (665 - 1300)	990 (690 - 1350)	765 (517 - 1080)	/	<0.001
Delta lympho - H24 (/mm ³)	60 (-150 - 300)	60 (-140 - 300)	15 (-177 - 210)	/	0.05
Lymphocytes sortie H (/mm ³)	1340 (970 - 1855)	1410 (1100 - 1900)	825 (502 - 1185)	/	<0.001
Delta lympho - sortie (/mm ³)	410 (40 - 845)	480 (100 - 900)	5 (-127 - 365)	/	<0.001
Atteinte à la TDM :					
Modérée (<25%)	351 (33.5)	313 (34.7)	38 (26.1)	0.64 (0.38 - 1.09)	0.093
Sévère (>50%)	191 (18.2)	154 (17.1)	37 (25.3)	1.26 (0.74 - 2.18)	0.4
Traitements					
Antibiotique	463 (44.2)	385 (42.7)	78 (53.4)	1.54 (1.07 - 2.22)	0.02
Nbombre de jours sous oxygène	7 (3 - 14)	6 (2 - 13)	8 (5 - 15.8)	/	0.048
Devenir					
Surinfection bactérienne	147 (14)	111 (12.3)	36 (24.7)	2.33 (1.47 - 3.62)	<0.001
Maladie thrombo-embolique :	69 (6.6)	39 (4.3)	11 (7.5)		0.21
1 = TVP	19 (1.8)	16 (1.8)	3 (2)	1.20 (0.28 - 3.67)	0.773
2 = EP	50 (4.8)	39 (4.3)	11 (7.5)	1.81 (0.86 - 3.50)	0.094
Durée totale d'hospitalisation (j)	10 (7 - 18)	10 (7 - 18)	9 (5.2 - 16.7)	/	0.058

Variables quantitatives exprimées en médiane (Q1 - Q3), variables qualitatives en effectif (proportion %)

Sur le plan biologique, nous retrouvons aussi des valeurs médianes plus sévères dans le groupe des non-survivants : pour la créatinine (76 vs 96 ; p<0.001), la CRP (79 vs 100 ; p = 0.002) et le lactate (1.1 vs 1.4 ; p<0.001) comparées au groupe des survivants.

La lymphopénie était également plus profonde. Les valeurs médianes des deux sous-groupes étaient significativement différentes à respectivement 890 lymphocytes /mm³ et 725 lymphocytes /mm³ dans les groupes survivants et décédés. En prenant le seuil de 500 lymphocytes /mm³, nous trouvons 12% des patients ayant un taux inférieur dans le sous-groupe survivant comparés à 23% des patients dans le sous-groupe des décédés soit un OR à 2.18 (1.37 - 3.41).

En outre, le compte des neutrophiles était plus important dans le sous-groupe des décédés en comparaison avec le sous-groupe des survivants avec des valeurs médianes respectives à 5350 et 4870 ; p = 0.021.

Les éosinophiles ne différaient pas de manière significative avec des valeurs médianes égales à 0 dans les deux groupes ; p = 0.275.

Les patients décédés recevaient plus d'antibiotiques ; OR = 1.54 (1.07 - 2.22) et une oxygénothérapie plus longue avec une médiane à 8 jours dans le sous-groupe des décédés versus 6 jours pour le sous-groupe des survivants.

La durée d'hospitalisation ne variait pas entre les deux sous-groupes avec une valeur médiane à 10 jours versus 9 jours respectivement pour les sous-groupes survivants versus décédés et un p = 0.058.

Le *tableau 6* et la *figure 10* présentent les résultats de l'analyse multivariée sur la survie.

Tableau 6 : Analyse multivariée des patients avec infection à SARS-CoV-2 en fonction de la survie

	Odds Ratio (IC95%)	p value
Caractéristiques générales		
Age > 75 ans	1.05 (1.02 - 1.07)	<0.001
IMC > 30 kg.m ²	1.36 (0.74 - 2.52)	0.318
Sexe (F)	1.6 (0.88 - 2.92)	0.122
Comorbidités		
Insuffisance rénale	1.27 (0.67 - 2.39)	0.464
HTA	1.1 (0.56 - 2.16)	0.78
Diabète	0.7 (0.37 - 1.33)	0.272
Partiellement autonome	1.57 (0.95 - 2.58)	0.075
Présentation au SAU		
SpO ₂ < 92%	1.85 (1.18 - 2.92)	0.008
Tachypnée FR > 25		
Atteinte au TDM		
critique (>75%)	3.27 (1.29 - 8.22)	0.012
Biologie		
Creatinine > 100 umol/L	1.36 (0.72 - 2.55)	0.34
CRP > 100 mg/L	1.29 (0.72 - 2.32)	0.385
Lymphopénie < 800/mm ³	2.10 (1.35 - 3.29)	0.001
Lymphopénie < 500/mm ³	1.95 (1.03 - 3.72)	0.041
PNN > 10000/mm ³	1.67 (0.75 - 3.72)	0.206
Eosinopénie < 20/mm ³	0.65 (0.39 - 1.10)	0.107
Delta lymphopénie sortie <450	9.05 (5.38 - 15.82)	<0.001

Concernant l'analyse multivariée, aucune comorbidité ni paramètre biologique de notre étude n'a été associé de manière significative à la mortalité, en dehors de l'âge avec un OR = 1.05 (1.02 – 1.07), d'une lymphopénie inférieure à 800 /mm³ avec un OR à 2.10 (1.35 – 3.29) ou inférieure à 500 /mm³, avec un OR à 1.95 (1.03 – 3.72), ainsi qu'un delta de lymphocytes admission-sortie inférieur à 450 cellules avec un OR à 9.05 (5.38 – 15.82).

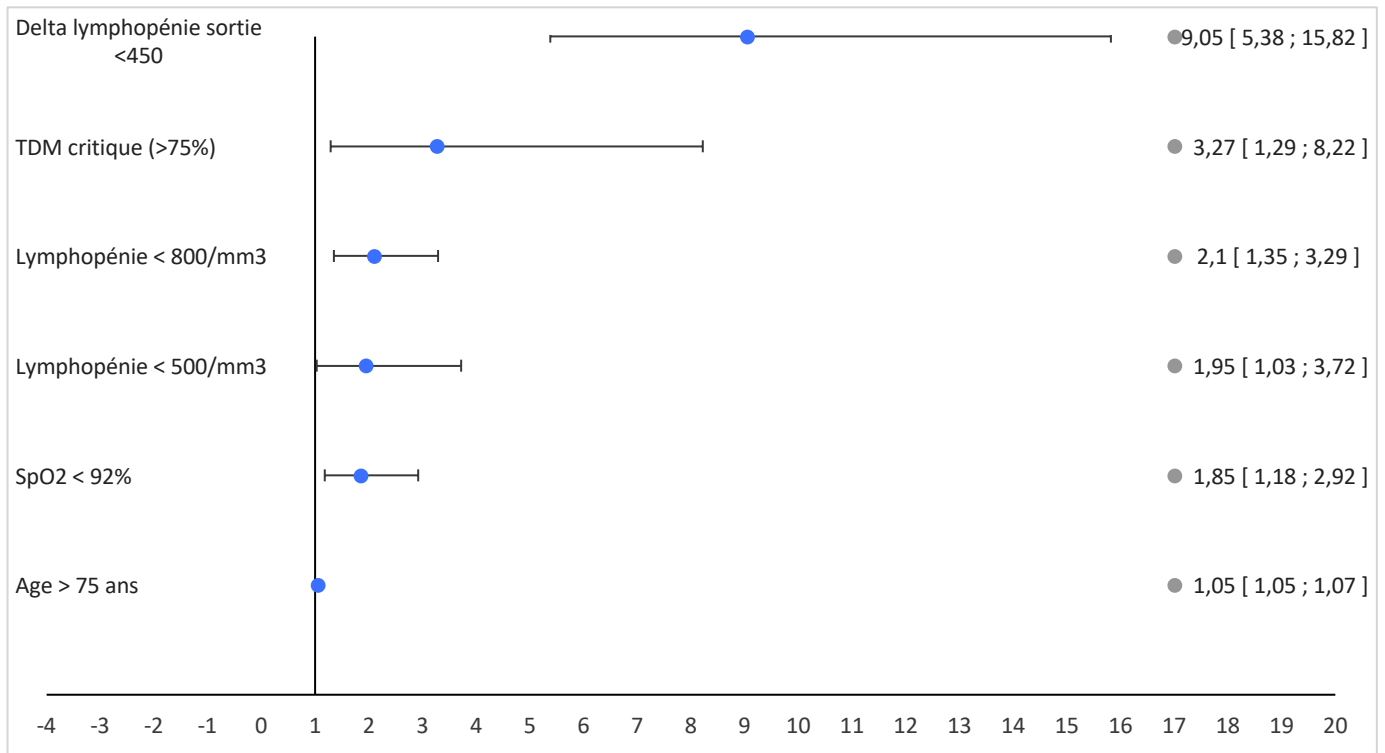


Figure 10 : Forest plot des facteurs de mortalité liés à l'infection à SARS-CoV-2

Une différence de lymphocytes calculée entre l'admission et la sortie inférieure à 450 cellules semble être un facteur prédictif avec un OR = 9.05 (5.38 - 15.82).

Le delta à 24 heures d'hospitalisation est moins significatif avec des valeurs médianes à 60 et 15 cellules respectivement dans les groupes survivants et décédés.

Nous avons étudié la performance de la lymphopénie sur la prédiction de la mortalité via une courbe ROC. L'aire sous la courbe (AUC) pour la lymphopénie est de 56.9% (61.9% - 66.9%).

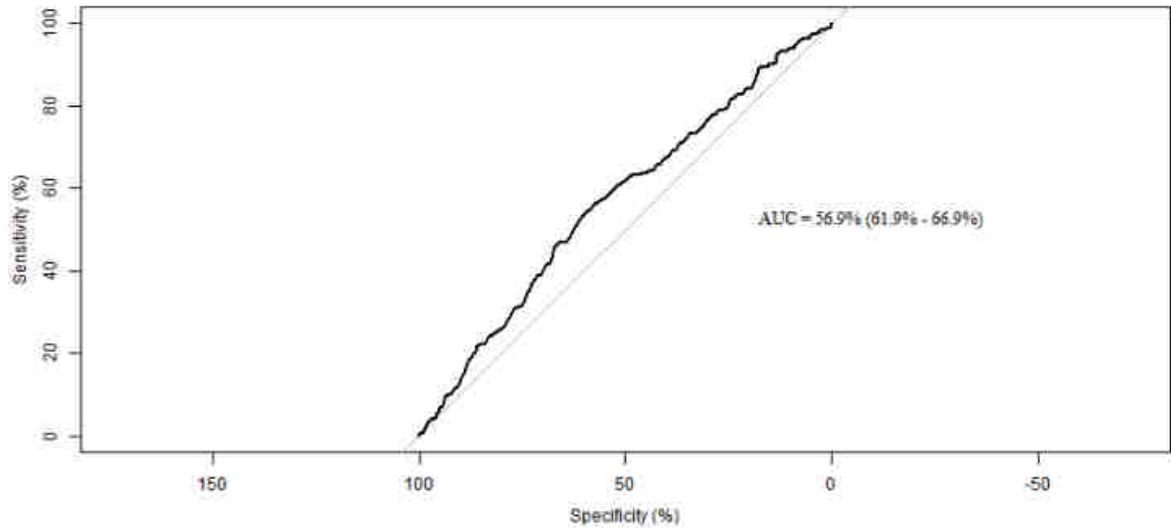


Figure 11 : Courbe (ROC) pour la faculté des lymphocytes circulants à prédire la mortalité

5 DISCUSSION

L'objectif principal de notre travail était d'étudier la lymphopénie comme marqueur pronostique dans l'infection par le SARS-CoV-2.

La majeure partie des patients inclus dans notre étude présentaient une lymphopénie et une éosinopénie qui sont également retrouvées dans les études antérieures (12,14,47,51,157,175–177). Notre avons aussi mis en évidence une corrélation entre la lymphopénie, l'éosinopénie et la sévérité/mortalité, lien déjà suggéré par des études antérieures (58,178,179).

Concernant la valeur seuil de la lymphopénie, celle-ci varie selon les études entre 1100/mm³ (54,180,181) et 1500/mm³ (47).

5.1 MARQUEURS DE SÉVÉRITÉ

Nos résultats en analyse multivariée mettent en évidence un risque majoré de transfert en réanimation en cas de lymphopénie inférieure à 800 /mm³, d'éosinopénie inférieure à 20 /mm³, de CRP supérieure à 100 mg/L, d'un différentiel de lymphocytes négatif à vingt-quatre heures de prise en charge, d'une atteinte sévère à la TDM ainsi que d'une saturation transcutanée en oxygène inférieure à 92%.

Le taux d'hospitalisation en réanimation varie selon les études entre 4.9% et 11.5% des cas (182). Notre étude retrouve des résultats plus sévères avec 24% d'hospitalisation en réanimation. L'exclusion des patients ambulatoires implique une majoration de l'estimation de la sévérité puisque la part des formes mineures à modérées est de facto minimisée.

L'association retrouvée entre sévérité de l'infection et lymphopénie est cohérente avec la plupart des données de la littérature (11,13,14,83,183–185). Une méta-analyse (183) sur près

de 5000 patients montre un lien étroit en la profondeur de la lymphopénie et la gravité de l'infection OR = 4.20 ; (3.46 - 5.09). Une autre méta-analyse chinoise (186) sur plus de 3000 personnes issus de 21 études confirme le lien entre la profondeur de la lymphopénie et la sévérité de l'infection. A noter que ces deux méta-analyses comprennent parfois des études similaires. La lymphopénie inférieure à 1500 /mm³ est associée à un triplement (OR à 2.99, (1.31 - 6.82)) du risque de forme sévère selon une autre méta-analyse portant sur plus de 2000 patients (187). Une étude américaine (181) portant sur une cohorte de patients se présentant aux urgences a aussi retrouvé une corrélation entre la profondeur de la lymphopénie et la sévérité/mortalité. Les seuils de 1100 lymphocytes /mm³ et 2000 lymphocytes /mm³ sont utilisés dans cette dernière étude afin de déterminer la gravité des patients infectés par la COVID-19 avec une sensibilité respective de 72% et 94%.

Néanmoins, toutes les études ne s'accordent pas concernant la valeur pronostique de la lymphopénie. Certaines ne mettent pas en évidence de lien statistiquement significatif avec la sévérité de l'infection comme cette cohorte de 210 patients du Dr Pereyra, ou bien une plus petite cohorte de 78 patients (180,188). Ces dernières pourraient manquer de puissance en raison de leur type d'analyse et du nombre de patients.

Concernant l'éosinopénie, nos résultats sont là encore similaires aux données de la littérature (157,175). A noter que l'étude du Dr Pereyra portant sur 210 patients ne montre pas d'association significative entre l'éosinopénie et la sévérité de l'infection (188).

La CRP est un marqueur corrélé à la gravité de l'infection par le SARS-CoV-2 aussi retrouvé dans d'autres travaux (176,177,180,186,189).

Le delta lymphocytaire que nous avons exploité dans notre travail est une variable déjà utilisée dans des études préliminaires afin d'estimer le pronostic (11). Cette étude de Tan et coll. propose un seuil critique de lymphocytes à 20% pour les premières mesures. Par la suite, il est proposé un suivi une semaine après le premier bilan biologique. Le compte lymphocytaire du second prélèvement paraît conditionner l'évolution. Une valeur supérieure à 20% semble favorable tandis que des valeurs inférieures à 20% voire à 5% sont le reflet d'un pronostic plus sombre. L'absence de retour à un compte normal lymphocytaire est aussi reconnu comme facteur de risque de sévérité selon l'étude du Dr Sami d'après une analyse par flux cytométrique (190).

Sur le plan iconographique, l'atteinte scannographique est corrélée à la gravité de la maladie selon des études préliminaires (14,191–193).

Enfin la saturation en oxygène est un paramètre clinique facilement accessible et directement corrélée à l'hématose donc à la sévérité de l'atteinte respiratoire (13,176,177,180,185).

Toutefois, certains résultats de notre analyse ne semblent pas en accord avec les autres données de la littérature, comme l'âge élevé et la dépendance.

De fait, tandis que les études antérieures présentent ces deux paramètres comme des facteurs de risque de sévérité, les OR calculés dans notre analyse sont inférieurs à 1 pour l'âge supérieur à 75 ans et pour l'absence d'autonomie complète. Cela peut s'expliquer par un nombre important de refus d'admission en réanimation durant la période printanière de 2020.

En effet, la saturation complète du système de santé français, surtout dans la région du Grand-Est, a engendré un manque de lits considérable limitant fortement les hospitalisations en

réanimation pour la tranche d'âge des patients les plus âgés et les plus dépendants. Bien que la limitation thérapeutique ait été un facteur d'exclusion dans notre étude, le caractère rétrospectif de l'analyse peut avoir conduit à inclure des patients récusés de réanimation faute d'informations suffisantes mentionnées sur le dossier informatique. Or le critère de sévérité était basé sur le transfert ou non en réanimation. Des patients âgés et dépendants ont ainsi pu être classés dans le groupe de patients « peu sévère » par excès, en raison d'une limitation thérapeutique non recensée dans le dossier médical, source de biais lors de l'analyse.

Quant à la situation exceptionnelle de cette pandémie déclenchée par un nouveau virus sans traitement curatif, cela explique l'épuisement très rapide, sur cette période de temps, des ressources et de l'accessibilité aux soins entraînant une sélection des patients pouvant consulter aux urgences.

D'autres facteurs de risque ont été mis en exergue dans l'analyse univariée, tels que le sexe masculin avec un OR à 2.08 (1.51 – 2.85), la surinfection bactérienne avec un OR à 31 (19 – 52.3), ou la présence de maladie thrombo-embolique avec un à OR = 31.7 (8.9 – 200.7). Les Odds Ratios de surinfection bactérienne et de maladie thrombo-embolique sont très surestimés en raison d'un faible nombre de patients. Le sexe masculin est aussi décrit comme facteur de mauvais pronostic dans de nombreuses études (177,179,184,194–196) et plus particulièrement les hommes présentant une calvitie marquée, probablement en rapport avec les hormones mâles (197–199). La surinfection bactérienne est également un facteur de gravité reconnu dans la littérature (200,201). Enfin, la maladie thrombo-embolique est aussi colligée dans les études antérieures (65,66,184,202).

L'insuffisance rénale et les antécédents cardio-vasculaires pourraient sembler être des facteurs protecteurs de sévérité dans notre analyse, avec des OR respectivement à 0.58 (0.39 – 0.84) et 0.64 (0.46 – 0.87). Ces données ne concordent pas avec la littérature qui rapporte des résultats opposés aussi bien pour l'insuffisance rénale (184,196,203,204) que pour les antécédents cardiovasculaires (176,184,194,196,205). En raison du nombre important de passages aux urgences et du profond remaniement de l'organisation des services des urgences, un défaut de recueil des antécédents a pu biaiser ce résultat. Un défaut de puissance de notre étude peut aussi l'expliquer. Par ailleurs et notablement, de nombreux patients aux lourdes comorbidités n'ont pas pu être admis en réanimation en raison du faible nombre de places disponibles.

5.2 MARQUEURS DE MORTALITÉ

L'analyse statistique multivariée de notre travail montre que les facteurs suivants sont associés à une majoration du risque de décès : âge supérieur à 75 ans, une saturation en oxygène transcutanée inférieure à 92% en air ambiant, une lymphopénie inférieure à 500 /mm³ et inférieure à 800 /mm³, une atteinte scannographique supérieure à 75%, et un delta lymphocytes sortie inférieur à 450 /mm³.

Le taux de mortalité varie entre 1.8% et 3.4% selon une étude américaine (182), ce qui contraste avec notre étude qui présente un pourcentage plus important à 13.9%. En réalité, les pourcentages sont relativement disparates selon la méthodologie utilisée. Les plus anciennes études peuvent par exemple évaluer la mortalité jusqu'à 45% selon les cohortes (83). Notre étude exclue de l'analyse les cas ambulatoires par définition moins graves. Par ailleurs, l'émergence d'une nouvelle maladie implique parfois une mésestimation fréquente du taux de

mortalité. En effet, l'absence du décompte des patients peu symptomatiques ou asymptomatique ou non testés influe grandement sur la mortalité dans le cas de la COVID-19 (206).

Les études antérieures ont déjà montré que l'âge est un facteur de risque de mortalité (13,176,177,180,182,191,196,207,208). Nos résultats sont en accord avec cette tendance.

A propos de l'hématose, la littérature rendait aussi des résultats similaires concernant l'infection à la COVID-19 (191). Par ailleurs, l'utilisation du score SOFA comprenant la saturation en oxygène est très fréquente dans la gradation de la sévérité chez les patients malades de la COVID-19 (176,177).

La lymphopénie est aussi un marqueur corrélé avec la mortalité dans des études antérieures (11,13,60,185,191,209). La même méta-analyse (183) évoquée précédemment sur près de 5000 patients décrit des résultats similaires avec un OR à 3.71 (1.63 - 8.44). Les malades infectés par le SARS-CoV-2 avec une lymphopénie inférieure à 500 cellules / mm³ ont douze fois plus de risque de décéder selon cette méta-analyse. Une seconde méta-analyse chinoise confirme aussi ce lien entre lymphopénie et mortalité (186).

L'atteinte scannographique était déjà rapportée dans des études précédentes comme étant associée à la mortalité dans l'infection à la COVID-19 (191–193).

L'absence de retour au compte normal de lymphocytes est également décrite dans la littérature comme étant corrélée à la mortalité (11). Le rôle des lymphocytes dans la structuration de la réponse immunitaire est clairement établi (53,92,210).

Concernant l'analyse univariée, certains facteurs de risque de mortalité ont été mis en lumière dans notre analyse comme l'hypertension artérielle avec un OR à 2,38 (1.59 – 3.63), l'insuffisance rénale préexistante avec un OR à 2.12 (1.43 – 3.12), les antécédents cardiovasculaires et respiratoire avec des OR à 2.11 (1.46 – 3.05) et 1.61 (1.05 – 2.45), la présence d'une hyperleucocytose à prédominance neutrophile avec un OR à 1.99 (1.09 – 2.93), l'utilisation d'antibiotiques avec un OR à 1.54 (1.07 – 2.22), et la survenue d'une surinfection bactérienne avec un OR à 2.33 (1.47 – 3.62).

L'hypertension artérielle (176,179,184,194–196), l'insuffisance rénale (184,196,203,204), les antécédents cardiovasculaires (176,179,184,196,205) et respiratoires (176,184,194,196) ainsi que la polynucléose neutrophile (53,176,183,185,211,212) et l'utilisation d'antibiotiques (213) sont des facteurs de risque de mortalité également retrouvés dans les analyses antérieures.

Certains résultats ne s'accordent pas avec la littérature comme le facteur « diabète » qui n'est pas aussi significatif et pondérant dans la sévérité ni dans la mortalité comparé aux autres études (196,214). La conception de notre travail, son objectif ainsi que des perturbations induites par le virus lui-même sur la glycémie (215) aux urgences et le contexte de collecte de données en période de crise pourraient expliquer en partie ces différences.

5.3 *FORCES ET LIMITATIONS*

Notre étude comporte certaines limitations. Premièrement, la nature rétrospective de l'étude implique des biais inhérents, avec notamment le risque de perte d'informations et de manque de données. Deuxièmement, il faut noter de nombreuses exclusions en lien avec des

pathologies modifiant certes la formule sanguine, mais courantes aux urgences et excluant de fait un grand nombre de patients auxquels nous sommes confrontés quotidiennement. Pour la même raison, un nombre non négligeable de patients prenait des antibiotiques avant l'admission aux urgences et a donc été exclu. Enfin, le dépassement des capacités d'accueil et de gestion des hôpitaux français durant cette pandémie rend la collecte de données et l'accessibilité aux soins imparfaites.

A noter que des biais de mesures peuvent limiter l'utilisation de l'éosinopénie comme marqueur de sévérité en raison d'une faible différence entre les groupes de sévérité variable (216).

Les forces de notre étude comprennent son caractère multicentrique, l'effectif important ainsi que sa méthodologie. Tous les patients s'étant présentés aux urgences ont été intégrés dans l'analyse, permettant de limiter le biais de recrutement.

5.4 COMPREHENSION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de la lymphopénie et de l'éosinopénie n'est pas clairement élucidée à ce jour.

Plusieurs études suggèrent une agression cellulaire directe du virus majoritairement contre les cellules mononuclées (102). D'autres encore émettent l'hypothèse d'une forte interaction lymphocyte-éosinophile (156,157). Une atteinte des précurseurs hématopoïétiques serait aussi en cause (104).

D'autres hypothèses sous-tendent l'impact éventuel des médiateurs pro-inflammatoires dont l'IFN.

En effet, une analyse longitudinale de la réponse immunitaire montre que les patients avec un COVID sévère maintiennent un niveau inflammatoire relativement important et long comparés aux patients moins sévères (211). Il est par ailleurs noté une augmentation et persistance de l'IFN γ parmi les patients avec une atteinte sévère (211). Il en est de même avec l'IL12, médiateur clé de la réponse immunitaire Th1, qui reste élevé chez les patients les plus graves contrairement aux patients les moins sévères (211).

Au niveau intracellulaire, les lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ des patients avec atteinte modérée sécrètent autant d'IFN γ que les patients avec une forme sévère. Une étude suggère alors que la sécrétion d'IFN- γ mise en évidence dans les formes sévères serait due aux cellules non T ou aux cellules T non-circulantes intra-tissulaires (211).

Le fonctionnement adéquat de l'axe corticotrope est essentiel pour permettre la survie des patients en soins critiques (217). Le défaut de ce mécanisme de protection aussi connu sous le nom « *d'insuffisance corticotrope fonctionnelle* » et est associé à un pronostic plus sévère (218). La synthèse des glucocorticoïdes endogènes est contrôlée par l'axe corticotrope par synthèse de l'AdrenoCorticoTropine Hormone (ACTH) stimulant ainsi la production du cortisol (219). Ses conséquences sur le systèmes immunitaires sont multiples mais cette hormone est surtout connue pour ses effets anti-inflammatoires, diminuant les fonctions lymphocytaires (220) et éosinophiliques (126,162,165). Par ailleurs, certaines cytokines pro-inflammatoires favorisent la production d'ACTH telles que le Tumor Necrosis Factor α , l'interleukine-1, et l'interleukine-6 (221,222).

Or, comme évoqué précédemment, le SARS-CoV-2 provoque un état pro-inflammatoire majeur pouvant induire une production accrue de cortisol initialement.

On pourrait émettre aussi l'hypothèse que l'infection du parenchyme surrénalien et cérébral, par production du récepteur ACE2 (99,100), induit alors une sur-sollicitation de l'axe corticotrope puis son épuisement dans les formes sévères. Ceci expliquerait alors en partie la lymphopénie et l'éosinopénie causée par l'hypercorticisme initial ainsi que l'hypocorticisme secondaire (118) et l'efficacité des corticoïdes dans les formes les plus graves (223). Nonobstant l'impact du virus sur les glandes endocrines mis en évidence dans les études (224), plusieurs pistes physiopathologiques sont encore envisagées et restent à éclaircir. Pour exemple, les patients aux antécédents d'atteinte hypothalamique sont plus à risque de développer des formes sévères, que ce soit en lien avec un hyper ou hypo-corticisme (225).

5.5 PERSPECTIVES : SCORES COMPOSITES ?

Suite à nos résultats et considérant la littérature actuelle, nous avons vu qu'il existait plusieurs marqueurs pronostiques intéressants dans la COVID 19, et parmi eux la lymphopénie. Cette dernière est corrélée avec la sévérité et la mortalité de l'infection, alors que l'éosinopénie n'a montré une association qu'avec la sévérité. Le suivi du taux de lymphocytes est également un élément pronostique déterminant.

Nous n'avons cependant considéré dans ce travail que des marqueurs pris isolément. Or la combinaison de marqueurs pourrait permettre une évaluation pronostique plus fiable encore. Certaines ont été explorées dans d'autres travaux, à l'instar des ratio neutrophiles sur lymphocytes, ou lymphocytes sur monocytes, ou lymphocytes sur CRP, ou plaquettes sur lymphocytes, la CRP, les D-dimères, le lactate, les LDH, la ferritine, la procalcitonine, les interleukines 6 et 10 (59,60,61,63,178,186,226–228).

Plusieurs scores clinico-biologiques ont été proposés, comme le « *COVID-19 score* » basé sur la conscience, l'oxygénothérapie, la capacité vitale respiratoire, l'utilisation d'amine, et l'atteinte scannographique (229).

Un autre score clinico-biologique a été imaginé comme le « *COMPASS-COVID-19* » comprenant des données cliniques et la lymphopénie mais pas l'éosinopénie (230).

L'équipe du Dr Linssen a mis au point un « *SCORE HEMATOCYTOMETRIQUE* » utilisant en partie les lymphocytes sans tenir compte des éosinophiles avec un maximum de la courbe ROC à 0.875 (95% CI 0.806 – 0.926) au troisième jour des symptômes (172).

Dans la continuité des scores clinico-biologiques simples, le modèle final du « *score de Xie* » a été utilisé relativement précocement en Chine. Ce dernier prenait en compte 4 paramètres : l'âge, le degré d'oxygénoréquérance, le LDH et les lymphocytes (232).

Notons aussi l'existence du « *score 4C de mortalité* » évalué sur une cohorte de plus de 30 000 patients qui ne prend en compte ni les lymphocytes ni les éosinophiles(195).

6 CONCLUSION

Au cours de l'infection par le SARS-CoV-2, l'ensemble du système immunitaire est perturbé de manière significative.

L'une des manifestations biologiques, également décrite dans de nombreuses affections, comprend un couple de marqueurs tirés de la formule leucocytaire : la lymphopénie et l'éosinopénie.

Notre étude met en lumière la pertinence de l'analyse et du suivi des valeurs des lymphocytes pour l'évaluation pronostique de la COVID 19.

Des valeurs inférieures à 500 lymphocytes /mm³ à l'admission aux urgences permettraient d'affirmer un risque d'évolution défavorable définie par un transfert en réanimation, motivant une surveillance accrue. Par ailleurs, une ascension trop peu importante des lymphocytes à vingt-quatre heures de prise en charge est aussi associée à la sévérité de l'infection.

Ainsi, un suivi de la lymphopénie entre l'admission aux urgences et à vingt-quatre heures de prise en charge constitue bien une aide à l'évaluation pronostique et à l'orientation du patient en cas d'infection par le SARS-CoV-2.

De plus, contrairement à l'éosinopénie qui semble être un marqueur pronostique de sévérité uniquement, la lymphopénie a montré dans notre travail une association avec la sévérité mais aussi avec la mortalité.

Une étude prospective avec utilisation de scores composites tels que des ratios ou des associations de marqueurs pourrait permettre de confirmer nos résultats tout en dégagant des éléments davantage performants dans l'évaluation du pronostic de cette infection.

Strasbourg, le ^{VII} 5 septembre 2021
Le président du jury de thèse
Professeur... B. B. B.



Vu et approuvé
Strasbourg, le 14 SEP. 2021
Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique et
Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



BIBLIOGRAPHIE :

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet] [cité août 2021]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *New England Journal of Medicine*. 26 mars 2020;382(13):1199-207.
3. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.
4. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z, Chu H, To KK-W, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 28 janv 2020;9(1):221-36.
5. 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.
6. Chen L, Liu W, Zhang Q, Xu K, Ye G, Wu W, et al. RNA based mNGS approach identifies a novel human coronavirus from two individual pneumonia cases in 2019 Wuhan outbreak. *Emerg Microbes Infect*. 5 févr 2020;9(1):313-9.
7. Coronavirus : un troisième cas d'infection confirmé en France. *Le Monde.fr* [Internet]. 24 janv 2020 [cité 30 déc 2020]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/planete/article/2020/01/24/coronavirus-deux-premiers-cas-confirmes-en-france-a-bordeaux-et-paris_6027158_3244.html
8. Siddell SG, Walker PJ, Lefkowitz EJ, Mushegian AR, Dutilh BE, Harrach B, et al. Binomial nomenclature for virus species: a consultation. *Arch Virol*. févr 2020;165(2):519-25.
9. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. [cité 30 déc 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
10. SPF. COVID-19 : point épidémiologique du 24 mars 2020 [Internet]. [cité 31 déc 2020]. Disponible sur: [/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-mars-2020](https://www.maladies-et-traumatismes.mil.be/fr/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-mars-2020)
11. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y-Q, et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther*.
12. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-13.
13. 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*. 17 mars 2020;323(11):1061-9.
14. 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.

15. Lindsley AW, Schwartz JT, Rothenberg ME. Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol.* juill 2020;146(1):1-7.
16. Breitbart M, Rohwer F. Here a virus, there a virus, everywhere the same virus? *Trends Microbiol.* juin 2005;13(6):278-84.
17. Nascimento R, Costa H, Parkhouse RME. Virus manipulation of cell cycle. *Protoplasma.* juill 2012;249(3):519-28.
18. Fields BN, Knipe DM, Howley PM. *Fields virology.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
19. Perlman S, Netland J. Coronaviruses post-SARS: update on replication and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2009;7(6):439-50.
20. González JM, Gomez-Puertas P, Cavanagh D, Gorbalenya AE, Enjuanes L. A comparative sequence analysis to revise the current taxonomy of the family Coronaviridae. *Arch Virol.* 2003;148(11):2207-35.
21. Macnaughton MR, Davies HA. Human enteric coronaviruses. *Arch Virol.* 1981;70(4):301-13.
22. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol.* 29 sept 2016;3(1):237-61.
23. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 20 févr 2020;382(8):727-33.
24. Allocution liminaire du Directeur général de l’OMS lors du point presse sur le 2019-nCoV du 11 février 2020 [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020>
25. Bradburne AF, Bynoe ML, Tyrrell DA. Effects of a « new » human respiratory virus in volunteers. *Br Med J.* 23 sept 1967;3(5568):767-9.
26. Hamre D, Procknow JJ. A new virus isolated from the human respiratory tract. *Proc Soc Exp Biol Med.* janv 1966;121(1):190-3.
27. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai ACK, Zhou J, et al. Epidemiology, Genetic Recombination, and Pathogenesis of Coronaviruses. *Trends Microbiol.* juin 2016;24(6):490-502.
28. Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, Poon null, Xie ZH, Chan KH, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People’s Republic of China, in February, 2003. *Lancet.* 25 oct 2003;362(9393):1353-8.
29. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt H-R, Becker S, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 15 mai 2003;348(20):1967-76.
30. Ksiazek TG, Erdman D, Goldsmith CS, Zaki SR, Peret T, Emery S, et al. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med.* 15 mai 2003;348(20):1953-66.
31. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus ADME, Fouchier RAM. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med.* 8 nov 2012;367(19):1814-20.

32. Zhao Z. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *Journal of Medical Microbiology*. 1 août 2003;52(8):715-20.
33. Backer JA, Klinkenberg D, Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China, 20-28 January 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(5):2000062.
34. Kritas SK, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Conti P. Mast cells contribute to coronavirus-induced inflammation: new anti-inflammatory strategy. *J Biol Regul Homeost Agents*. févr 2020;34(1):9-14.
35. Gralinski LE, Menachery VD. Return of the Coronavirus: 2019-nCoV. *Viruses*. 2020;12(2):135. Published 2020 Jan 24.
36. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. févr 2018;23(2):130-7.
37. WHO | Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to 31 July 2003 [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/csr/sars/country/table2004_04_21/en/
38. WHO | Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>
39. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *medRxiv*. 9 févr 2020;2020.02.06.20020974.
40. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. *J Med Virol*
41. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S, et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. févr 2021;54(1):12-6.
42. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 10 févr 2020;41(2):145-51.
43. Hu Z, Song C, Xu C, Jin G, Chen Y, Xu X, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci*. mai 2020;63(5):706-11.
44. Peiris J, Chu C, Cheng V, Chan K, Hung I, Poon L, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet*. 24 mai 2003;361(9371):1767-72.
45. Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, Rachlis AR, Rose DB, Dwosh HA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 4 juin 2003;289(21):2801-9.
46. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 1 juill 2020;58(7):1131-4.
47. Zhang J-J, Dong X, Cao Y-Y, Yuan Y-D, Yang Y-B, Yan Y-Q, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. juill 2020;75(7):1730-41.

48. Li J, Wang F, Zhang Y, Li L, Yi W. Management and Consideration of Natural Delivery in Pregnant Women with Suspected Coronavirus Pneumonia. :5.
49. Jin Y-H, Cai L, Cheng Z-S, Cheng H, Deng T, Fan Y-P, et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res*.
50. Li T. Diagnosis and clinical management of severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection: an operational recommendation of Peking Union Medical College Hospital (V2.0). *Emerg Microbes Infect*. 14 mars 2020;9(1):582-5.
51. Wang F, Nie J, Wang H, Zhao Q, Xiong Y, Deng L, et al. Characteristics of Peripheral Lymphocyte Subset Alteration in COVID-19 Pneumonia. *J Infect Dis*.
52. Wong RSM, Wu A, To KF, Lee N, Lam CWK, Wong CK, et al. Haematological manifestations in patients with severe acute respiratory syndrome: retrospective analysis. *BMJ*. 21 juin 2003;326(7403):1358-62.
53. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*.
54. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364-74.
55. Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection. *American Journal of Hematology*. 2020;95(6):E131-4.
56. Ljungström L, Pernestig A-K, Jacobsson G, Andersson R, Usener B, Tilevik D. Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181704.
57. Huang Z, Fu Z, Huang W, Huang K. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in sepsis: A meta-analysis. *Am J Emerg Med*. mars 2020;38(3):641-7.
58. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. sept 2020;57(6):389-99.
59. Ullah W, Basyal B, Tariq S, Almas T, Saeed R, Roomi S, et al. Lymphocyte-to-C-Reactive Protein Ratio: A Novel Predictor of Adverse Outcomes in COVID-19. *J Clin Med Res*. juill 2020;12(7):415-22.
60. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*.
61. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. juill 2020;506:145-8.
62. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H, et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis*. 19 nov 2020;71(16):2174-9.
63. Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost*. mai 2020;120(5):876-8.
64. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor

prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* avr 2020;18(4):844-7.

65. Bellmunt-Montoya S, Riera C, Gil D, Rodríguez M, García-Reyes M, Martínez-Carnovale L, et al. COVID-19 Infection in Critically Ill Patients Carries a High Risk of Venous Thrombo-embolism. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* avr 2021;61(4):628-34.

66. Scudiero F, Silverio A, Di Maio M, Russo V, Citro R, Personeni D, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome. *Thromb Res.* févr 2021;198:34-9.

67. Berezne A, Bono W, Guillemin L, Mouthon L. [Diagnosis of lymphocytopenia]. *Presse Med.* mai 2006;35(5 Pt 2):895-902.

68. Bommhardt U, Beyer M, Hünig T, Reichardt HM. Molecular and cellular mechanisms of T cell development. *Cell Mol Life Sci.* févr 2004;61(3):263-80.

69. Wang Y, Liu J, Burrows PD, Wang J-Y. B Cell Development and Maturation. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1254:1-22.

70. Herberman RB. Natural killer cells. *Annu Rev Med.* 1986;37:347-52.

71. Mogensen TH, Paludan SR. Molecular pathways in virus-induced cytokine production. *Microbiol Mol Biol Rev.* mars 2001;65(1):131-50.

72. Meduri GU. The role of the host defence response in the progression and outcome of ARDS: pathophysiological correlations and response to glucocorticoid treatment. *Eur Respir J.* déc 1996;9(12):2650-70.

73. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* févr 1994;15(2):74-80.

74. Kovacs EJ, Dipietro LA. Fibrogenic cytokines and connective tissue production. *The FASEB Journal.* 1994;8(11):854-61.

75. Kovacs EJ. Fibrogenic cytokines: the role of immune mediators in the development of scar tissue. *Immunol Today.* janv 1991;12(1):17-23.

76. Sporn MB, Roberts AB. Peptide growth factors are multifunctional. *Nature.* 17 mars 1988;332(6161):217-9.

77. Wahl SM, Gately CL. Modulation of fibroblast growth by a lymphokine of human T cell continuous T cell line origin. *J Immunol.* mars 1983;130(3):1226-30.

78. Nielson EG, Phillips SM, Jimenez S. Lymphokine modulation of fibroblast proliferation. *J Immunol.* mars 1982;128(3):1484-6.

79. Bacterial cell wall-induced hepatic granulomas. An in vivo model of T cell-dependent fibrosis. *J Exp Med.* 1 avr 1986;163(4):884-902.

80. WONG CK, LAM CWK, WU AKL, IP WK, LEE NLS, CHAN IHS, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome. *Clin Exp Immunol.* avr 2004;136(1):95-103.

81. Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW. The role of chemokines in the immunopathology of pulmonary disease. *Forum (Genova).* déc 1999;9(4):339-55.

82. Moore JB, June CH. Cytokine release syndrome in severe COVID-19. *Science.* 1 mai

2020;368(6490):473-4.

83. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 3 mars 2020;1-3.

84. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a « Cytokine Storm » Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 1 sept 2020;180(9):1152-4.

85. Bodley Scott R, Robb-Smith AHT. HISTIOCYTIC MEDULLARY RETICULOSIS. *The Lancet.* 22 juill 1939;234(6047):194-8.

86. Karakike E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Macrophage Activation-Like Syndrome: A Distinct Entity Leading to Early Death in Sepsis. *Front Immunol.*

87. Seguin A, Galicier L, Boutboul D, Lemiale V, Azoulay E. Pulmonary Involvement in Patients With Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Chest.* mai 2016;149(5):1294-301.

88. Cheung CY, Poon LLM, Ng IHY, Luk W, Sia S-F, Wu MHS, et al. Cytokine Responses in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Infected Macrophages In Vitro: Possible Relevance to Pathogenesis. *J Virol.* juin 2005;79(12):7819-26.

89. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes Infect.* mars 2020;22(2):72-3.

90. 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* [Internet].

91. 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.* 16 avr 2020;181(2):281-292.e6.

92. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cellular and Molecular Immunology.* mai 2020;17(5):533.

93. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* déc 2013;13(12):862-74.

94. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* mars 2013;13(3):260-8.

95. Venet F, Lukaszewicz A-C, Payen D, Hotchkiss R, Monneret G. Monitoring the immune response in sepsis: a rational approach to administration of immunoadjuvant therapies. *Curr Opin Immunol.* août 2013;25(4):477-83.

96. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* juill 1999;27(7):1230-51.

97. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat Rev Immunol.* nov 2006;6(11):813-22.

98. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Karl IE. Role of apoptotic cell death in sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(9):585-92.

99. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of

ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol.* juin 2004;203(2):631-7.

100. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett.* 4 déc 2002;532(1-2):107-10.

101. Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 31 mars 2020;9(1):761-70.

102. Taghiloo S, Aliyali M, Abedi S, Mehravaran H, Sharifpour A, Zaboli E, et al. Apoptosis and immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes in Iranian COVID-19 patients: Clinical and laboratory characteristics. *J Med Virol.* mars 2021;93(3):1589-98.

103. Chu H, Zhou J, Wong BH-Y, Li C, Chan JF-W, Cheng Z-S, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways. *J Infect Dis.* 15 mars 2016;213(6):904-14.

104. Ropa J, Cooper S, Capitano ML, Van't Hof W, Broxmeyer HE. Human Hematopoietic Stem, Progenitor, and Immune Cells Respond Ex Vivo to SARS-CoV-2 Spike Protein. *Stem Cell Rev Rep.* févr 2021;17(1):253-65.

105. Kelleni MT. Early use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in COVID-19 might reverse pathogenesis, prevent complications and improve clinical outcomes. *Biomed Pharmacother.* janv 2021;133:110982.

106. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. *Virchows Arch.* 9 juill 2020;1-14.

107. Mauro C, Marelli-Berg FM. T Cell Immunity and Cardiovascular Metabolic Disorders: Does Metabolism Fuel Inflammation? *Front Immunol.*

108. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtey S, Frimat M, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol.* févr 2019;15(2):87-108.

109. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol.* juill 2019;18(7):684-96.

110. Haas R, Smith J, Rocher-Ros V, Nadkarni S, Montero-Melendez T, D'Acquisto F, et al. Lactate Regulates Metabolic and Pro-inflammatory Circuits in Control of T Cell Migration and Effector Functions. *PLoS Biol.*

111. Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses.* 2020 Dec 26;13(1):29

112. Panesar NS, Lam CWK, Chan MHM, Wong CK, Sung JJY. Lymphopenia and neutrophilia in SARS are related to the prevailing serum cortisol. *Eur J Clin Invest.* mai 2004;34(5):382-4.

113. Fauci AS, Dale DC, Balow JE. Glucocorticosteroid therapy: mechanisms of action and clinical considerations. *Ann Intern Med.* mars 1976;84(3):304-15.

114. Igarashi H, Medina KL, Yokota T, Rossi MID, Sakaguchi N, Comp PC, et al. Early lymphoid progenitors in mouse and man are highly sensitive to glucocorticoids. *Int Immunol.* mai 2005;17(5):501-11.

115. Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, Ong K-C, Kaw GJ-L, Lee LS-U. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2005;63(2):197-202.
116. Peeters B, Meersseman P, Vander Perre S, Wouters PJ, Vanmarcke D, Debaveye Y, et al. Adrenocortical function during prolonged critical illness and beyond: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. oct 2018;44(10):1720-9.
117. Annane D, Pastores SM, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, Briegel J, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI): a narrative review from a Multispecialty Task Force of the Society of Critical Care Medicine (SCCM) and the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Intensive Care Med*. 1 déc 2017;43(12):1781-92.
118. Mao Y, Xu B, Guan W, Xu D, Li F, Ren R, et al. The Adrenal Cortex, an Underestimated Site of SARS-CoV-2 Infection. *Front Endocrinol (Lausanne)*.
119. Rothenberg ME. Eosinophilia. *N Engl J Med* 1998; 338:1592-1600.
120. Burris D, Rosenberg CE, Schwartz JT, Zhang Y, Eby MD, Abonia JP, et al. Pediatric Hypereosinophilia: Characteristics, Clinical Manifestations, and Diagnoses. *J Allergy Clin Immunol Pract*. déc 2019;7(8):2750-2758.e2.
121. Édition professionnelle du Manuel MSD - Éosinophilie - Hématologie et oncologie [Internet]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/pathologies-%C3%A9osinophiliques/%C3%A9osinophilie>. [cité 18 mars 2021].
122. Spry CJ. Eosinophilia and allergic reactions to drugs. *Clin Haematol*. oct 1980;9(3):521-34.
123. Beeson PB. Cancer and Eosinophilia. Massachusetts Medical Society; 2010.
124. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. mars 1984;63(2):65-81.
125. Masson E. Valeur de l'éosinopénie dans le diagnostic des syndromes inflammatoires : un « vieux » marqueur revisité [Internet]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/16402/valeur-de-l-eosinopenie-dans-le-diagnostic-des-syn>. [cité 18 mars 2021].
126. Bass DA. Behavior of eosinophil leukocytes in acute inflammation. II. Eosinophil dynamics during acute inflammation. *J Clin Invest*. oct 1975;56(4):870-9.
127. Lavoignet C-E, Le Borgne P, Chabrier S, Bidoire J, Slimani H, Chevrolet-Lavoignet J, et al. White blood cell count and eosinopenia as valuable tools for the diagnosis of bacterial infections in the ED. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. août 2019;38(8):1523-32.
128. Lavoignet CE, Le Borgne P, Slimani H, Forato M, Kam C, Kauffmann P, et al. [Relevance of eosinopenia as marker of sepsis in the Emergency Department]. *Rev Med Interne*. nov 2016;37(11):730-4.
129. Shaaban H, Daniel S, Sison R, Slim J, Perez G. Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital? *J Crit Care*. déc 2010;25(4):570-5.
130. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, et al. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care*. 2008;12(2):R59.

131. López de Toro Martín Consuegra I, Sánchez Casado M, Rodríguez Villar S, Raigal Caño A, López Reina Torrijos P, Velasco Ramos A, et al. [Evaluation of eosinopenia as an infection marker in critical care patients]. *Med Intensiva*. mai 2010;34(4):246-53.
132. Yip B, Ho KM. Eosinopenia as a predictor of unexpected re-admission and mortality after intensive care unit discharge. *Anaesth Intensive Care*. mars 2013;41(2):231-41.
133. Merino CA, Martínez FT, Cardemil F, Rodríguez JR. Absolute eosinophils count as a marker of mortality in patients with severe sepsis and septic shock in an intensive care unit. *J Crit Care*. août 2012;27(4):394-9.
134. Moussiegt A, Davido B. Impact diagnostique de l'éosinopénie aux urgences dans le sepsis : les données sont controversées. *La Revue de Médecine Interne*. 1 mars 2018;39(3):208-9.
135. Smithson A, Perelló R, Nicolas J-M. Is eosinopenia a reliable marker of sepsis? *Crit Care*. 2009;13(3):409.
136. Zini G. CHAPTER 16 - Abnormalities in leukocyte morphology and number. p. 247-61. In: Porwit A, McCullough J, Erber WN, éditeurs. *Blood and Bone Marrow Pathology (Second Edition)* [Internet]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978070203147200016X>. [cité 18 mars 2021]
137. Weller PF. The Immunobiology of Eosinophils. 2010 [Internet]. Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199104183241607>. [cité 15 mars 2021]
138. Zappert. Ueber das vorkommen der eosinophilen zellen in menschlichen blute. *Z Klin Med*. 1893;227-308.
139. Clutterbuck EJ, Hirst EM, Sanderson CJ. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GM-CSF. *Blood*. 1 mai 1989;73(6):1504-12.
140. Sonoda Y, Arai N, Ogawa M. Humoral regulation of eosinophilopoiesis in vitro: analysis of the targets of interleukin-3, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), and interleukin-5. *Leukemia*. janv 1989;3(1):14-8.
141. Sanderson CJ, Campbell HD, Young IG. Molecular and Cellular Biology of Eosinophil Differentiation Factor (Interleukin-5) and its Effects on Human and Mouse B Cells. *Immunological Reviews*. 1988;102(1):29-50.
142. Enokihara H, Furusawa S, Nakakubo H, Kajitani H, Nagashima S, Saito K, et al. T Cells From Eosinophilic Patients Produce Interleukin-5 With Interleukin-2 Stimulation. *Blood*. 15 mai 1989;73(7):1809-13.
143. Lee T, Lenihan DJ, Malone B, Roddy LL, Wasserman SI. Increased biosynthesis of platelet-activating factor in activated human eosinophils. *J Biol Chem*. 10 mai 1984;259(9):5526-30.
144. Foegh ML, Maddox YT, Ramwell PW. Human peritoneal eosinophils and formation of arachidonate cyclooxygenase products. *Scand J Immunol*. mai 1986;23(5):599-603.
145. Eosinophil peroxidase-induced mast cell secretion. *J Exp Med*. 1 août 1980;152(2):265-79.
146. Petreccia DC, Nauseef WM, Clark RA. Respiratory burst of normal human eosinophils. *J Leukoc Biol*. avr 1987;41(4):283-8.

147. Butterworth AE. Cell-mediated damage to helminths. *Adv Parasitol.* 1984;23:143-235.
148. Human eosinophils express CD4 protein and bind human immunodeficiency virus 1 gp120. *J Exp Med.* 1 janv 1989;169(1):327-32.
149. Lucey DR, Nicholson-Weller A, Weller PF. Mature human eosinophils have the capacity to express HLA-DR. *Proc Natl Acad Sci U S A.* févr 1989;86(4):1348-51.
150. Center DM, Cruikshank WW, Berman JS, Beer DJ. Functional characteristics of histamine receptor-bearing mononuclear cells. I. Selective production of lymphocyte chemoattractant lymphokines with histamine used as a ligand. *J Immunol.* oct 1983;131(4):1854-9.
151. Berman JS, Cruikshank WW, Center DM, Theodore AC, Beer DJ. Chemoattractant lymphokines specific for the helper/inducer T-lymphocyte subset. *Cell Immunol.* 1 oct 1985;95(1):105-12.
152. Cruikshank WW, Greenstein JL, Theodore AC, Center DM. Lymphocyte chemoattractant factor induces CD4-dependent intracytoplasmic signaling in lymphocytes. *J Immunol.* 1 mai 1991;146(9):2928-34.
153. Cruikshank WW, Berman JS, Theodore AC, Bernardo J, Center DM. Lymphokine activation of T4+ T lymphocytes and monocytes. *J Immunol.* 1 juin 1987;138(11):3817-23.
154. Rand TH, Cruikshank WW, Center DM, Weller PF. CD4-mediated stimulation of human eosinophils: lymphocyte chemoattractant factor and other CD4-binding ligands elicit eosinophil migration. *J Exp Med.* 1 juin 1991;173(6):1521-8.
155. Bass DA, Gonwa TA, Szejda P, Cousart MS, DeChatelet LR, McCall CE. Eosinopenia of acute infection: Production of eosinopenia by chemotactic factors of acute inflammation. *J Clin Invest.* juin 1980;65(6):1265-71.
156. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* avr 2000;105(4):651-63.
157. Tanni F, Akker E, Zaman MM, Figueroa N, Tharian B, Hupart KH. Eosinopenia and COVID-19. *J Am Osteopath Assoc.* 16 juill 2020;
158. Liu F, Xu A, Zhang Y, Xuan W, Yan T, Pan K, et al. Patients of COVID-19 may benefit from sustained Lopinavir-combined regimen and the increase of Eosinophil may predict the outcome of COVID-19 progression. *Int J Infect Dis.* juin 2020;95:183-91.
159. Schwarze J, Hamelmann E, Bradley KL, Takeda K, Gelfand EW. Respiratory syncytial virus infection results in airway hyperresponsiveness and enhanced airway sensitization to allergen. *J Clin Invest.* 1 juill 1997;100(1):226-33.
160. Schwarze J, Cieslewicz G, Hamelmann E, Joetham A, Shultz LD, Lamers MC, et al. IL-5 and eosinophils are essential for the development of airway hyperresponsiveness following acute respiratory syncytial virus infection. *J Immunol.* 1 mars 1999;162(5):2997-3004.
161. Schwarze J, Cieslewicz G, Joetham A, Ikemura T, Hamelmann E, Gelfand EW. CD8 T cells are essential in the development of respiratory syncytial virus-induced lung eosinophilia and airway hyperresponsiveness. *J Immunol.* 1 avr 1999;162(7):4207-11.
162. Hassani M, Leijte G, Bruse N, Kox M, Pickkers P, Vrisekoop N, et al. Differentiation and activation of eosinophils in the human bone marrow during experimental human endotoxemia. *J Leukoc*

Biol. nov 2020;108(5):1665-71.

163. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* mai 2020;15(5):700-4.

164. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* Am J Clin Pathol. 2020 Apr 10.

165. Hong SG, Sato N, Legrand F, Gadkari M, Makiya M, Stokes K, et al. Glucocorticoid-induced eosinopenia results from CXCR4-dependent bone marrow migration. *Blood.* 3 déc 2020;136(23):2667-78.

166. Butterfield JH. Treatment of hypereosinophilic syndromes with prednisone, hydroxyurea, and interferon. *Immunol Allergy Clin North Am.* août 2007;27(3):493-518.

167. Acharya D, Liu G, Gack MU. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 26 mai 2020;1-2.

168. Enokihara H, Koike T. [Biochemistry and biological activities of eosinophil granule proteins]. *Nihon Rinsho.* mars 1993;51(3):605-12.

169. Abramson N, Melton B. Leukocytosis: Basics of Clinical Assessment. *AFP.* 1 nov 2000;62(9):2053-60.

170. Ing VW. The Etiology and Management of Leukopenia. *Can Fam Physician.* sept 1984;30:1835-9.

171. Wa K, Je Z, Dp W, Ea D, De L. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1 août 1981;9(8):591-7.

172. Subesinghe S, Kleymann A, Rutherford AI, Bechman K, Norton S, Benjamin Galloway J. The association between lymphopenia and serious infection risk in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1 avr 2020;59(4):762-6.

173. Melia MT, Bräu N, Poordad F, Lawitz EJ, Shiffman ML, McHutchison JG, et al. Infections During Peginterferon/Ribavirin Therapy Are Associated With the Magnitude of Decline in Absolute Lymphocyte Count: Results of the IDEAL Study. *Clin Infect Dis.* 1 avr 2014;58(7):960-9.

174. Manzardo C, Guardo AC, Letang E, Plana M, Gatell JM, Miro JM. Opportunistic infections and immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-1-infected adults in the combined antiretroviral therapy era: a comprehensive review. *Expert Review of Anti-infective Therapy.* 3 juin 2015;13(6):751-67.

175. Le Borgne P, Abensur Vuillaume L, Alamé K, Lefebvre F, Chabrier S, Bérard L, et al. Do Blood Eosinophils Predict in-Hospital Mortality or Severity of Disease in SARS-CoV-2 Infection? A Retrospective Multicenter Study. *Microorganisms.* 8 févr 2021;9(2):334.

176. Rod JE, Oviedo-Trespalacios O, Cortes-Ramirez J. A brief-review of the risk factors for covid-19 severity. *Rev Saude Publica.* 2020;54:60.

177. Izcovich A, Ragusa MA, Tortosa F, Lavena Marzio MA, Agnoletti C, Bengolea A, et al. Prognostic factors for severity and mortality in patients infected with COVID-19: A systematic review. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241955.

178. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Medical Research*. 3 août 2020;25(1):30.
179. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. juill 2020;146(1):110-8.
180. Liu W, Tao Z-W, Wang L, Yuan M-L, Liu K, Zhou L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J (Engl)*. 5 mai 2020;133(9):1032-8.
181. Illg Z, Muller G, Mueller M, Nippert J, Allen B. Analysis of absolute lymphocyte count in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med*. août 2021;46:16-9.
182. Team CC-19 R, Team CC-19 R, Team CC-19 R, Bialek S, Boundy E, Bowen V, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 27 mars 2020;69(12):343.
183. B H, I C, J V, V M, V K, J B, et al. Lymphopenia and neutrophilia at admission predicts severity and mortality in patients with COVID-19: a meta-analysis. *Acta bio-medica*. 2020 Sep 7;91(3)
184. Gao. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. 2021. *Allergy*. Volume76, Issue2 - China Issue. Pages 428-455
185. Vafadar Moradi E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M, Layegh P, et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *Am J Emerg Med*. févr 2021;40:11-4.
186. Henry BM, Oliveira MHS de, 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. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 1 juill 2020;58(7):1021-8.
187. Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systemic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. juill 2020;96:131-5.
188. Pereyra D, Heber S, Jilma B, Zoufaly A, Assinger A. Routine haematological parameters in COVID-19 prognosis. *The Lancet Haematology*. 1 oct 2020;7(10):e709.
189. Smilowitz NR, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman JS, et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J*. 14 juin 2021;42(23):2270-9.
190. Sami R, Fathi F, Eskandari N, Ahmadi M, ArefNezhad R, Motedayyen H. Characterizing the immune responses of those who survived or succumbed to COVID-19: Can immunological signatures predict outcome? *Cytokine*. avr 2021;140:155439.
191. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62.
192. Francone M, Iafrate F, Masci GM, Coco S, Cilia F, Manganaro L, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. déc 2020;30(12):6808-17.

193. Li K, Wu J, Wu F, Guo D, Chen L, Fang Z, et al. The Clinical and Chest CT Features Associated With Severe and Critical COVID-19 Pneumonia. *Invest Radiol.* 2020;10.
194. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect.* août 2020;81(2):e16-25.
195. Knight SR, Ho A, Pius R, Buchan I, Carson G, Drake TM, et al. Risk stratification of patients admitted to hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: development and validation of the 4C Mortality Score. *BMJ.* 9 sept 2020;370:m3339.
196. Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology.* 9 déc 2020;1-12.
197. Lee J, Yousaf A, Fang W, Kolodney MS. Male balding is a major risk factor for severe COVID-19. *J Am Acad Dermatol.* nov 2020;83(5):e353-4.
198. Wambier CG, McCoy J, Goren A. Male balding as a major risk factor for severe COVID-19: A possible role for targeting androgens and transmembrane protease serine 2 to protect vulnerable individuals. *J Am Acad Dermatol.* déc 2020;83(6):e401-2.
199. Wambier CG, Goren A. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection is likely to be androgen mediated. *J Am Acad Dermatol.* juill 2020;83(1):308-9.
200. Garcia-Vidal C, Sanjuan G, Moreno-García E, Puerta-Alcalde P, Garcia-Pouton N, Chumbita M, et al. Incidence of co-infections and superinfections in hospitalized patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect.* janv 2021;27(1):83-8.
201. Ben Hmida S, Bougharriou I, Ourida S, Mnif K, Ben Jemaa T, Rekik K, et al. Surinfection bactérienne chez les patients hospitalisés pour COVID-19. *Infect Dis Now.* août 2021;51(5):S67.
202. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol.* sept 2020;99(9):1953-65.
203. Gansevoort RT, Hilbrands LB. CKD is a key risk factor for COVID-19 mortality. *Nat Rev Nephrol.* déc 2020;16(12):705-6.
204. ERA-EDTA Council, ERACODA Working Group. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 1 janv 2021;36(1):87-94.
205. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol.* 20 juill 2020;1-16.
206. Preskorn SH. COVID-19: Why Has the Mortality Rate Declined? *J Psychiatr Pract.* sept 2020;26(5):394-9.
207. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 28 avr 2020;323(16):1574-81.
208. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* mai 2020;8(5):475-81.

209. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang HX, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect.* juill 2020;81(1):e6-12.
210. Cantor H. Regulation of the Immune System by Lymphocyte Sets: Analysis in Animal Models. In: Bach FH, Good RA, éditeurs. *Clinical Immunobiology.* Elsevier; 1980. p. 89-98.
211. Lucas C, Wong P, Klein J, Castro TBR, Silva J, Sundaram M, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature.* août 2020;584(7821):463-9.
212. Reusch N, Domenico ED, Bonaguro L, Schulte-Schrepping J, Baßler K, Schultze JL, et al. Neutrophils in COVID-19. *Frontiers in Immunology.* déc 2021 : 652470.
213. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Soucy J-PR, Westwood D, et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* avr 2021;27(4):520-31.
214. Zhou Y, Chi J, Lv W, Wang Y. Obesity and diabetes as high-risk factors for severe coronavirus disease 2019 (Covid-19). *Diabetes Metab Res Rev.* 2021 Feb;37(2):e3377.
215. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. *Cell Metab.* 2 mars 2021;33(3):479-98.
216. Roca E, Ventura L, Zattra CM, Lombardi C. EOSINOPENIA: an early, effective and relevant COVID-19 biomarker?. *QJM.* 2021;114(1):68-69.
217. McKee JI, Finlay WE. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet.* 26 févr 1983;1(8322):484.
218. Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid Insufficiency in Acutely Ill Patients. *New England Journal of Medicine.* 20 févr 2003;348(8):727-34.
219. Kloeckner M, Gallet de Saint-Aurin R, Polito A, Aboab J, Annane D. L'axe corticotrope dans le sepsis. *Annales d'Endocrinologie.* 1 sept 2007;68(4):281-9.
220. Chrousos GP. The Stress Response and Immune Function: Clinical Implications: The 1999 Novera H. Spector Lecture. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2000;917(1):38-67.
221. Chrousos GP. The Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis and Immune-Mediated Inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332:1351-1363
222. Cavaillon JM. Action of glucocorticoids in the inflammatory cascade. *Réanim Urgences.* 2000;9:605-12.
223. Xiang Z, Liu J, Shi D, Chen W, Li J, Yan R, et al. Glucocorticoids improve severe or critical COVID-19 by activating ACE2 and reducing IL-6 levels. *Int J Biol Sci.* 27 juin 2020;16(13):2382-91.
224. Piticchio T, Le Moli R, Tumino D, Frasca F. Relationship between betacoronaviruses and the endocrine system: a new key to understand the COVID-19 pandemic-A comprehensive review. *J Endocrinol Invest.* août 2021;44(8):1553-70.
225. Yuen KCJ, Blevins LS, Findling JW. Important Management Considerations In Patients With Pituitary Disorders During The Time Of The Covid-19 Pandemic. *Endocr Pract.* août 2020;26(8):915-22.

226. Song L, Liang E-Y, Wang H-M, Shen Y, Kang C-M, Xiong Y-J, et al. Differential diagnosis and prospective grading of COVID-19 at the early stage with simple hematological and biochemical variables. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 1 févr 2021;99(2):115169.
227. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. juin 2020;505:190-1.
228. Qu R, Ling Y, Zhang Y, Wei L, Chen X, Li X, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio is associated with prognosis in patients with coronavirus disease-19. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(9):1533-41.
229. Khandelwal A, Singh GP, Rath GP, Chaturvedi A. The “COVID-19 Score” can predict the need for tracheal intubation in critically ill COVID-19 patients – A hypothesis. *Med Hypotheses*. nov 2020;144:110292.
230. Gerotziafas GT, Sargentanis TN, Voiriot G, Lassel L, Papageorgiou C, Elabbadi A, et al. Derivation and Validation of a Predictive Score for Disease Worsening in Patients with COVID-19. *Thromb Haemost*. déc 2020;120(12):1680-90.
231. Linssen J, Ermens A, Berrevoets M, et al. A novel haemocytometric COVID-19 prognostic score developed and validated in an observational multicentre European hospital-based study. *Elife*. sep 2020 :e63195.
232. Xie J, Hungerford D, Chen H, Abrams ST, Li S, Wang G, et al. Development and external validation of a prognostic multivariable model on admission for hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. 7 avr 2020;2020.03.28.20045997.

Introduction : Les systèmes de santé du monde entier ont été déstabilisés par la pandémie de la COVID-19 depuis le début de l'année 2020. Une évaluation précoce du pronostic de l'infection reste un enjeu majeur. Les lymphocytes et éosinophiles sont des cellules du système immunitaire jouant un rôle pivot dans les processus inflammatoires, dont les infections virales. L'objectif principal de notre travail était d'évaluer la valeur pronostique de la lymphopénie chez les patients hospitalisés pour une infection à SARS-CoV-2.

Méthode : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique sur une cohorte de patients infectés par le SARS-CoV-2 qui étaient hospitalisés suite à un passage aux urgences sur la période du 1^{er} Mars au 30 Avril 2020. Les centres hospitaliers de cette étude sont situés dans le Nord-Est de la France qui était un des épicyentres de la pandémie en Europe.

Résultats : Nous avons colligé 1047 patients avec un diagnostic de la COVID-19 confirmé par PCR nasopharyngée. 797 (76.1%) présentaient une forme modérée tandis que 250 (23.9%) ont nécessité un transfert en soins de réanimation. Les valeurs médianes de lymphocytes étaient significativement différentes à l'admission entre les deux sous-groupes ($p = 0.012$). Une lymphopénie inférieure à $800 /\text{mm}^3$ était significativement associée à la sévérité avec un OR à 1.92 ($p = 0.004$). Des valeurs de lymphocytes inférieures à $500 /\text{mm}^3$ et à $800 /\text{mm}^3$ ainsi qu'un delta lymphocytes admission-sortie < 450 cellules étaient significativement associées à la mortalité avec des OR respectifs à 2.10, $p = 0.001$ et 9.05, $p < 0.001$. L'aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) était respectivement de 52.9% (57% - 61.1%) et 56.9% (61.9% - 66.9%) pour la lymphopénie comme marqueur de sévérité et de mortalité.

Conclusion : La lymphopénie est un paramètre biologique très fréquemment retrouvé chez les patients infectés par le SARS-CoV-2. L'analyse des valeurs à l'admission aux urgences et à vingt-quatre heures de prise en charge pourrait contribuer à l'évaluation pronostique de la COVID 19.

Médecine d'urgence

Mots-clés : covid-19, lymphopénie, pronostic, marqueur,

Président : Monsieur le Professeur Pascal BILBAULT.

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sylvie CHABRIER

Membres du Jury :

Madame le Docteur SOLIS Morgane

Monsieur le Docteur LE BORGNE Pierrick

Monsieur le Docteur DEMISELLE Julien

Adresse : 8 rue du Faubourg de Pierre 67000 Strasbourg.



SIMON Maxence

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

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

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

J'atteste sur l'honneur

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

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

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

A Strasbourg, le 14 Septembre 2021