HAL
open science

# Éosinopénie et COVID-19

Jean-Baptiste Dalmas

## To cite this version:

Jean-Baptiste Dalmas. Éosinopénie et COVID-19. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03193755

**HAL Id: dumas-03193755**

**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03193755v1**

Submitted on 9 Apr 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

# Eosinopénie et COVID-19

# T H E S E

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 7 Avril 2021**

**Par Monsieur Jean-Baptiste DALMAS**

**Né le 23 février 1990 à Aix-En-Provence (13)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE INTERNE

**Membres du Jury de la Thèse** :

| | |
|---|---|
| **Monsieur le Professeur KAPLANSKI Gilles** | **Président** |
| **Monsieur le Professeur HARLÉ Jean-Robert** | **Assesseur** |
| **Monsieur le Professeur EBBO Mikaël** | **Assesseur** |
| **Madame le Docteur JEAN Estelle** | **Assesseur** |

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

# FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

| | | |
|---|---|---|
| **Doyen** | **:** | **Pr. Georges LEONETTI** |
| Vice-Doyen aux affaires générales | : | Pr. Patrick DESSI |
| Vice-Doyen aux professions paramédicales | : | Pr. Philippe BERBIS |
| Conseiller | : | Pr. Patrick VILLANI |

***Assesseurs :***

| | | |
|---|---|---|
| ➢ aux études | : | Pr. Kathia CHAUMOITRE |
| ➢ à la recherche | : | Pr. Jean-Louis MEGE |
| ➢ à l'unité mixte de formation continue en santé | : | Pr. Justin MICHEL |
| ➢ pour le secteur NORD | : | Pr. Stéphane BERDAH |
| ➢ Groupements Hospitaliers de territoire | : | Pr. Jean-Noël ARGENSON |
| ➢ aux masters | : | Pr. Pascal ADALIAN |

***Chargés de mission :***

| | | |
|---|---|---|
| ➢ sciences humaines et sociales | : | Pr. Pierre LE COZ |
| ➢ relations internationales | : | Pr. Stéphane RANQUE |
| ➢ DU/DIU | : | Pr. Véronique VITTON |
| ➢ DPC, disciplines médicales & biologiques | : | Pr. Frédéric CASTINETTI |
| ➢ DPC, disciplines chirurgicales | : | Dr. Thomas GRAILLON |

## ÉCOLE DE MEDECINE

| | | |
|---|---|---|
| **Directeur** | **:** | **Pr. Jean-Michel VITON** |

***Chargés de mission***

| | | |
|---|---|---|
| ▪ PACES – Post-PACES | : | Pr. Régis GUIEU |
| ▪ DFGSM | : | Pr. Anne-Laure PELISSIER |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marie-Aleth RICHARD |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marc BARTHET |
| ▪ Préparation aux ECN | : | Dr Aurélie DAUMAS |
| ▪ DES spécialités | : | Pr. Pierre-Edouard FOURNIER |
| ▪ DES stages hospitaliers | : | Pr. Benjamin BLONDEL |
| ▪ DES MG | : | Pr. Christophe BARTOLI |
| ▪ Démographie médicale | : | Dr. Noémie RESSEGUIER |
| ▪ Etudiant | : | Elise DOMINJON |

*Cabinet du Doyen – 25.02. 2020 (GL/HB)*

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

***Chargés de mission***

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

***Chargés de mission***

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

***Chargés de mission***

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

# PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Jean-Paul
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOTTA-FRIDLUND Danielle
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel

MM DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques
DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAUGERE Gérard
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRIMAUD Jean-Charles
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
CURVALE Georges
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DELPERO Jean-Robert
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice
MUNDLER Olivier
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul

VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAMBUC Roland
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SARLES - PHILIP Nicole
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SEITZ Jean-François
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THIRION Xavier
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène

# EMERITAT

| | | |
|---|---|---|
| **2008** | | |
| M. le Professeur | LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | PONCET Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |
| **2009** | | |
| M. le Professeur | DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |
| **2010** | | |
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
| **2011** | | |
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique | 31/08/2015 |
| **2012** | | |
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |
| **2013** | | |
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUFO Marcel | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |
| **2014** | | |
| M. le Professeur | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |

**2015**

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

**2016**

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTES Bernard | 31/08/2019 |

**2017**

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |

**2018**

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2019 |

2019

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2020 |

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2020 |

2020

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | DELPERO Jean-Robert | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | GRIMAUD Jean-Charles | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SAMBUC Roland | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | SEITZ Jean-François | 31/08/2023 |
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2021 |

# Honoris causa

| | |
|---|---|
| **1967** | |
| MM. les Professeurs | DADI (Italie) |
| | CID DOS SANTOS (Portugal) |
| **1974** | |
| MM. les Professeurs | MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) |
| | T.A. LAMBO (Suisse) |
| **1975** | |
| MM. les Professeurs | O. SWENSON (U.S.A.) |
| | Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne) |
| **1976** | |
| MM. les Professeurs | P. FRANCHIMONT (Belgique) |
| | Z.J. BOWERS (U.S.A.) |
| **1977** | |
| MM. les Professeurs | C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) |
| | C.GIBBS (U.S.A.) |
| | J. DACIE (Grande-Bretagne) |
| **1978** | |
| M. le Président | F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire) |
| **1980** | |
| MM. les Professeurs | A. MARGULIS (U.S.A.) |
| | R.D. ADAMS (U.S.A.) |
| **1981** | |
| MM. les Professeurs | H. RAPPAPORT (U.S.A.) |
| | M. SCHOU (Danemark) |
| | M. AMENT (U.S.A.) |
| | Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) |
| | S. REFSUM (Norvège) |
| **1982** | |
| M. le Professeur | W.H. HENDREN (U.S.A.) |
| **1985** | |
| MM. les Professeurs | S. MASSRY (U.S.A.) |
| | KLINSMANN (R.D.A.) |
| **1986** | |
| MM. les Professeurs | E. MIHICH (U.S.A.) |
| | T. MUNSAT (U.S.A.) |
| | LIANA BOLIS (Suisse) |
| | L.P. ROWLAND (U.S.A.) |

**1987**

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

**1988**

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

**1989**

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

| | |
|---|---|
| | D. COLLEN (Belgique) |
| | S. DIMAURO (U. S. A.) |
| **2000** | |
| MM. les Professeurs | D. SPIEGEL (U. S. A.) |
| | C. R. CONTI (U.S.A.) |
| **2001** | |
| MM. les Professeurs | P-B. BENNET (U. S. A.) |
| | G. HUGUES (Grande Bretagne) |
| | J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne) |
| **2002** | |
| MM. les Professeurs | M. ABEDI (Canada) |
| | K. DAI (Chine) |
| **2003** | |
| M. le Professeur | T. MARRIE (Canada) |
| Sir | G.K. RADDA (Grande Bretagne) |
| **2004** | |
| M. le Professeur | M. DAKE (U.S.A.) |
| **2005** | |
| M. le Professeur | L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.) |
| **2006** | |
| M. le Professeur | A. R. CASTANEDA (U.S.A.) |
| **2007** | |
| M. le Professeur | S. KAUFMANN (Allemagne) |

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARLOGIS Vincent
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
*BOUBLI Léon Surnombre*
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
DAVID Thierry
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FABRE Alexandre
FAKHRY Nicolas
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOUILLOUX Virginie
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
*PANUEL Michel Surnombre*
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
*PARRATTE Sébastien Disponibilité*
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominiqu
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
*RAOULT Didier Surnombre*
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RICHIERI Raphaëlle
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

**PROFESSEUR CERTIFIE**

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI**

REVIS Joana

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN**

GENTILE Gaëtan

**PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE**

GUIDA Pierre

GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
*GUYS Jean-Michel Surnombre*
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
*KERBAUL François détachement*
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
NGUYEN Karine
OLIVE Daniel
OLLIVIER Matthieu
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline
PADOVANI Laetitia

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
*VIEHWEGER Heide Elke détachement*
VIVIER Eric
XERRI Luc

AHERFI Sarah
*ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)*
*ATLAN Catherine (disponibilité)*
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
*DADOUN Frédéric (disponibilité)*
DALES Jean-Philippe
DARIEL Anne
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGARDE Stanislas
*LAGIER Aude (disponibilité)*
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MEGE Diane
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROBERT Thomas
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
*SECQ Véronique (disponibilité)*
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND Caroline
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
CALVET-MONTREDON Céline
FORTE Jenny
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**ESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITA**
**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE** *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES** *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
*SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE** *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANGLAIS** *11*

*BRANDENBURGER Chantal (PRCE) retraite mars 2021*
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE** *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE** *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)

**ANTHROPOLOGIE** *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE** *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
*RAOULT Didier (PU-PH) Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE** *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE** *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE** *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION** *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE** *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE** *4702CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAP*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
PADOVANI Laetitia (PH-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE** *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE** *5402CHIRURGIE INFANTILE 5402*

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*
DARIEL Anne (MCU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE** *5503CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE E*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE** *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
FOUILLOUX Virginie (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE** *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE** *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE** *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE** *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE** *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE** *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel ( MCU-PH)

**GENETIQUE** *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
NGYUEN Karine (PU-PH)

TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE** *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**PIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION** *460*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**IMMUNOLOGIE** *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES** *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE** *4805*

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*
MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE** *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
EBBO Mikael (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION** *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE** *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION** *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL** *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

## MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR  Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF  Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2(

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/

## NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

## ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

## OPHTALMOLOGIE *5502*

DAVID Thierry (PU-PH)
DENIS Danièle (PU-PH)

## OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE  Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

## PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

## NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

## NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

## NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

## PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

## PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

## PHILOSPHIE *17*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE** *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
BARLOGIS Vincent (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
FABRE Alexandre (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE** *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)
RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**'CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE** *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

**PHYSIOLOGIE** *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE** *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)
TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE** *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**'HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE** *480*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE** *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

**UROLOGIE** *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

**Remerciements**

A mes maîtres, pour leur patience, leur savoir et leur confiance,

Aux membres de mon jury, le Pr KAPLANSKI, le Pr HARLE, le Pr EBBO et le Dr JEAN, pour la grande estime que je leur porte,

A Marie, Gabriel et Romy, pour leur amour,

A mes parents,

A ma famille,

A mes amis.

**Table des matières**

**INTRODUCTION** 4

**MATERIELS ET METHODES** **5**

*Les patients* 5

*Les analyses statistiques* 7

**RESULTATS** **8**

*Comparaison des patients en fonction du taux d'éosinophiles en analyse univariée* 8

*Comparaison des patients COVID-19 en fonction du taux d'éosinophiles en analyse multivariée* 9

*Comparaison des patients en fonction du taux d'éosinophiles associé à une lymphopénie, en analyse univariée* 10

*Comparaison des caractéristiques biologiques des patients SDRA-COVID19, SDRA-non COVID19 et sHLH* 10

*Absence de trapping des éosinophiles dans les poumons des patients SDRA-COVID* 11

*Absence de corrélation entre les taux de cortisol plasmatique et le taux d'éosinophiles circulants* 11

*Taux d'IP10 en fonction du taux d'éosinophiles* 12

**DISCUSSION** **12**

**CONCLUSION** **15**

**TABLEAUX ET FIGURES** **17**

**REFERENCES** **28**

# L'éosinopénie profonde est un marqueur précoce de gravité chez les patients atteints de COVID-19

Léa Pietri *[1,3] (MD), Raphaël Cauchois *[1,2,3] (MD), Jean-Baptiste Dalmas (MD)* [1,2], Marie Koubi [1,2] (MD), Thibaut Capron [3-4] (MD), Nadim Cassir [5] (MD), Sophie Beliard [1-3] (MD, PhD), Rodolphe Jean [1,2] (MD), Pierre-André Jarrot [1,2,3] (MD, PhD), Mikaël Ebbo [6,9] (MD,PhD), Baptiste Andre [6] (MD), Julien Carvelli [7] (MD), Véronique Veit [6] (MD), Pascal Chanez[3-5] (MD, PhD), Laurent Papazian [8] (MD, PhD) and Gilles Kaplanski [1,2,3] (MD, PhD)

[1] Unité COVID, CHU Conception, AP-HM, Marseille, France.

[2] Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Conception, AP-HM, Marseille, France.

[3] Aix-Marseille Université, INSERM, INRAE, C2VN, Marseille, France.

[4] Clinique des bronches allergies et sommeil, Aix-Marseille Université, Marseille, France.

[5] Unité de Recherche sur les Maladies Infectieuses et Tropicales Emergentes (URMITE), UM63 CNRS 7278, 13005 Marseille, France.

[6] Service de Médecine Interne, CHU Timone, AP-HM, Marseille, France.

[7] Réanimation des Urgences, CHU Timone, AP-HM, Marseille, France.

[8] Réanimation des Détresses Respiratoires et Infections Sévères, CHU Nord, AP-HM, Marseille, France.

[9] Aix-Marseille Université, CNRS, INSERM, CIML, Marseille, France.

*Ces auteurs ont contribué à parts égales à ce travail.

**Auteur correspondant :**

Pr. Gilles KAPLANSKI

Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique

AP-HM, Hôpital de La Conception

147, Boulevard Baille

13005 Marseille

France

**Numéro de téléphone :** +33 4 91 38 37 62

**Email :** gilles.kaplanski@ap-hm.fr

**Mots-clés :** Eosinopénie, COVID-19, sévérité, pronostic, orage cytokinique, SDRA.

**Titre courant :** L'éosinopénie profonde est un marqueur précoce de gravité chez les patients atteints de COVID-19.

**Nombre de mots :** 3883

## Introduction

La COVID-19 induite par le SARS-CoV-2 se manifeste chez 20% des patients par une pneumonie qui, dans 5% des cas, évolue vers un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) nécessitant une admission en unité de soins intensifs (USI), le recours à une ventilation mécanique invasive, pouvant conduire à une défaillance multiviscérale et au décès (1). La pathogénie des formes les plus sévères de COVID-19 semble due à une réponse immunitaire innée excessive caractérisée par un excès de cytokines pro-inflammatoires circulantes, rappelant d'autres syndromes hyperinflammatoires, comme la lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire (sHLH) de l'adulte, ou les autres syndromes de détresse respiratoire aiguë (SDRA) (2).

Plusieurs caractéristiques biologiques sont rencontrées dans les formes les plus sévères de COVID-19, consistant en une élévation modérée des leucocytes, une lymphopénie, une élévation de la protéine C-réactive (CRP), des D-dimères et de la ferritinémie (3). Les éosinophiles dont la valeur sanguine est normalement inférieure à 0,04 G/L, sont fréquemment normaux ou élevés dans les maladies pulmonaires inflammatoires telles que les infections bactériennes, l'asthme ou les vascularites systémiques (4). Une éosinopénie peut aussi être un marqueur de sepsis bactérien sévère (5) (6). Une éosinopénie est rarement observée, sauf chez les patients traités par corticoïdes, interféron alpha (IFN) ou biothérapie anti-IL-5 (4). Nous rapportons ici la présence d'une éosinopénie sévère, précoce (dès l'admission des patients), dans la pneumonie associée au SARS-CoV2. Nous avons étudié la valeur pronostique de l'éosinopénie et son association à la sévérité de la COVID-19, notamment à l'oxygénorequérance, l'admission en USI et au décès. Nous avons exploré la physiopathologie de l'éosinopénie en recherchant un *trapping* des éosinophiles dans le

poumon des patients lors des autopsies, en recherchant des corrélations avec les taux de cortisol et de cytokines inflammatoires, et en essayant de déterminer si l'éosinopénie était observée dans d'autres syndromes hyperinflammatoires, SDRA ou sHLH.

## Matériels Et Méthodes

### *Les patients*

Nous avons analysé rétrospectivement les dossiers des patients COVID-19 hospitalisés de mars à juin 2020 dans trois Hôpitaux Universitaires de Marseille. Cette étude a été approuvée par le comité d'examen institutionnel de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille (RGPD2020-47). Le diagnostic de COVID-19 reposait sur des symptômes respiratoires, la présence d'images typiques de tomodensitométrie pulmonaire et une RT-PCR positive pour le SARS-CoV-2 dans des prélèvements nasopharyngés. Les données cliniques (y compris les données démographiques, les comorbidités, les symptômes, signes cliniques et la tomodensitométrie) ont été extraites des dossiers médicaux informatisés. Les examens biologiques à l'admission comprenaient des numérations formules sanguines (NFS) complètes avec formule leucocytaire, le phénotypage des sous-groupes de lymphocytes T, des biomarqueurs inflammatoires et des bilans hépatiques, les CPK, la troponinémie, les D-Dimères. Nous avons ensuite comparé les paramètres inflammatoires biologiques des patients issus de réanimation, atteints de COVID19 avec ceux des patients issus de réanimation atteints de SDRA d'étiologies autres que la COVID-19, ainsi que d'une population atteinte de sHLH de l'adulte. Pour cela, nous avons constitué trois cohortes : la première est issue de patients de réanimation atteints de SDRA d'étiologie non liées au SARS-CoV2, la deuxième est composée

de patients atteints de sHLH, et la troisième est constituée de patients de réanimation atteints de SDRA, liée à la COVID-19. Concernant les patients atteints de SDRA, ils ont été inclus de façon prospective par l'équipe du Service de Médecine Intensive - Réanimation, Hôpital Nord (Marseille). Concernant les patients atteints de sHLH, les patients ont été inclus prospectivement entre 2000 et 2014 dans le service de Médecine Interne de l'Hôpital de la Conception (Marseille), en utilisant les critères de l'International HLH Society (7). Nous avons étudié dans chacun de ces trois groupes les marqueurs de l'inflammation et les numérations formules sanguines. Les bilans biologiques utilisés étaient les plus précoces retrouvés dans les dossiers médicaux de l'hospitalisation, idéalement ceux de l'admission. Pour tester les différentes hypothèses physiopathologiques conduisant à cette éosinopénie profonde chez les patients COVID-19, nous avons comparé le taux de cortisol entre les patients COVID19 avec une éosinopénie profonde (taux indétectable d'éosinophiles) et les autres patients COVID19 dont les éosinophiles étaient supérieurs à 0 G/L. Ces patients ont été inclus de façon prospective en septembre 2020 en unité COVID de l'Hôpital de la Conception. Nous avons également comparé les taux de la chimiokine *Interferon-induced protein 10* (IP-10) entre les patients COVID19 ayant une éosinopénie profonde et les autres patients COVID19 dont les éosinophiles étaient supérieurs à 0 G/L. Ces patients ont été inclus de façon prospective de mars à juin 2020 en unité COVID de l'Hôpital de la Conception. Enfin, nous avons étudié les coupes histologiques provenant de 37 poumons issus d'autopsies de patients décédés de la COVID19 en Italie (Dr. POTERE, Pescara) et à Marseille afin de rechercher un *trapping* des éosinophiles dans les tissus pulmonaires.

*Les analyses statistiques*

Les variables continues avec une distribution normale ont été décrites en utilisant la moyenne ± écart-type (ET), ou en tant que fréquence avec pourcentage pour les variables catégorielles. Nous avons mené des statistiques univariées (Khi² ou test exact de Fisher pour les variables qualitatives et *t-test* pour les variables quantitatives) pour identifier les différences entre les différents groupes : « éosinopénie sévère », qui regroupe les patients avec taux indétectable d'éosinophiles, soit à 0 G/L, et le groupe contrôle où le nombre d'éosinophiles était supérieur à 0 G/L. Nous avons également analysé les caractéristiques d'un groupe « éosinopénie sévère et lymphopénie », qui regroupait les patients avec un taux d'éosinophiles indétectable, soit 0 G/L, associé à une lymphopénie définie par un taux de lymphocytes inférieur à 1 G/L. Pour déterminer si le nombre d'éosinophiles non détecté était associé à la survenue d'un *serious event*, critère composite regroupant la survenue d'un décès et/ou une admission aux soins intensifs et/ou une oxygénothérapie supérieure à 6 L/min au cours du séjour, nous avons effectué une analyse de régression logistique multivariée avec *serious event* comme variable dépendante. Nous avons d'abord effectué des analyses de régression logistique univariée et nous avons introduit dans le modèle multivarié des variables avec une valeur $p < 0,20$ dans les analyses univariées (après suppression des résultats intermédiaires et colinéaires). Nous avons ensuite appliqué une régression logistique afin de conserver les variables dont la valeur p ajustée était inférieure à 0,05. L'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), l'hypertension artérielle (HTA) et le diabète de type 2 ont été forcés dans l'analyse multivariée. Du fait d'un nombre de données manquantes important pour l'IMC (168 patients n'avaient pas d'IMC renseigné) et pour vérifier la robustesse du modèle vis-à-vis de du critère « taux indétectable d'éosinophiles » en analyse multivariée, une imputation multiple des données manquantes pour la variable IMC a été réalisée. Les variables utilisées pour l'imputation

multiple de données manquantes sont : la ferritine et la présence d'une HTA. Nous avons réalisé 20 échantillons avec données imputées à partir desquelles nous avons réalisé les régressions logistiques. La qualité de l'ajustement du modèle a été évaluée par le test de *Hosmer* et *Lemeshow*. En premier lieu, nous avons réalisé l'analyse multivariée sans l'IMC. En second lieu, nous avons réalisé une analyse multivariée avec imputation multiple de données manquantes pour la variable IMC. Les statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel *SAS®*. Les comparaisons des taux moyens de cortisolémie et d'IP10 ont été réalisées par *t-test* non appairés. Ces dernières statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel *GraphPad Prism9®*. Les tests étaient considérés statistiquement significatifs pour un $p < 0,05$.

**Résultats**

Un total de 551 patients COVID19 a été inclus dans cette étude, aucun n'avait reçu de corticostéroïdes initialement. À l'admission, 73.50% (n = 405) des patients présentaient une éosinopénie (< 0,04 G/L), parmi lesquels 50,99% (n = 281) avaient un taux indétectable d'éosinophiles (0 G/L).

*Comparaison des patients en fonction du taux d'éosinophiles en analyse univariée*

Concernant le critère de jugement principal (Tableau 1), le nombre d'éosinophiles indétectables à l'admission était associé à la survenue d'un nombre plus élevé d'événements graves (*serious events*) définis par l'admission en USI et/ou le décès et/ou le recours à une oxygénothérapie à plus de 6 L/min (34,87% vs 21.11% ; $p < 0,001$). Le nombre de décès était plus important dans le groupe avec un taux indétectable d'éosinophiles (15,30% vs 7,03% ; $p < 0,001$). De plus, les patients dont le nombre d'éosinophiles était indétectable avaient un

besoin en oxygène nasal plus prolongé (12,26 jours vs 7,71 jours ; $p < 0.001$) et une durée moyenne de séjour plus longue (13,72 jours vs 11,81 jours ; $p < 0.05$).

Les principales caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques des patients présentant un nombre d'éosinophiles indétectable (n = 281) par rapport aux patients ayant un nombre d'éosinophiles supérieur à 0 G/L (n = 270), sont résumées dans le Tableau 2.

Un taux indétectable d'éosinophiles était associé à un rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR) plus élevé (7,66 vs 6,07 ; $p < 0,001$), un taux de lymphocytes plus bas ($p < 0,001$) et un taux de plaquettes plus élevés ($p < 0,05$), des taux de marqueurs inflammatoires protéine C-réactive ($p < 0,01$), fibrinogène ($p < 0,05$) et ferritinémie plus élevés ($p < 0,001$), des taux d'enzymes LDH ($p < 0,001$) et CPK également plus élevés ($p < 0,001$). La présence d'un taux indétectable d'éosinophiles était associée à une lymphopénie CD4+ sur les typages lymphocytaires (682/mm3 vs 485/mm3 p = 0,001).

*Comparaison des patients COVID-19 en fonction du taux d'éosinophiles en analyse multivariée*

En analyse multivariée, le nombre d'éosinophiles indétectables était indépendamment associé à la survenue de *serious events* ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de la présence d'une obésité (IMC > 30kg/m²) et du diabète. Dans la première analyse multivariée qui ne tenait pas compte de l'IMC (Tableau 3.1), les variables associées à un risque d'événements graves au cours de l'hospitalisation étaient : un taux indétectable d'éosinophiles (OR = 2,699 IC [1,864 - 3,908] ; $p < 0,0001$), un sexe masculin (OR = 1,566 IC [1,088 - 2,253] ; $p < 0,05$) ainsi qu'une hypertension artérielle (OR = 1,513 IC [1,011 - 2,265] ; $p < 0,05$). Dans la seconde analyse multivariée avec imputation des données manquantes (Tableau 3.2), les variables associées à un risque d'événements graves au cours de l'hospitalisation étaient : un taux indétectable d'éosinophiles (OR = 2,58 IC [1,77 - 3,75] ; $p < 0,0001$), le sexe masculin

(OR = 1,48 IC [1,02 - 2,15] ; p = 0,0371) et l'obésité définie par un IMC supérieur ou égal à 30 kg/m² (OR= 2,34 IC [1,5 - 3,66] ; p = 0,0002).

*Comparaison des patients en fonction du taux d'éosinophiles associée à une lymphopénie, en analyse univariée*

La présence d'un taux indétectable d'éosinophiles associé à une lymphopénie (définie par un taux de lymphocytes inférieur à 1 G/L) était associée à une CRP plus élevée (135 mg/L vs 86 mg/L ; p < 0,001), une ferritinémie plus élevée (1398µg/L vs 1023µg/L ; p < 0,001), et un taux de fibrinogène plus élevé (6,87g/L vs 5,64g/L ; p < 0,001), une albuminémie plus basse (35 g/L vs 37 g/L ; p < 0,01), un taux de LDH plus élevé (393 UI/L vs 332 UI/L p < 0,001). Les détails du typage lymphocytaire montraient une lymphopénie NK plus importante chez les patients associant un taux indétectable d'éosinophiles et une lymphopénie (149/mm3 vs 229/mm3 ; p < 0,001). Les scanners des patients avec un taux indétectable d'éosinophiles associé à une lymphopénie étaient plus fréquemment classés stade 3 ou stade 4 (66,19% vs 52,18% ; p < 0,001). Surtout, les taux de décès (17,26% vs 9,15% ; p < 0,001) et de *serious events* (53,95% vs 19,66% ; p < 0,001) étaient plus importants dans le groupe de patients avec un taux indétectable d'éosinophiles et une lymphopénie < 1 G/L. Les caractéristiques cliniques et biologiques de chaque groupe sont détaillées dans le Tableau 4.

*Comparaison des caractéristiques biologiques des patients SDRA-COVID19, SDRA-non COVID19 et sHLH*

Nous avons inclus 125 patients de réanimation atteints de SDRA secondaire à la COVID-19, 118 patients de réanimation atteints de SDRA d'étiologie non COVID-19 et 11 patients atteints de sHLH. Aucun des patients n'avait reçu de corticothérapie avant la NFS. Les patients greffés

pulmonaires et ceux atteints d'une pathologie onco-hématologique ont été exclus. Les étiologies des SDRA non COVID-19 et des sHLH sont détaillées dans le Tableau 5. Un taux indétectable d'éosinophiles était présent chez 70% des patients "SDRA-COVID-19", 45% des patients SDRA et 0% des patients sHLH. Le taux de moyen de lymphocytes était de 0,85 G/L pour les patients "SDRA-COVID-19", 1,37 G/L pour les patients SDRA-non COVID19 et 1,43 G/L pour les HLH. Les taux de LDH (1428 UI/L vs 431 UI/L pour les SDRA-non COVID19 et 459 UI/L pour les SDRA-COVID19), et de ferritinémie (3579 µg/L vs 844 µg/L pour les SDRA-non COVID19 et 1490 µg/L pour les SDRA-COVID19) étaient plus élevés dans la cohorte sHLH que dans les deux autres populations. Les caractéristiques biologiques de chaque groupe sont détaillées dans les Tableaux 6.1 et 6.2.

*Absence de trapping des éosinophiles dans les poumons des patients SDRA-COVID*

Une analyse histologique de 37 coupes de poumons issus de patients décédés de la COVID-19 a été effectuée, et il n'a pas été retrouvé d'éosinophiles dans les tissus en utilisant des colorations standards. Les différents types de lésions histologiques ont été résumés dans le Tableau 7.

*Absence de corrélation entre les taux de cortisol plasmatique et le nombre d'éosinophiles circulants*

Le taux moyen de cortisol chez les patients avec un taux indétectable d'éosinophiles était de 457,8 nmol/L et celui des patients avec un taux d'éosinophiles supérieur à 0G/L était de 482,5 nmol/L (p = 0,734). L'analyse est détaillée en Tableau 8 et Figure 4.

*Taux d'IP10 en fonction du taux d'éosinophiles*

Le taux moyen de d'IP10 chez les patients ayant un taux indétectable d'éosinophiles était de 139,74 ng/mL et celui des patients avec un taux d'éosinophiles supérieur à 0 G/L était de 85,84 ng/mL ($p < 0.05$). L'analyse est détaillée en Tableau 9 et Figure 5.

**Discussion**

Un taux indétectable d'éosinophiles, tel qu'observé chez les patients atteints de COVID-19, n'est pas fréquemment observé en pratique clinique. Dans cette vaste population de plus de 550 patients, 75% avaient une éosinopénie inférieure à 0,04 G/L et 52% un taux d'éosinophiles indétectables (0 G/L) associée à des critères de sévérité cliniques (besoins en oxygène), biologiques (NLR, lymphopénie, CRP) et scanographiques. En analyse multivariée, nous avons observé pour la première fois qu'un taux indétectable d'éosinophiles était indépendamment associée à la survenue plus importante de *serious events* en cours d'hospitalisation (décès, séjour en réanimation, oxygénothérapie à haut débit), suggérant qu'elle peut être considérée comme un facteur de pronostic initial. Ces résultats sont en accord avec trois études chinoises récentes, une seule incluant un si grand nombre de patients (8) (9) (10). Une éosinopénie a également été rapportée chez des patients atteints d'infections par le SARS-CoV1 et le MERS-CoV, et apparaît donc comme une caractéristique commune des infections sévères à coronavirus (11). La valeur de l'éosinopénie comme facteur pronostique est d'autant plus importante si elle est associée à une lymphopénie initiale (taux de lymphocytes inférieur à 1 G/L). Dans notre étude, 61,47% des patients présentant dès l'arrivée aux urgences un taux indétectable d'éosinophiles associé à une lymphopénie inférieure à 1G/L ont connu des *serious events* au cours de leur séjour (admission en réanimation, décès ou oxygénothérapie à haut débit) ; et plus de 17% d'entre eux sont décédés. Une lymphopénie sévère est associée

aux formes les plus graves et inflammatoires de COVID-19 et se corrige lors d'un traitement inflammatoires efficace (12). On peut donc penser que l'éosinopénie pourrait refléter la sévérité de l'atteinte inflammatoire. De façon à mieux comprendre sa physiopathologie, nous avons exploré plusieurs hypothèses physiopathologiques. Les éosinophiles ont des fonctions antivirales et peuvent migrer dans les tissus (4). Sur les 37 lames histologiques de poumons issus de patients décédés de la COVID19 qui ont été analysées, il n'a pas été retrouvé d'infiltration par des éosinophiles dans les tissus en utilisant des colorations standards. Ces données sont conformes à la littérature sur ce sujet, et dans d'autres rapports histopathologiques étudiant un nombre de prélèvements autopsiques plus limités, aucune infiltration éosinophilique n'a été mise en évidence dans les poumons ou autres tissus infectés par le SARS-CoV2 (13). L'hypothèse d'un *trapping* des éosinophiles dans les poumons semble donc pouvoir être écartée.

Une éosinopénie importante peut survenir lors d'infections bactériennes sévères comme rapporté dans la littérature (5) et peut faire partie de la réponse au stress, donc liée au taux de cortisol circulant (14). L'étude des taux de cortisol des patients COVID-19 ne révèle cependant aucune corrélation pouvant expliquer la présence d'un taux indétectable d'éosinophiles.

L'éosinopénie extrême a été rapportée comme étant un facteur de mauvais pronostic au cours du syndrome de réaction inflammatoire systémique, de septicémies bactériennes ou d'exacerbations infectieuses aiguës de la BPCO (6) (15). Le SARS-CoV-2 est responsable d'une atteinte alvéolaire et capillaire qui semble due à un état pro-inflammatoire local excessif (16). Dans cette optique, nous nous sommes intéressés à deux autres modèles de pathologies hyperinflammatoires : le SDRA qui représente un modèle de maladie hyperinflammatoire aigue limitée au poumon, et la sHLH de l'adulte qui représente un modèle de maladie

hyperinflammatoire systémique plus prolongé. Lorsque nous avons comparé les SDRA-non COVID-19, les SDRA-COVID19 et les sHLH, nous nous sommes rendu compte que les trois populations sont éosinopéniques, mais que seuls les SDRA-COVID19 présentaient un taux d'éosinophiles aussi bas. De plus, les patients SDRA-COVID-19 étaient les plus lymphopéniques. Ainsi, une éosinopénie extrême reflète probablement une réponse immunitaire innée intense, comme celle observée au cours de la COVID-19 (2), et cela peut être corroboré par le nombre d'éosinophiles observé chez les patients SDRA-non COVID et sHLH au moment du diagnostic, suggérant que l'éosinopénie pourrait constituer un biomarqueur « d'orage cytokinique ».

En faveur de cette hypothèse, une association semble exister entre le taux d'IP10, une chimiokine fortement associée au développement d'un SDRA au cours de la COVID-19 (17), et la présence d'un taux indétectable d'éosinophiles. Une piste physiopathologique que nous sommes en train d'explorer est celle d'une éosinopénie liée à des taux circulants très importants d'IFNα. L'IFNα a un effet pro-apoptotique sur les éosinophiles et le traitement par IFNα est une cause bien connue d'éosinopénie (18). Il a été montré que les coronavirus retardent la production initiale d'IFNα par les cellules épithéliales pulmonaires conduisant à une inflammation inappropriée médiée par les cytokines issues de l'activation de l'inflammasome NLRP3 dans les monocytes inflammatoires, mais aussi de la production retardée d'IFNα par les cellules dendritiques plasmacytoïdes(19) (20). Plusieurs équipes ont montré qu'il en était de même pour le SARS-CoV-2 et que les formes les plus graves se développaient chez des patients présentant un déficit génétique de la production initiale d'IFNα par les cellules épithéliales (21). Il a été également découvert chez certains patients COVID19 la présence d'anticorps anti-interféron de type I (22). Néanmoins, des taux retardés

et excessifs d'IFNα favorisant un effet pro-apoptotique direct sur les éosinophiles pourraient être responsables de nos observations clinico-biologiques (19).

**Conclusion**

Une éosinopénie est fréquente au cours de la COVID-19, un taux d'éosinophiles indétectable précoce surtout s'il est associé à une lymphopénie peut être considéré comme un facteur de gravité et de mauvais pronostic.

**Déclarations de conflits d'intérêts** : aucun

**Contributions des auteurs :**

Les docteurs Pietri, Cauchois, Dalmas, Jean, Jarrot et le Pr. Kaplanski ont eu un accès complet à toutes les données de l'étude et assument la responsabilité de l'exactitudes des données et de leur analyse statistique.

**Concept et conception de l'étude** : Pietri, Cauchois, Dalmas, Koubi, Jarrot, Kaplanski.

**Acquisition, analyse ou interprétation des données** : Pietri, Cauchois, Dalmas, Koubi, Capron, Cassir, Beliard, Jean, Jarrot, Chanez, Kaplanski.

**Rédaction du manuscrit** : Pietri, Cauchois, Dalmas, Jarrot, Kaplanski.

**Supervision de l'étude** : Kaplanski.

**TABLEAUX ET FIGURES**

| | Taux d'éosinophiles > 0 G/L (n= 270) | Taux d'éosinophiles = 0 G/L (n= 281) | *P* |
|---|---|---|---|
| | | | |
| **SERIOUS EVENT** | 57(21,11%) | 98(34,87%) | < 0.001 |
| **DECES** | 19(7,03%) | 43(15,30%) | < 0.001 |

Toutes les données sont des moyennes +/- SD ou des n (%).

**<u>Tableau 1</u> : Nombre de décès et de *serious events* (définis par un séjour en réanimation et/ou une oxygénothérapie > 6 L/min et/ou un décès) en fonction du taux d'éosinophiles**

| | Eosinophil count > 0 G/L (n= 270) | Eosinophil count = 0 G/L (n= 281) | *P* |
|---|---|---|---|
| **DONNEES DEMOGRAPHIQUES** | | | |
| **âge > 65ans** | 118 (43.70%) | 141 (50.18%) | . |
| **age entre 75 et 65ans** | 75 (27.78%) | 59 (21.00%) | . |
| **âge > 75ans** | 70 (25.93%) | 78 (27.76%) | . |
| **AGE MOYEN** | 64.33 +/- 16.32 | 65.13 +/- 15.02 | 0.552 |
| **sex ratio** | 1,061068702 | 0,873333333 | |
| **femmes** | 131 (48.52%) | 150 (53.38%) | 0.253 |
| **hommes** | 139 (51.48%) | 131 (46.62%) | 0.253 |
| **COMORBIDITES** | | | |
| **DIABETE TYPE 2** | 78 (28.89%) | 80 (28.47%) | 0.913 |
| **HTA** | 140 (51.85%) | 121 (43.06%) | 0.042 |
| **MALADIE ATHEROMATEUSE** | 38 (14.07%) | 37 (13.17%) | 0.756 |
| **MALADIE PULMONAIRE CHRONIQUE** | 52 (19.26%) | 43 (15.30%) | 0.219 |
| **IMC>=30** | 53 (19.63%) | 72 (25.62%) | 0.064 |
| **TABAC** | 71 (26.30%) | 49 (17.44%) | 0.011 |
| **CTC initiale** | 45 (16.67%) | 45 (16.01%) | 0.835 |
| **IMMUNODEPRESSION** | 39 (14.44%) | 31 (11.03%) | 0.229 |
| **DONNEES BIOLOGIQUES** | | | |
| **Globules blancs, G/L** | 7.71 +/- 4.65 | 7.66 +/- 5.83 | 0.908 |
| **HÉMOGLOBINE, g/dL** | 14.14 +/- 10.95 | 13.23 +/- 1.94 | 0.179 |
| **PLAQUETTES, G/L** | 239.8 +/- 99.98 | 198.1 +/- 82.77 | < 0.001 |
| **PNN, G/L** | 5.38 +/- 3.70 | 6.05 +/- 4.44 | 0.05 |
| **LYMPHOCYTES, G/L** | 1.53 +/- 1.55 | 1.02 +/- 0.81 | < 0.001 |
| **MONOCYTES, G/L** | 0.96 +/- 5.37 | 0.51 +/- 0.64 | 0.169 |
| **CRP, mg/L** | 82.86 +/- 82.21 | 112.3 +/- 86.22 | < 0.001 |
| **CRÉATINÉMIE, µmol/L** | 94.17 +/- 63.19 | 92.86 +/- 54.05 | 0.794 |
| **FERRITINÉMIE, µg/L** | 889.8 +/- 917.3 | 1367 +/- 1146 | < 0.001 |
| **FIBRINOGÈNE, g/L** | 5.89 +/- 1.70 | 6.29 +/- 1.57 | 0.018 |
| **ALBUMINÉMIe, g/L** | 36.70 +/- 6.10 | 36.74 +/- 4.87 | 0.945 |
| **ALAT, UI/L** | 35.71 +/- 29.19 | 42.15 +/- 37.35 | 0.026 |
| **ASAT, UI/L** | 45.21 +/- 28.75 | 61.51 +/- 46.77 | 0.003 |
| **BILIRUBINE TOTALE, µmol/L** | 9.04 +/- 6.38 | 8.43 +/- 5.01 | 0.228 |
| **LDH, UI/L** | 322.4 +/- 130.4 | 373.2 +/- 129.5 | < 0.001 |
| **GGT, UI/L** | 65.58 +/- 88.35 | 69.56 +/- 65.58 | 0.558 |
| **PAL, UI/L** | 75.61 +/- 42.99 | 70.93 +/- 35.97 | 0.174 |
| **CPK TOTALES, UI/L** | 185.1 +/- 329.2 | 434.8 +/- 933.2 | < 0.001 |
| **PROCALCITONINE** | 2.22 +/- 9.97 | 1.77 +/- 6.16 | 0.771 |
| **TP, %** | 91.48 +/- 18.64 | 93.18 +/- 18.61 | 0.298 |
| **TROPONINE, ng/L** | 30.69 +/- 39.43 | 42.34 +/- 146.8 | 0.400 |
| **Neutrophil to Lymphocyte Ratio** | 6,07 +/-6,38 | 7,66 +/-13,95 | < 0.001 |
| **TYPAGES LYMPHOCYTAIRES** | | | |
| **CD16+ CD56+ / mm3** | 211.9 +/- 183.1 | 196.1 +/- 143.2 | 0.543 |
| **CD19+ /mm3** | 181.5 +/- 159.0 | 182.2 +/- 193.0 | 0.981 |
| **CD3+ /mm3** | 1075 +/- 620.5 | 810.7 +/- 522.2 | 0.021 |
| **CD4+ /mm3** | 682.2 +/- 419.5 | 485.8 +/- 291.8 | 0.001 |
| **CD8+ /mm3** | 364.8 +/- 256.5 | 286.6 +/- 237.6 | 0.054 |
| **SCANNER** | | | |
| **SCANNER sévère ou critique** | 137 (50.74%) | 170 (60.50%) | 0.033 |
| **SEJOURS** | | | |
| **OXYGÉNOTHÉRAPIE** | 177 (65.56%) | 246 (87.54%) | |
| **Durée de séjour moyenne (en jour)** | 11.81 +/- 10.75 | 13.72 +/- 10.13 | 0.040 |
| **Durée de l'oxygénothérapie (en jour)** | 7.71 +/- 11.44 | 12.26 +/- 11.82 | < 0.001 |

Toutes les données sont des moyennes +/- SD ou des n (%). IMC = Indice de Masse Corporelle. *Immunodépression = Biothérapie, immunosuppresseurs autres que corticoïdes, VIH **Maladie coronaire ou périphérique. ***asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique.

**<u>Tableau 2</u> : Caractéristiques cliniques et biologiques initiales des patients hospitalisés pour COVID-19 en fonction du taux d'éosinophiles**

| | OR | IC 95% | | *P* |
|---|---|---|---|---|
| **Eosinophiles = 0 G/L** | **2.699** | **1.864** | **3.908** | **<.0001** |
| **Sexe masculin** | **1.566** | **1.088** | **2.253** | **0.0157** |
| Âge > = 65ans | 1.221 | 0.831 | 1.795 | 0.3088 |
| **Hypertension artérielle** | **1.513** | **1.011** | **2.265** | **0.0443** |
| Diabète de type 2 | 1.132 | 0.747 | 1.714 | 0.5583 |

L'âge, le sexe, l'HTA, le diabète de type 2 ont été forcés dans l'analyse multivariée

**<u>Tableau 3.1</u> : Critères associés à la survenue de *serious events* chez les patients COVID19 en analyse multivariée sans IMC en régression logistique**

| | OR | IC 95% | | *P* |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| **Eosinophiles = 0 G/L** | **2,58** | **1,77** | **3,75** | **<.0001** |
| **Sexe masculin** | **1,48** | **1,02** | **2,15** | **0,0371** |
| **IMC ≥ 30kg/m²** | **2,34** | **1,5** | **3,66** | **0,0002** |
| Age ≥ 65ans | 1,35 | 0,90 | 2,02 | 0,1447 |
| Hypertension artérielle | 1,36 | 0,90 | 2,05 | 0,1492 |
| Diabète de type 2 | 0,99 | 0,64 | 1,51 | 0,9465 |

**<u>Tableau 3.2</u> : Critères associés à la survenue de *serious events,* chez les patients COVID19 en analyse multivariée avec IMC en régression logistique avec imputation de données manquantes pour l'IMC**

| | Autres patients (n= 412) | Eosinopénie = 0G/L et Lymphopénie < 1G/L (n= 139) | p-value |
|---|---|---|---|
| | | | |
| **DONNEES DEMOGRAPHIQUES** | | | |
| **AGE MOYEN** | 64.29 +/- 15.92 | 66.07 +/- 14.84 | 0,25 |
| **sex ratio** | 0,990338164 | 0,878378378 | |
| **femmes** | 207 (50.24%) | 74 (53.24%) | 0,019 |
| **hommes** | 205 (49.76%) | 65 (46.76%) | 0,019 |
| **COMORBIDITES** | | | |
| **DIABETE TYPE 2** | 124 (30.10%) | 34 (24.46%) | 0,203 |
| **HTA** | 201 (48.79%) | 60 (43.17%) | 0,241 |
| **MALADIE ATHEROMATEUSE** | 59 (14.32%) | 16 (11.51%) | 0,403 |
| **MALADIE PULMONAIRE CHRONIQUE** | 72 (17.48%) | 23 (16.55%) | 0,802 |
| **IMC>=30** | 91 (22.09%) | 34 (24.46%) | 0,417 |
| **TABAC** | 100 (24.27%) | 20 (14.39%) | 0,014 |
| **CTC initiale** | 65 (15.78%) | 25 (17.99%) | 0,557 |
| **DONNEES BIOLOGIQUES** | | | |
| **GB, X, G/L** | 7.69 +/- 5.24 | 7.67 +/- 5.39 | 0,977 |
| **HÉMOGLOBINE, g/DL** | 13.90 +/- 8.94 | 13.02 +/- 1.96 | 0,064 |
| **PLAQUETTES, X, G/L** | 222.8 +/- 95.19 | 205.9 +/- 88.86 | 0,066 |
| **PNN, G/L** | 5.54 +/- 3.71 | 6.26 +/- 5.07 | 0,129 |
| **LYMPHOCYTES, G/L** | 1.47 +/- 1.40 | 0.68 +/- 0.20 | < 0.001 |
| **MONOCYTES, G/L** | 0.82 +/- 4.39 | 0.48 +/- 0.67 | 0,132 |
| **CRP, mg/L** | 86.23 +/- 82.78 | 135.0 +/- 83.30 | < 0.001 |
| **CRÉATINÉMIE, µMOL/L** | 94.80 +/- 64.21 | 89.95 +/- 38.32 | 0.794 |
| **FERRITINÉMIE, µg/L** | 1023 +/- 966.8 | 1398 +/- 1222 | 0,027 |
| **FIBRINOGÈNE g/L** | 5.64 +/- 1.68 | 6.87 +/- 1.25 | 0.018 |
| **ALBUMINÉMIE, g/L** | 37.12 +/- 5.51 | 35.53 +/- 5.44 | 0,006 |
| **ALAT, UI/L** | 36.35 +/- 30.10 | 46.79 +/- 41.64 | 0,007 |
| **ASAT, UI/L** | 50.86 +/- 39.84 | 61.53 +/- 39.19 | 0,007 |
| **BILIRUBINE TOTALE, µMOL/L** | 8.49 +/- 6.05 | 9.59 +/- 5.03 | 0,038 |
| **LDH, UI/L** | 332.2 +/- 124.8 | 393.6 +/- 141.0 | < 0.001 |
| **GGT, UI/L** | 67.56 +/- 86.72 | 71.80 +/- 60.64 | 0,532 |
| **PAL, UI/L** | 74.51 +/- 40.13 | 70.34 +/- 39.02 | 0,29 |
| **CPK UI/L** | 320.0 +/- 766.6 | 303.1 +/- 586.6 | 0,803 |
| **PROCALCITONINE** | 2.15 +/- 8.66 | 1.79 +/- 7.93 | 0,826 |
| **TP, %** | 92.58 +/- 19.07 | 92.04 +/- 16.85 | 0,766 |
| **TROPONINE, ng/L** | 40.86 +/- 130.8 | 27.88 +/- 40.60 | 0,26 |
| **TYPAGES LYMPHOCYTAIRES** | | | |
| **CD16+ CD56+ /MM3** | 229.7 +/- 175.6 | 149.9 +/- 122.0 | < 0.001 |
| **CD19+ /MM3** | 190.4 +/- 192.9 | 163.9 +/- 135.8 | 0,315 |
| **CD3+** | 1016 +/- 563.5 | 821.0 +/- 578.5 | 0,086 |
| **CD4+ /MM3** | 617.3 +/- 373.0 | 517.9 +/- 366.2 | 0,122 |
| **CD8+ /MM3** | 355.3 +/- 253.1 | 263.6 +/- 230.5 | 0,032 |
| **SCANNER** | | | |
| **SCANNER sévère à critique** | 215 (52.18%) | 92 (66.19%) | < 0.001 |
| **SEJOURS** | | | |
| **OXYGÉNOTHÉRAPIE** | 298 (72.33%) | 125 (89.93%) | |
| **DSM en jours** | 12.65 +/- 10.94 | 13.09 +/- 9.02 | 0,652 |
| **DURÉE OXYGÉNOTHERAPIE** | 9.66 +/- 12.33 | 11.04 +/- 10.29 | 0,245 |
| **SERIOUS EVENT** | | | |
| | 81(19,66%) | 75(53,95%) | < 0.001 |
| **DECES** | | | |
| | 38(9,22%) | 24(17,26%) | < 0.001 |

Toutes les données sont des moyennes +/- ET ou des n (%). IMC = Indice de Masse Corporelle.
*Immunodépression = biothérapie, corticothérapie >1mg/kg/j, VIH **Maladie coronaire ou périphérique.
***asthme ou maladie pulmonaire obstructive chronique.

**<u>Tableau 4</u> : Caractéristiques cliniques et biologiques initiales des patients hospitalisés pour COVID-19 en fonction du taux d'éosinophiles et de lymphocytes**

| Etiologies des patients HLH secondaires (n = 11) | | |
|---|---|---|
| Maladie auto-immune | 3 | 27% |
| Pathologie infectieuse | 3 | 27% |
| Inconnue | 5 | 45% |
| | | |
| **Etiologies des patients patients SDRA non COVID (n = 118)** | | |
| AVP | 5 | 4,24% |
| Pneumopathie bactérienne | 67 | 56,78% |
| Cardiogénique | 8 | 6,78% |
| Embolie pulmonaire | 3 | 2,54% |
| Fibrose pulmonaire | 5 | 4,24% |
| Hémoptysie | 4 | 3,39% |
| Atélectasie | 6 | 5,08% |
| Noyade | 1 | 0,85% |
| PAVM | 8 | 6,78% |
| Pneumopathie virales (non COVID) | 11 | 9,32% |

Les patients atteints de pathologies onco-hématologiques et ceux ayant reçu un traitement par corticoïdes ont été exclus.

**Tableau 5 : Etiologies des SDRA-non COVID19 et des HLH secondaires**

| | SDRA-COVID<br>n = 125 | SDRA-non COVID<br>n = 118 | *P* |
|---|---|---|---|
| **Sex ratio** | 35% | 54% | |
| **Age** | 60,832 +/-13,6 | 59,70 +/- 15,60 | 0,5465 |
| **GB en G/L** | 8,53 +/-4,07 | 14,67 +/- 8,32 | < 0,0001 |
| **Hémoglobine en g/dL** | 15,21 +/-17,35 | 11,4 +/- 24,26 | 0,1586 |
| **Plaquettes en G/L** | 214 +/- 89 | 259 +/- 131 | 0,0019 |
| **PNN en G/L** | 6,99 +/- 3,77 | 12,35 +/- 7,78 | 0,0001 |
| **Eosinophiles en G/L** | 0,04 +/- 0,19 | 0,08 +/- 0,23 | 0,1398 |
| **Taux d'éosinophiles indétectable** | 69,50% | 45,00% | |
| **Basophiles en G/L** | 0,01 +/- 0,03 | 0,06 +/- 0,18 | < 0,0001 |
| **Lymphocytes en G/L** | 0,85 +/- 0,47 | 1,37 +/- 1,80 | 0,0020 |
| **Monocytes en G/L** | 0,43 +/- 0,34 | 1,72 +/- 0,46 | < 0,0001 |
| **Fibrinogène en g/L** | 6,82 +/- 1,54 | 8,5 +/- 2,34 | < 0,0001 |
| **CRP en mg/L** | 161 +/- 91 | | |
| **LDH en UI/L** | 459 +/- 180 | 431 +/- 273 | 0,3436 |
| **Ferritine en µg/L** | 1490 +/- 1145 | 844 +/- 612 | < 0,0001 |
| **Procalcitonine** | 4,67 +/- 11,34 | 12,34 +/- 22,11 | 0,0007 |
| **Décès en réanimation** | 23% | 32% | |

Toutes les données sont des moyennes +/- SD ou des n (%).

**Tableau 6.1 : Comparaison des différentes caractéristiques biologiques des patients SDRA-COVID19, SDRA-non COVID19**

| | SDRA-COVID n=125 | SDRA-non COVID n=118 | sHLH n=11 |
|---|---|---|---|
| **Sex ratio** | 35% | 54% | 0,20 |
| **Age** | 60,832 +/- 13,6 | 59,70 +/- 15,60 | 63,60 |
| **GB en G/L** | 8,53 +/- 4,07 | 14,67 +/- 8,32 | 7,11 |
| **Hémoglobine en g/dL** | 15,21 +/- 17,35 | 11,4 +/- 24,26 | 19,27 |
| **Plaquettes en G/L** | 214 +/- 89 | 259 +/- 131 | 129,20 |
| **PNN en G/L** | 6,99 +/- 3,77 | 12,35 +/- 7,78 | 5,00 |
| **Eosinophiles en G/L** | 0,04 +/- 0,19 | 0,08 +/- 0,23 | 0,12 |
| **Taux d'éosinophiles indétectable** | 69,50% | 45,00% | 0,00% |
| **Basophiles en G/L** | 0,01 +/- 0,03 | 0,06 +/- 0,18 | |
| **Lymphocytes en G/L** | 0,85 +/- 0,47 | 1,37 +/- 1,80 | 1,43 |
| **Monocytes en G/L** | 0,43 +/- 0,34 | 1,72 +/- 0,46 | |
| **Fibrinogène en g/L** | 6,82 +/- 1,54 | 8,5 +/- 2,34 | 4,61 |
| **CRP en mg/L** | 161 +/- 91 | | 123,00 |
| **LDH en UI/L** | 459 +/- 180 | 431 +/- 273 | 1428,70 |
| **Ferritine en µg/L** | 1490 +/- 1145 | 844 +/- 612 | 3579,40 |
| **Procalcitonine** | 4,67 +/- 11,34 | 12,34 +/- 22,11 | |
| **Décès en réanimation** | 23% | 32% | |

Toutes les données sont des moyennes +/- SD ou des n (%).

**Tableau 6.2 : Comparaison des différentes caractéristiques biologiques des patients SDRA-COVID19, SDRA-non COVID19 et HLH secondaires**

| | |
|---|---|
| Épaississement des parois vasculaires | 100% |
| Infiltrat lymphocytaire périvasculaire | 40% |
| Endartérite fibro-oblitérante / thrombus | 60% |
| Vascularite des vaisseaux de moyens et petits calibres | 80% |
| Fibrose | 60% |
| Pneumopathie interstitielle diffuse | 60% |
| Condensation alvéolaire | 60% |
| Abcès/nécrose | 40% |
| Destruction bronchique | 80% |

**Tableau 7 : Descriptions histopathologiques sur coupes pulmonaires des autopsies des patients COVID19**

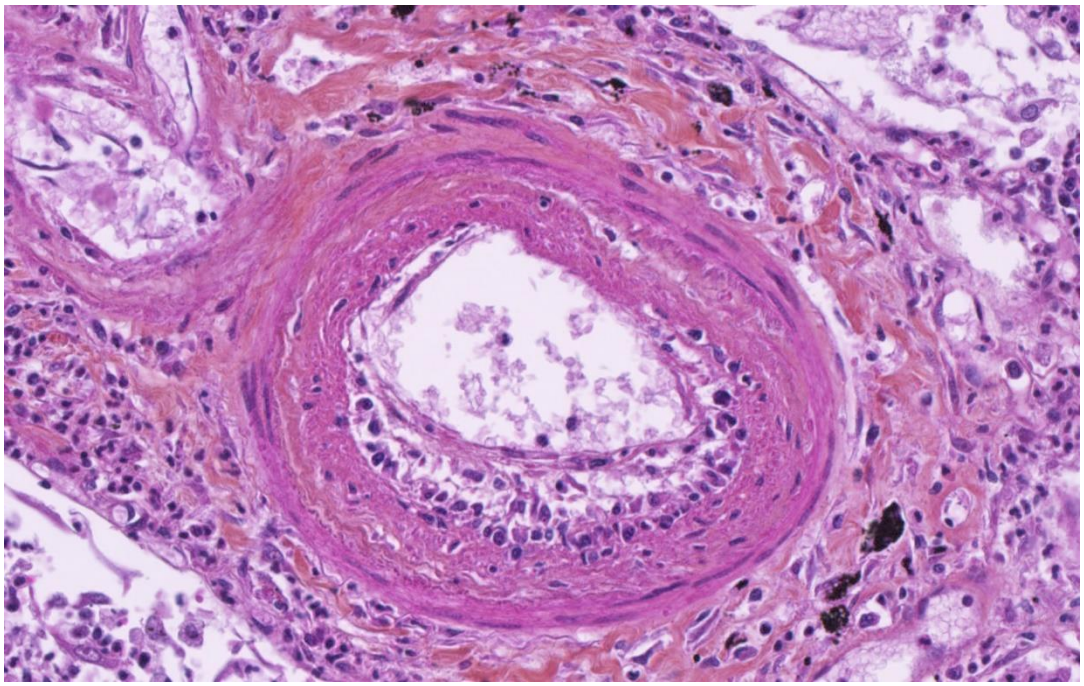


**Figure 1**

HES x 30 endothélite : coloration à l'hématéine éosine, safran, au grandissement x 300, présence au niveau d'une artériole de petit calibre d'un épaississement de l'intima avec prolifération cellulaire, d'un œdème intimal et d'éléments inflammatoires mononuclés lymphocytaires.

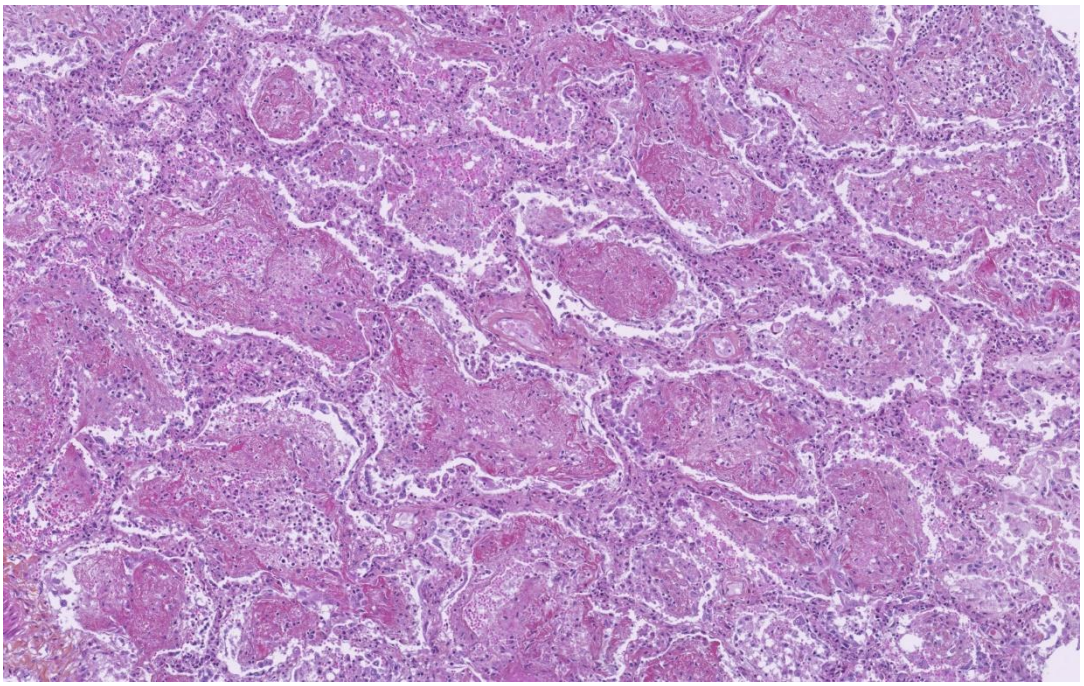


**Figure 2**

Coloration à l'hématéine éosine, safran, au grandissement x 70, comblement des alvéoles par des membranes hyalines et une fibrine épaisse parfois organisée, et présence de pneumocytes dystrophiques desquamant dans les lumières témoignant d'un dommage alvéolaire au stade aigu.

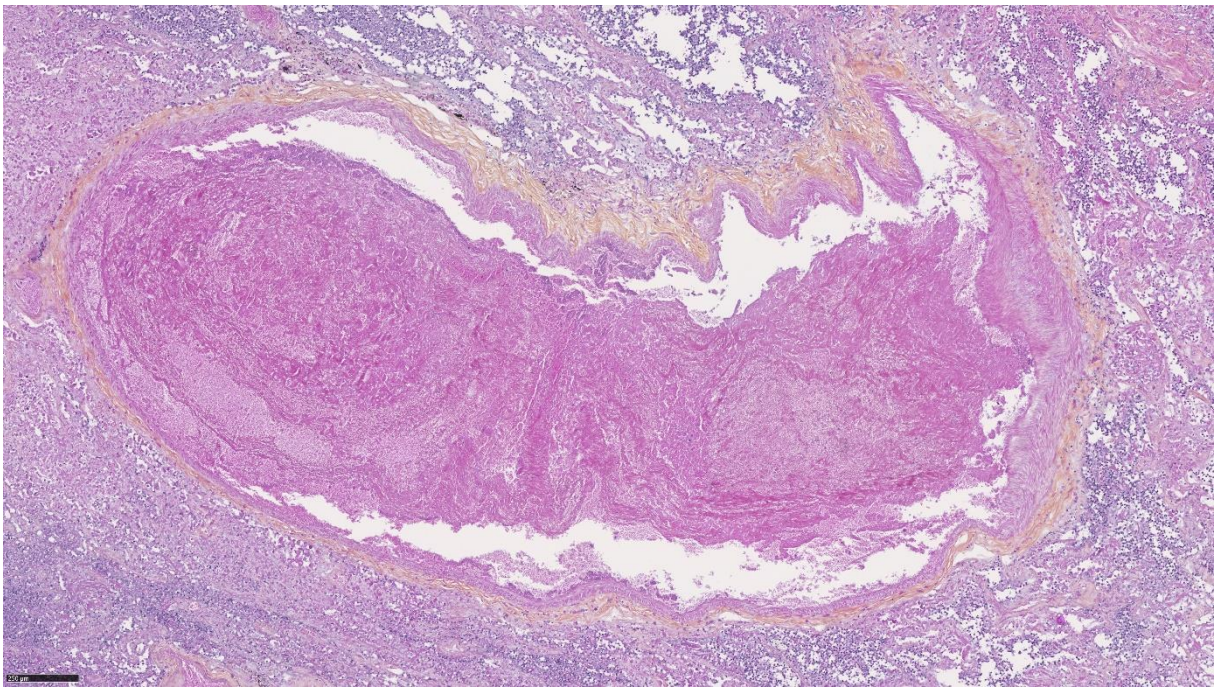


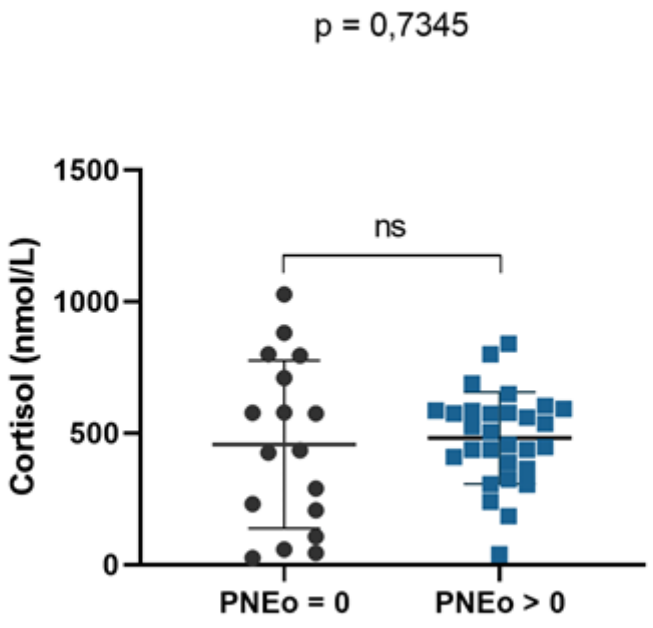
**Figure 3**

Coloration à l'hématéine éosine, safran, au grandissement x 50, thrombose fibrino-cruorique vasculaire.

| | Eosinophiles = 0 G/L | Eosinophiles > 0 G/L | *P* |
|---|---|---|---|
| **Cortisol (nmol/L)** | 457,81 +/-318 | 482,53 +/-174 | 0,7345 |

Toutes les données sont des moyennes +/- SD

**<u>Tableau 8</u> : Cortisolémie en fonction du taux d'éosinophiles**

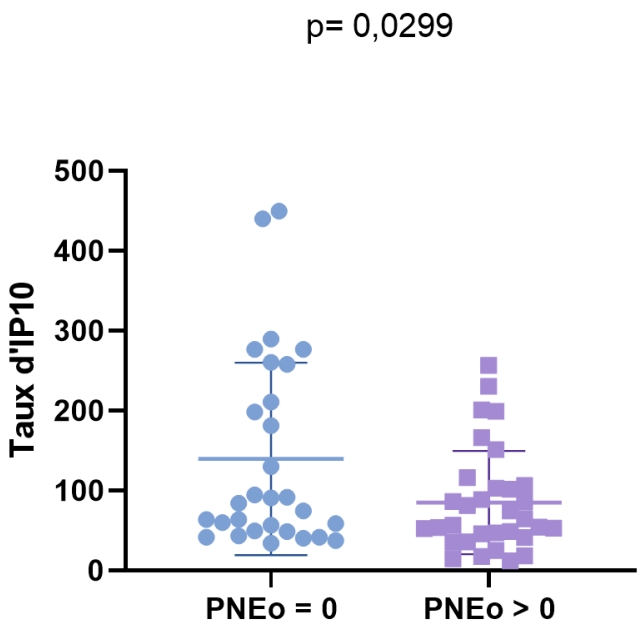



**<u>Figure 4</u> : Comparaison des cortisolémies entre les patients avec un taux indétectable d'éosinophiles et ceux avec un taux d'éosinophiles > 0 G/L**

| | Eosinophile = 0G/L | Eosinophile > 0 G/L | *P* |
|---|---|---|---|
| IP10 ng/mL | 139,74 | 85,84 | 0,0299 |

Toutes les données sont des moyennes +/- SD

**<u>Tableau 9</u> : Taux d'IP10 en fonction du taux d'éosinophiles**




**<u>Figure 5</u> : Comparaison des taux moyens d'IP10 entre les patients avec un taux indétectable d'éosinophiles et ceux avec un taux d'éosinophiles > 0 G/L**

**Références**


1. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. J Heart Lung Transplant. mai 2020;39(5):405‑7.

2. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. J Clin Invest. 1 mai 2020;130(5):2620‑9.

3. 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. 28 mars 2020;395(10229):1054‑62.

4. 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.

5. 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.

6. Garnacho-Montero J, Huici-Moreno MJ, Gutiérrez-Pizarraya A, López I, Márquez-Vácaro JA, Macher H, et al. Prognostic and diagnostic value of eosinopenia, C-reactive protein, procalcitonin, and circulating cell-free DNA in critically ill patients admitted with suspicion of sepsis. Crit Care. 5 juin 2014;18(3):R116.

7. Henter J-I, Horne A, Aricó M, Egeler RM, Filipovich AH, Imashuku S, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer. févr 2007;48(2):124‑31.

8. Du Y, Tu L, Zhu P, Mu M, Wang R, Yang P, et al. Clinical Features of 85 Fatal Cases of COVID-19 from Wuhan. A Retrospective Observational Study. Am J Respir Crit Care Med. 1 juin 2020;201(11):1372‑9.

9. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B, et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. Clin Chim Acta. août 2020;507:174‑80.

10. Chen R, Sang L, Jiang M, Yang Z, Jia N, Fu W, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. J Allergy Clin Immunol. juill 2020;146(1):89‑100.

11. Lee Y-S, Chen C-H, Chao A, Chen E-S, Wei M-L, Chen L-K, et al. Molecular signature of clinical severity in recovering patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). BMC Genomics. 21 sept 2005;6:132.

12. Kaplanski G, Bontemps D, Esnault P, Blasco V, Carvelli J, Delarbre D, et al. Combined Anakinra and Ruxolitinib treatment to rescue extremely ill COVID-19 patients: A pilot study. Autoimmun Rev. févr 2021;20(2):102726.

13. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. avr 2020;8(4):420‑2.

14. 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.

15. MacDonald MI, Osadnik CR, Bulfin L, Hamza K, Leong P, Wong A, et al. Low and High Blood Eosinophil Counts as Biomarkers in Hospitalized Acute Exacerbations of COPD. Chest. juill 2019;156(1):92‑100.

16. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. Virol Sin. juin 2020;35(3):266‑71.

17. Yang JM, Koh HY, Moon SY, Yoo IK, Ha EK, You S, et al. Allergic disorders and susceptibility to and severity of COVID-19: A nationwide cohort study. J Allergy Clin Immunol. oct 2020;146(4):790‑8.

18. Seeliger B, Foerster M, Neumann T, Moeser A, Happe J, Kehler N, et al. Interferon-α induced remission in three patients with eosinophilic granulomatosis and polyangiitis. A case study. Respiratory Medicine Case Reports. 1 janv 2013;10:60‑3.

19. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, Mack M, Zhao J, Meyerholz DK, et al. Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice. Cell Host Microbe. 10 févr 2016;19(2):181‑93.

20. Kindler E, Thiel V. SARS-CoV and IFN: Too Little, Too Late. Cell Host Microbe. 10 févr 2016;19(2):139‑41.

21. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. Science. 23 oct 2020;370(6515).

22. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann H-H, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. Science. 23 oct 2020;370(6515).

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

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

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre