

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE: 2020

N°: 304

**THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'État

Mention : Cardiologie

PAR

Nicolas DUTHIL
Né le 21/05/1990 à Toulouse

**Valeur pronostique de l'élévation de la troponinémie chez les patients
hospitalisés pour COVID-19**

Président de thèse : Professeur Dominique STEPHAN

Directeur de thèse : Docteur Mihaela CORDEANU

UNIVERSITE DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE: 2020

N°: 304

**THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'État

Mention : Cardiologie

PAR

Nicolas DUTHIL
Né le 21/05/1990 à Toulouse

**Valeur pronostique de l'élévation de la troponinémie chez les patients
hospitalisés pour COVID-19**

Président de thèse : Professeur Dominique STEPHAN

Directeur de thèse : Docteur Mihaela CORDEANU

LISTE DES ENSEIGNANTS



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. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

Edition SEPTEMBRE 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 Séiamak 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)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 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 Seiamak P0005	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP0 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 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 Haute-pierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 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 P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP0 CS	• 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	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP0 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	NRP0 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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• 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 P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve H0189		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER 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 P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	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 P0085	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
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 M0038 / P0174	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	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
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
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 Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	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 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 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	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle HépatO-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Haute-pierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle HépatO-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'HépatO-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 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 P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUDER Philippe P0142	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô NCS	• 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
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS CS	• 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 • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô 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 P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

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

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

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie 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)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépato-digestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	55.02 Ophtalmologie
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

MO128 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
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGENT Xavier M0112 (En disponibilité)		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
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 Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
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 d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / 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
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie-virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (En disponibilité)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
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 / NHC	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
FILISSETTI Denis M0025		• 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)
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 M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
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 - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
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 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)
LAVAUZ Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
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 Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	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. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / 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)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
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)
PENCREAC'H 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)
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 - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina 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
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• 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 Infantile / 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)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 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 I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey 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	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	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	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

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 GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)

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

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

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

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)
Dr SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, 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	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o *de droit et à vie (membre de l'Institut)*
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)*
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
DUFOR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

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

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT 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	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - 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. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden 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 Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 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

Monsieur le professeur STEPHAN : Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

Au docteur Mihaela CORDEANU : Merci de ton investissement énorme dans ce travail de thèse, de ton soutien pendant mon stage au 1311 et de ta gentillesse au quotidien.

Monsieur le Professeur OHLMANN : Merci de faire partie de mon jury de thèse après avoir encadré mon travail de mémoire. Je vous suis reconnaissant de votre disponibilité et de votre accessibilité.

Monsieur de Professeur SCHNEIDER : Merci d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et de m'accueillir dans votre service de réanimation.

Merci à mes parents qui m'ont toujours tout donné, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui et je m'en rends bien compte même si je ne l'exprime pas assez. Merci de votre soutien indéfectible, de vos mots de réconfort dans les moments difficiles qui ont pu jaloner les études de médecine. Je vous aime.

A mon frère Hugo, toujours curieux de tout, intéressé et intéressant. Tu m'impressionnes dans tous les projets que tu entreprends même si tous ne se terminent pas. Merci aussi d'être là pour moi.

Merci à toi Julie, ma Julie, qui m'apporte depuis plus de 3 ans maintenant le bonheur au quotidien. Merci d'avoir été à mes côtés pendant ces longs mois de confinement que tu as su rendre agréables. Merci de m'avoir supporté au sens propre comme a figuré pendant la rédaction de ce travail. Je t'aime.

Cécile, nous nous étions loupés à Toulouse mais redécouverts à Strasbourg, merci pour ta bonne humeur communicative et ton indéfectible optimisme. Ces semestres en ta compagnie resteront parmi mes meilleurs souvenirs de mon internat.

Laurent quant à toi, tu m'auras appris qu'il n'y a pas de plus belle région que l'Alsace. Alors pourquoi aller ailleurs ? Je te souhaite le meilleur à Mulhouse.

A mes amis de Ranguel : Axelle, Juliette, Oliver et Sancho. Mes compagnons de toujours, de Toulouse à l'autre bout du monde. A toutes nos galères qui forgent les souvenirs. Notre amitié ne change pas et, comme le bon vin, elle se bonifie avec le temps.

Merci à mes amis de Strasbourg : Clarence, Ferdinand, Kathrin, Charline et Marie Cécile de la coloc' de la Victoire, qui partagent mon aventure strasbourgeoise depuis le premier jour. Les apéros balcon, les grands repas, et les soirées dégustations de spiritueux en tout genre m'ont permis, un peu soyons franc, de mieux connaître notre terroir. Merci aussi à Florent, Monatte, Hadrien, Hélène, Clara, Margot, Eloi et Eloi, et tous les autres que j'oublie pour ces soirées elles, que je n'oublie pas.

A tous les gens que j'ai pu croiser pendant mon internat, mes co-internes Andrea, Mylène, Ian, Jonathan, Albane, Mathilde, Émeraude, et tous les autres internes de cardiologie.

Aux médecins de cardiologie et de médecine vasculaire, merci d'avoir pris de votre temps pour nous transmettre votre savoir : Pr MOREL, Pr JESEL, Sébastien, Alim, Marion, Ben, mais aussi aux plus jeunes, Adrien, Hélène et Marie.

Merci à toute l'équipe de Haguenau : Mr Kempf, Azael, David, Quentin, Magyd, Christophe, Ulrich, Nacer et Carlos et toute l'équipe soignante pour ce semestre de Novembre 2019 hors du commun où j'ai pu découvrir une autre facette de notre métier.

Merci à l'équipe de réanimation de Hautepierre : Malika, Ralf, Jean-Etienne, Pr Castelain, Marie-Line, Thierry, Max. Merci de m'accueillir avec bienveillance parmi vous en tant que jeune recrue et de m'aider dans mon évolution future.

Merci aussi à tous les médecins de la clinique de l'Orangerie : Éric, Nicolas, Mathieu, Babé, Xavier, Gille. Merci de votre gentillesse. Ce semestre à vos côtés m'a permis de beaucoup m'autonomiser dans un cadre idéal. Merci à toi Paola de tous tes conseils à propos de l'ETT, et de tes conseils en général. Je garderai en mémoire l'exploit d'un déménagement à la Clinique Rhéna en moins d'un Week-end.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENSEIGNANTS	2
SERMENT D'HIPPOCRATE	14
REMERCIEMENTS	15
TABLE DES MATIERES	18
TABLE DES TABLEAUX.....	20
TABLE DES FIGURES.....	20
LISTE DES ABREVIATIONS	21
I. INTRODUCTION.....	24
I.1. COVID-19 : infection au coronavirus SARS-CoV-2	24
I.1.1. Bases virologiques	24
I.1.2. Présentation clinique.....	29
I.1.3. Diagnostic	31
I.1.4. Facteurs de risque de gravité.....	34
I.1.5. Traitement	34
I.1.6. Transmission et contagiosité.....	38
I.2. COVID-19 et système cardiovasculaire.....	39
I.2.1. Maladie veineuse thromboembolique	40
I.2.2. Accidents vasculaire cérébraux :.....	40
I.2.3. Lésions myocardiques.....	41
I.2. Présentation de notre étude	43
I.2.1. Objectif principal	43
I.2.2. Objectifs secondaires	43
II. MATERIEL ET METHODES	44
II.1. Plan expérimental	44
II.2. Sélection des patients.....	44
II.2.1. Critères d'éligibilité :.....	44
II.2.2. Diagnostic de l'infection SARS-CoV-2	45
II.2.3. Dosage de la troponine	45
II.3. Données recueillies.....	46
II.4. Analyse statistique.....	49
III. RESULTATS	51
III.1. Description de la population étudiée.....	51
III.1.1. Caractéristiques de la population à l'inclusion.....	52
III.1.2. Diagnostic et sévérité de l'infection SARS-CoV-2.....	55
III.1.3. Traitement intra-hospitalier.....	57

III.2. Complications survenues au cours de l'hospitalisation.....	58
III.3. Facteurs de risque de mortalité.....	61
IV. DISCUSSION	65
Justification de l'étude.	65
Principaux résultats de l'étude	65
Incidence des lésions myocardiques	66
Profil des patients présentant une élévation de la troponinémie	67
Impact pronostique de l'élévation de la troponinémie	67
Lésion myocardique associée à la COVID-19 : définition et hypothèses physiopathologiques	68
Élévation de la troponinémie : marqueur de sévérité <i>versus</i> outil diagnostique de SCA	69
Limites dans le dosage de la troponinémie	70
Vers une nouvelle analyse de la troponinémie ?	73
Points forts et limites.....	75
Perspectives.....	75
V. CONCLUSION	77
VI. REFERENCES.....	80
VII. ANNEXES	87
Annexe 1. Analyse multivariée des facteurs associés à l'élévation de la troponine	87
Annexe 2. Courbe ROC montrant le meilleur seuil de hsTnI associé au décès	88
Annexe 3. Analyse univariée des facteurs associés à la mortalité dans la cohorte initiale (N=772).....	89
Annexe 4. Corrélation des valeurs de la troponine entre les deux techniques de mesures utilisées.....	90

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1. Distribution des valeurs de la Troponine I ultrasensible par site hospitalier et par sexe.....	51
Tableau 2. Caractéristiques démographiques de la population à l'inclusion	54
Tableau 3. Diagnostic clinique et paraclinique de l'infection COVID-19.....	55
Tableau 4. Facteurs de sévérité de l'infection COVID-19.....	56
Tableau 5. Traitement médicamenteux intra-hospitalier	57
Tableau 6. Complications survenues au cours de l'hospitalisation.....	60
Tableau 7. Analyse univariée des facteurs associés à la mortalité intra-hospitalière	61
Tableau 8. Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque de mortalité hospitalière.....	63
Tableau 9. Analyse multivariée des facteurs associés à la mortalité intra-hospitalière après analyse de sensibilité par imputation multiple des valeurs manquantes de la troponinémie (N=772).....	64

TABLE DES FIGURES

Figure 1. Schéma illustrant les structures composant le SARS-CoV-2	26
Figure 2. Classification des coronavirus : les 7 coronavirus (CoV) connus sont représentés en vert et rouge (les CoV représentés en rouge utilisent ACE2 comme récepteur).....	26
Figure 3. Illustration de la pénétration cellulaire du virus via le récepteur ACE2 et le récepteur TMPRSS2 [5]	27
Figure 4. Schéma illustrant le mode d'action du virus sur le système rénine-angiotensine et la régulation des phénomènes inflammatoires via l'angiotensine II [7]	28
Figure 5. Tableau illustrant l'évolution clinique de l'infection COVID-19 selon le National institute of Health [11]	30
Figure 6. Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection à SARS-CoV-2 [18]	32
Figure 7. Diagramme de flux illustrant la sélection des patients inclus dans l'analyse	52
Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier montrant la survie selon l'élévation de la troponine	58
Figure 9. Box plot des valeurs de la troponine I ultrasensible selon le statut vital	59

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

3GC : céphalosporine de 3ème génération

Ac : anticorps

ACC : anticoagulant circulant

ACE : enzyme de conversion de l'angiotensine

ACE2 : enzyme de conversion de l'angiotensine 2

AIT : accident ischémique transitoire

AOD : anticoagulant oral direct

aPL : anticorps antiphospholipides

ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ARN : acide ribonucléique

AT1, AT2 : récepteurs de l'angiotensine I et II

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : antivitamine K

BNP : brain natriureptic peptid

BSRA : bloqueur(s) du système rénine angiotensine

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

CoV: coronavirus

COVID-19: Human coronavirus disease 2019

CRP : protéine C-réactive

CT : Cycle Threshold

DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé

EP: embolie pulmonaire

ESC: European Society of Cardiology

FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche

GCSF : Granulocyte colony-stimulating factor

HBPM : héparine de bas poids moléculaire

HCSP : Haut Conseil de la Santé Publique

HNF : héparine non fractionnée

HR : hazard ratio

hsTnI : troponine I ultrasensible

HTA : hypertension artérielle

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IC : intervalle de confiance (Fr)/CI : confidence interval (En)

IDM : infarctus du myocarde

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IgG : immunoglobuline G

IgM : immunoglobuline M

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

ISTH : International Society of Thrombosis and Haemostasis

LDH : lactate déshydrogénase

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1 (aussi appelé CCL2 : chemokine ligand 2)

MERS-CoV : Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient

MICE : multiple imputation by chained equation

MTEV: maladie thromboembolique veineuse

OHD: oxygénothérapie nasale haut débit (Fr); HFNO: high-flow nasal oxygen therapy (En)

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

pO₂: pression artériel en oxygène

RT-PCR : reverse transcriptase – polymerase chain reaction

SARS-CoV : Severe acute respiratory syndrome coronavirus

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2

SCA : syndrome coronarien aigu

SDRA : Syndrome de détresse respiratoire aiguë.

SpO2 : saturation capillaire périphérique en oxygène

TDM : tomodensitométrie

TMPSRR2 : récepteur transmembranaire à la protéase serine 2

TNF α : tumor necrosis factor α

TP : temps de prothrombine

TVP : thrombose veineuse profonde

TTS : syndrome de Tako-tsubo

TVS : thrombose veineuse superficielle

URL : upper reference limit (limite supérieure de l'intervalle de référence)

VNI : ventilation non-invasive

I. INTRODUCTION

I.1. COVID-19 : infection au coronavirus SARS-CoV-2

I.1.1. Bases virologiques

Le coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) est un pathogène humain identifié pour la première fois fin décembre 2019 à Wuhan, chef-lieu de la province du Hubei en Chine. Initialement appelé coronavirus de Wuhan ou 2019-nCoV, son nom a été modifié par l'International Committee on Taxonomy of Viruses en « SARS-CoV-2 », et la maladie a été nommée COVID-19 par l'organisation mondiale de la santé (OMS), le 11 février 2020. Le SARS-CoV-2 appartient à la famille des Coronaviridae, subdivisée en 4 groupes : α , β , γ , et δ . Les sous-groupes α et β auxquels appartiennent également les virus SARS-CoV (épidémie de 2002), MERS-CoV (épidémies de 2012, 2015 et 2018) ainsi que d'autres souches reconnues pour entraîner le « rhume » banal (OC43, HKU1, 229E, and NL63) peuvent infecter l'Homme.

SARS-CoV-2 est l'agent étiologique de l'épidémie de pneumopathie infectieuse qui s'est répandue en Chine et dans le monde à partir de fin décembre 2019. Il est responsable, depuis son apparition d'une pandémie mondiale avec à l'heure actuelle près de 65 millions de contaminations et plus de 1.5 millions de décès dans le monde. Bien qu'actuellement, aucune thérapeutique spécifique n'ait prouvé son efficacité, la compréhension fine de ses différents mécanismes physiopathologiques reste un enjeu de santé publique à l'échelle mondiale. A l'heure où la recherche et le développement d'un vaccin efficace est sur le point d'aboutir, une seconde vague de contamination traverse l'Europe et certains pays comme les USA, le Japon, et la Corée du Sud affrontent déjà une 3ème vague de contamination et le nombre quotidien de nouveaux cas n'a jamais été aussi haut selon les données issues de l'European center for disease and control en date du 4 décembre 2020.

Similairement aux SARS-CoV et MERS-CoV, le SARS-CoV-2 est le troisième coronavirus identifié depuis le début du 21^e siècle, capable d'induire des syndromes de détresse respiratoire aiguë. Bien que son action se situe essentiellement au niveau du tractus respiratoire, il a aujourd'hui été bien démontré qu'il présente aussi un tropisme neurologique, cardio-vasculaire, digestif et hématologique et que son mode d'expression peut aller de la simple rhinite au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) en passant par des tableaux de confusion fébrile, anosmie ou une symptomatologie digestive. Une grande partie des patients contaminés resteront aussi parfaitement asymptomatiques.

Dans la nature, les coronavirus sont présents chez de nombreuses espèces (chiens, chats, ruminants, oiseaux). En médecine vétérinaire, les infections par ces virus sont fréquentes. Elles peuvent avoir un impact économique non négligeable avec des campagnes de vaccination régulièrement opérées dans les élevages de rente soumis à un risque infectieux.

Le SARS-CoV-2 et SARS-CoV, qui sont génétiquement très proches, possèdent un réservoir commun, la chauve-souris [1]. Son passage à l'humain nécessite un hôte intermédiaire. Bien que la civette ou le chien viverrin aient été décrits comme hôtes intermédiaires entre les chauve-souris et l'Homme dans le SARS-CoV, l'hôte du SARS-CoV-2 reste plus mystérieux. Une étude récente a montré d'importantes similitudes entre une souche présente chez le pangolin malaysien et la souche identifiée chez l'Homme [2] faisant de lui un candidat potentiel.

1.1.1.a. Anatomie du virus

Le SARS-CoV-2 possède une structure très simple. C'est un virus à ARN monobrin présentant entre 26 000 et 32 000 bases de longueur. Il possède une enveloppe, de forme sphérique, d'un diamètre de 60 à 240 nm avec, à la surface, plusieurs types de structures dont des glycoprotéines de membrane (M), des protéines d'enveloppe (E) et surtout de longues protéines de surface en

forme de pique (Spike), de 9 à 12 nm de long, appelées protéine S, lui donnant un aspect de couronne d'où il tire son nom (**Figure 1A**). Cette protéine est constituée de deux sous-unités : S1, responsable de la liaison avec les récepteurs membranaires de la cellule hôte et S2, permettant l'entrée dans la cellule hôte (**Figure 1B**). La morphologie du SARS-CoV-2 est globalement superposable à celles des autres familles de coronaviridae (**Figure 2**) [3].

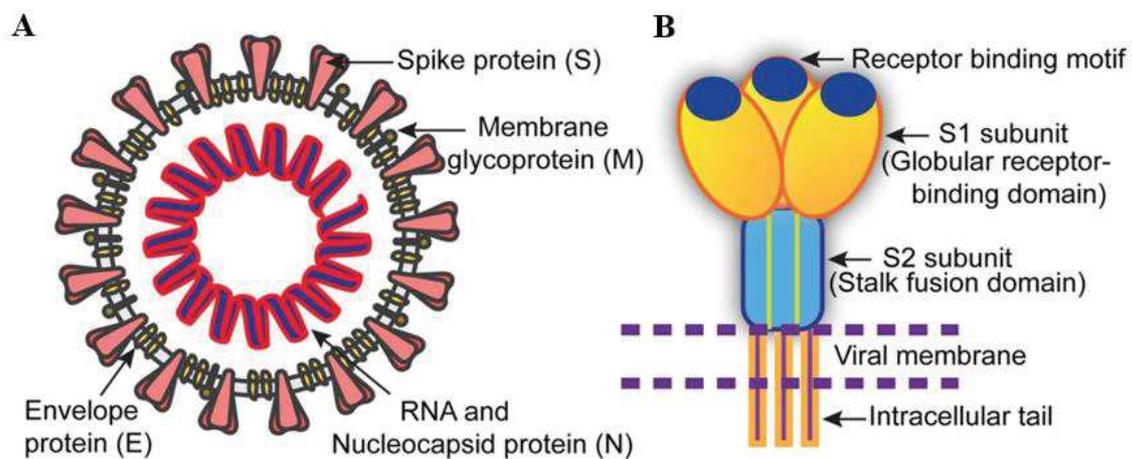


Figure 1. Schéma illustrant les structures composant le SARS-CoV-2 [3]

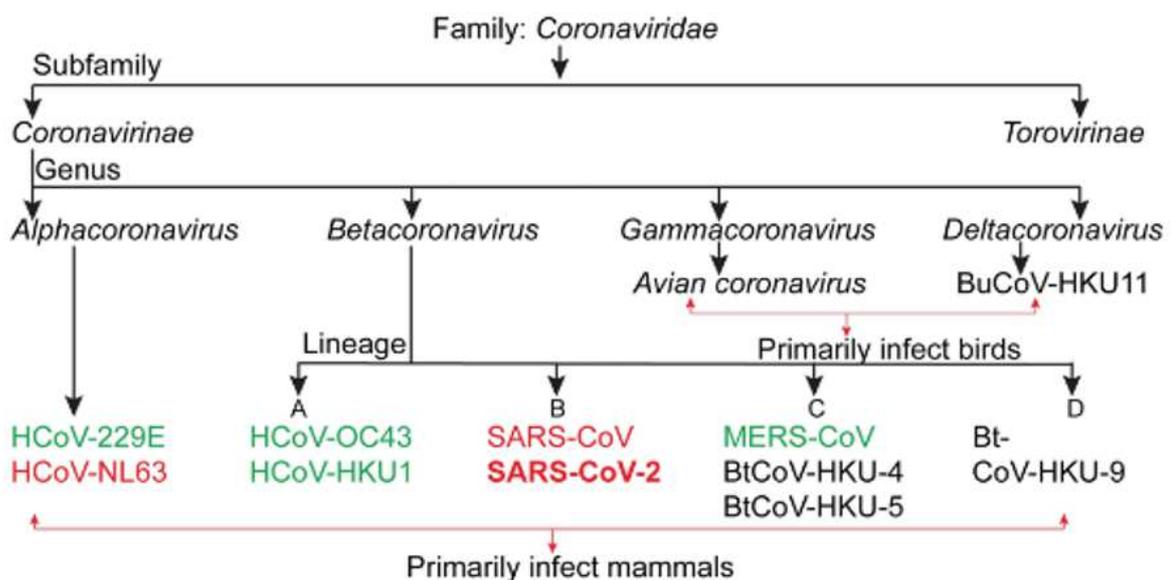


Figure 2. Classification des coronavirus : les 7 coronavirus (CoV) connus sont représentés en vert et rouge (les CoV représentés en rouge utilisent ACE2 comme récepteur) [3]

1.1.1.b. Pénétration cellulaire et physiopathologie

L'entrée du virus dans les cellules se fait en deux temps : la première étape est la liaison de la portion N-terminale de la protéine S1 au domaine de liaison du récepteur ACE2. Il survient ensuite un clivage des deux unités S1 et S2 de la protéine de surface facilité par le récepteur transmembranaire à la protéase serine 2 (TMPSRR2), structure contigüe au récepteur ACE2. Après ce clivage, la sous unité S2 présente un changement de conformation, qui aboutit à la fusion entre la membrane cellulaire et le virus permettant l'entrée du matériel génétique dans la cellule, associé à la disparition du récepteur ACE2 de la surface cellulaire [4]. Le virus détourne ensuite la machinerie cellulaire à son profit (Ribosomes, ARN transférase, Exonucléase) qui permet l'expression de nouvelles particules virales et leur excrétion par exocytose (**Figure 3**).

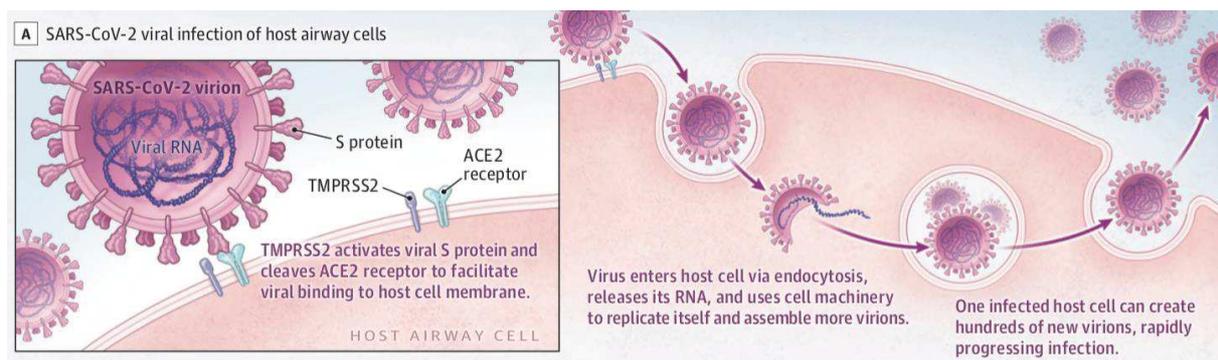


Figure 3. Illustration de la pénétration cellulaire du virus via le récepteur ACE2 et le récepteur TMPSRR2 [5]

La physiopathologie de l'infection au SARS-CoV-2 est donc étroitement liée au rôle fondamental joué par les récepteurs ACE2, porte d'entrée confirmée par plusieurs études [1,6]. Ces récepteurs sont ubiquitaires dans l'organisme et fortement exprimés par les cellules cardiaques (cardiomyocytes, adipocytes, fibroblastes), vasculaires (endothélium des artères de tout calibre), pulmonaires (particulièrement dans les pneumocytes et dans les macrophages), rénales, testiculaires et cérébrales et également présents sous forme libre dans la circulation

sanguine. L'ACE2 intervient principalement dans la dégradation de l'Angiotensine I et II, qui sont responsables en outre de vasoconstriction, action pro-inflammatoire, pro-thrombotique et fibrosante via sa liaison aux récepteurs AT1, en Angiotensine 1-9 et 1-7 qui, elles, présentent un effet inverse par le biais des récepteurs AT2 et MAS (vasodilatation, action anti-inflammatoire et anti-fibrosante) [7]. En se liant aux récepteurs ACE2, le SARS-CoV-2 va entraîner un dérèglement du système rénine-Angiotensine avec diminution de l'Angiotensine 1-9 et 1-7 au profit de l'Angiotensine I et II, favorisant l'apparition de phénomènes inflammatoires, vasoconstricteurs et pro-coagulants (Figure 4).

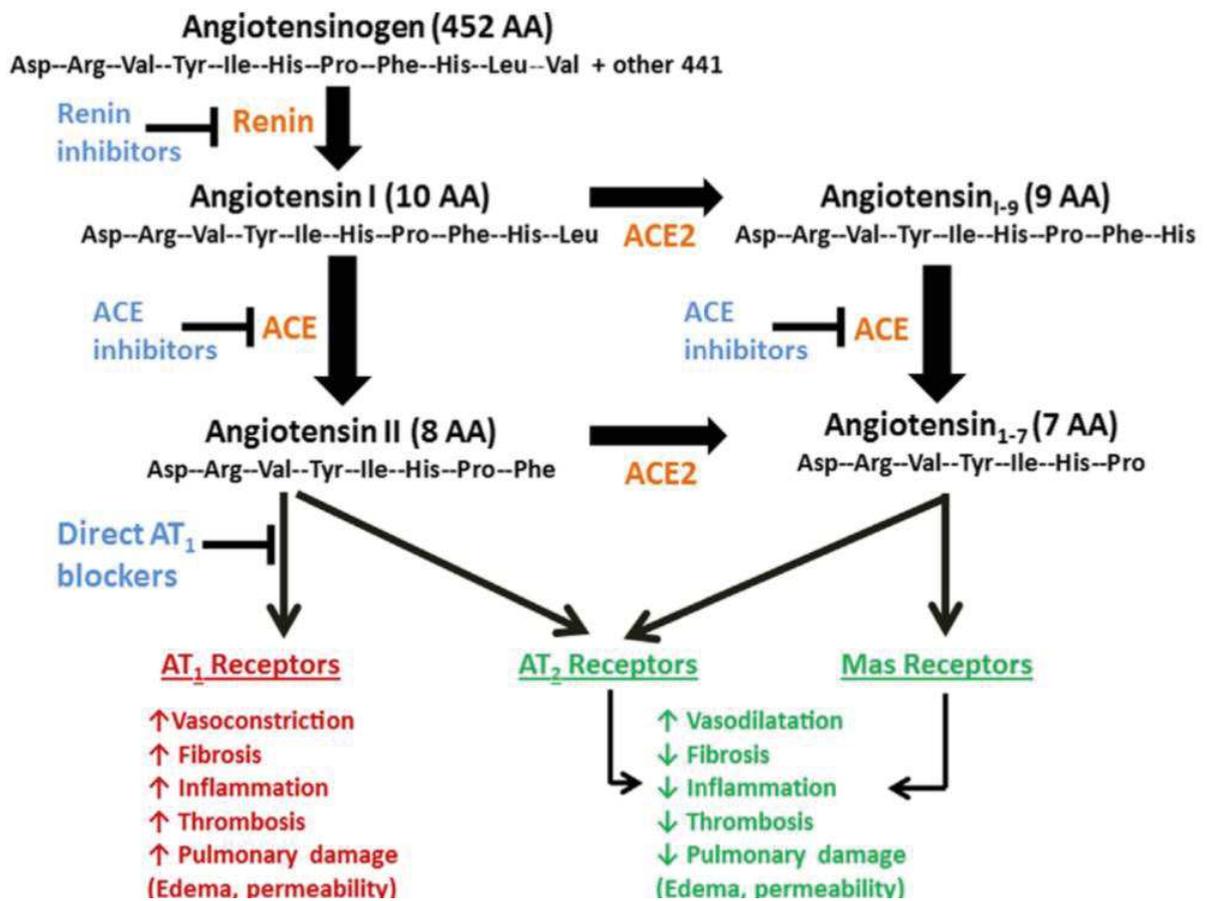


Figure 4. Schéma illustrant le mode d'action du virus sur le système rénine-angiotensine et la régulation des phénomènes inflammatoires via l'angiotensine II [7]

I.1.2. Présentation clinique

La symptomatologie typique de l'infection à la COVID-19 se développe généralement en deux phases. Une première phase dite de réponse virale initiale suivie d'une réponse inflammatoire systémique de l'hôte. En réalité ces deux phases se chevauchent dans le temps et sont parfois difficiles à différencier.

I.1.2.a. Réponse virale initiale

Il s'agit du premier stade de la maladie, après une période d'incubation de 2 à 3 jours en moyenne (0,8-5 jours) [8] qui correspond à la liaison et à la multiplication du virus dans le système respiratoire. Cliniquement, il se présente sous la forme d'une pneumonie plus ou moins sévère avec toux, fièvre et syndrome pseudo-grippal, associée à une symptomatologie ORL avec rhinorrhée,odynophagie, anosmie et agueusie. Une atteinte digestive est aussi possible avec nausées, vomissements et diarrhées, surtout chez les personnes âgées [8]

Sur le plan biologique, on peut observer un syndrome inflammatoire biologique, avec lymphopénie modérée et élévation des transaminases.

I.1.2.b. Réponse inflammatoire systémique

Elle est inconstante et survient classiquement après 8 jours d'évolution de la maladie. Elle correspond à une réponse inflammatoire de l'hôte, avec libération massive de cytokines pro-inflammatoires dans l'organisme. Le tableau clinique est alors beaucoup plus sévère, touchant essentiellement les poumons avec des syndromes de détresse respiratoire aiguë, mais aussi le système cardiovasculaire, avec l'apparition d'un état de choc, pouvant être lié à une vasoplégie ou à une atteinte cardiaque lors d'infarctus du myocarde ou véritables myocardites virales. Il existe aussi un état pro-coagulant avec l'apparition de troubles de l'hémostase secondaire

associés à une atteinte de l'endothélium vasculaire, qualifiée par certains auteurs de véritable « endothélite », favorisant le développement d'accidents thromboemboliques artériels ou veineux [9]. L'évolution peut alors être fatale allant jusqu'à des tableaux de défaillance multiviscérale. Cette phase se rapproche du syndrome d'activation macrophagique [10]. Sur le plan biologique, on retrouve un important syndrome inflammatoire avec élévation de la protéine C-réactive (CRP), ainsi que des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, MCP-1 et TNF α associé à une lymphopénie pouvant être cette fois profonde (**Figure 5**).

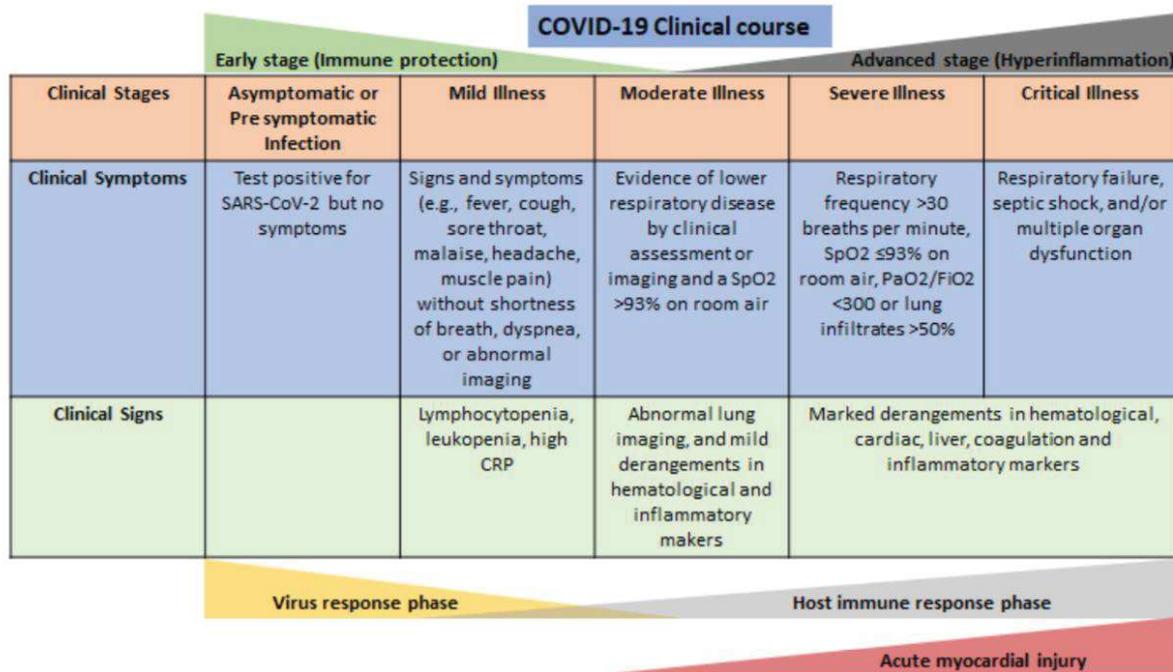


Figure 5. Tableau illustrant l'évolution clinique de l'infection COVID-19 selon le National institute of Health [11]

1.1.2.c. Formes asymptomatiques

L'étude exhaustive de certains clusters, comme par exemple à bord du paquebot Diamon Princess, ont permis en outre de démontrer que 15.5 % à 53.8 % des patients resteront parfaitement asymptomatiques [12,13].

I.1.3. Diagnostic

I.1.3.a. RT-PCR de l'ARN viral sur écouvillon naso-pharyngé

La reverse-transcriptase – polymérase chain reaction (RT-PCR) constitue la technique de référence qui s'effectue la plupart du temps sur un prélèvement naso-pharyngé ou oro-pharyngé par écouvillonnage profond du nez ou de la gorge. Chez les patients de réanimation, un prélèvement sur aspiration trachéale ou liquide broncho-alvéolaire est préférable.

Cette technique vise à amplifier de manière artificielle la présence dans le prélèvement biologique d'une ou plusieurs régions du génome viral codant pour des protéines spécifiques du SARS-CoV-2 notamment l'ARN polymérase et les protéines de structure S, E et N. Elle permet de déterminer une charge virale, exprimée en CT (Cycle Threshold) qui correspond au nombre de cycles PCR à partir duquel un signal fluorescent est détecté. En PCR, plus le CT est faible, plus le signal apparaît précocement et plus la charge virale est élevée.

Sa sensibilité et sa spécificité dépendent du moment de la réalisation du test dans l'histoire naturelle de la maladie, avec un taux de faux négatifs allant de 20 à 70 % et qui est minimum à J3 du début des symptômes (**Figure 6**) [14].

Actuellement, cette technique requiert un temps incompressible d'environ 4 heures en laboratoire, mais, en pratique courante, le résultat est typiquement rendu dans les 12 à 24h après réalisation du prélèvement.

I.1.3.b. Sérologie virale

Elle vise à détecter et à doser dans le sang des anticorps (Ac) dirigés essentiellement contre la protéine externe Spike (S) et la protéine interne N. La cinétique de la réponse humorale dépend de plusieurs facteurs, notamment de la gravité du tableau clinique initial avec des concentrations plus élevées atteintes plus rapidement dans les cas les plus sévères. Une

concentration élevée d'Ac n'est cependant pas toujours associée à une plus grande neutralisation du virus mais est indépendamment associée à la gravité clinique [15]. Les Ac dirigés contre la protéine N sont détectés plus précocement que les Ac dirigés contre la protéine S [16].

La détection des IgM et des IgG est observée entre J5 et J14 après le début des signes cliniques avec un délai médian de 5 à 12 jours pour les IgM et 14 jours pour les IgG et les IgA [17].

La réponse humorale semble limitée dans le temps. En effet, 2 à 3 mois après l'infection, on observe une baisse de la concentration des Ac de type IgG et des Ac neutralisants. Ceci est particulièrement vrai chez des personnes ayant présenté des formes asymptomatiques ou paucisymptomatiques [18]. A l'heure actuelle, le niveau de protection de ces anticorps sur le long terme demeure inconnu.

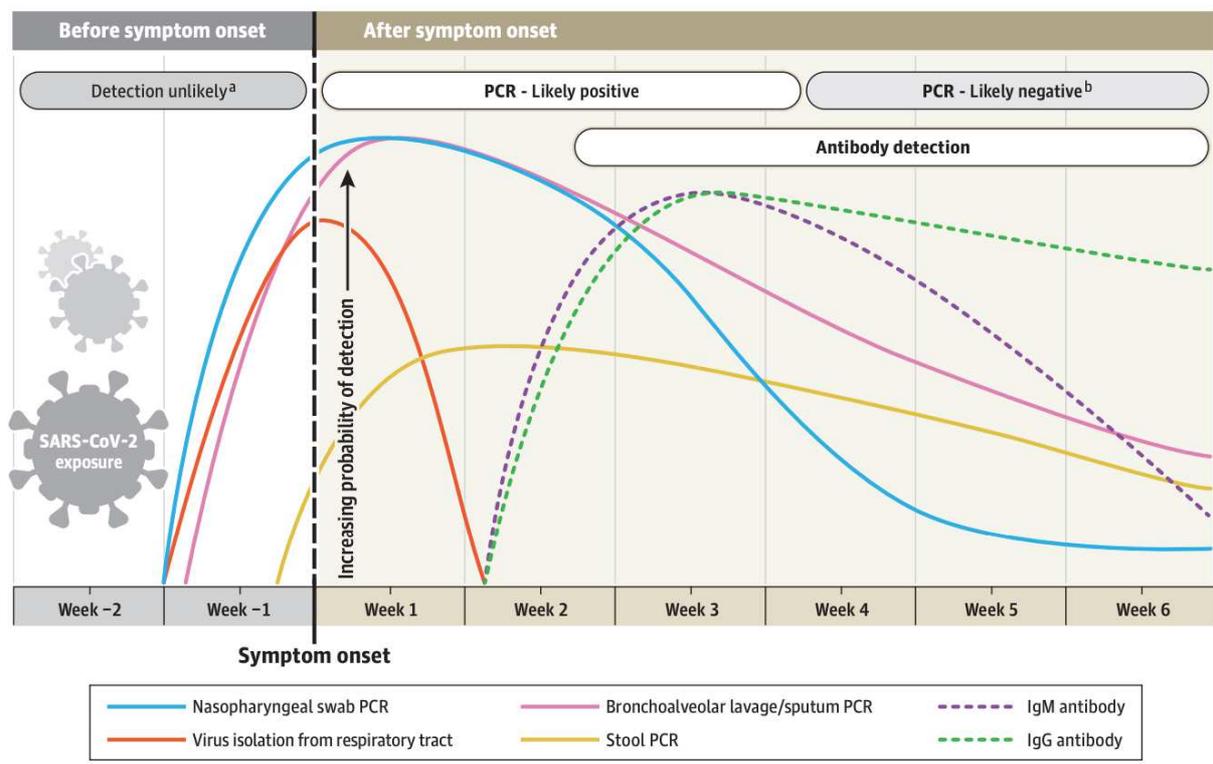


Figure 6. Cinétique des marqueurs virologiques au cours de l'infection au SARS-CoV-2 [18]

1.1.3.c. Tests de diagnostic rapide

Un certain nombre de tests de diagnostic rapide ont été développés, basés sur la détection d'antigènes dans les sécrétions naso-pharyngées. Ces tests bénéficient d'une bonne spécificité allant jusqu'à 96%, mais leur sensibilité reste faible, autour de 70% et ils ne permettent pas à l'heure actuelle d'éliminer de manière formelle le diagnostic. Ils permettent surtout un gain de temps en cas de positivité du test avec un résultat obtenu en 15 minutes, mais ne remplacent pas la RT-PCR en cas de négativité de ce dernier [19].

1.1.3.d. Scanner pulmonaire

La tomodensitométrie (TDM) thoracique occupe une place de choix dans le diagnostic et le suivi des patients suspects ou diagnostiqués positifs à la COVID-19. Sa sensibilité varie entre 60% et 98 % et sa spécificité entre 25 % et 53 % en fonction des études [20]. Les valeurs prédictives positives et négatives sont estimées respectivement à 92% et 42% pour une prévalence de 82% [21].

Les lésions observées sont peu spécifiques avec des plages d'opacités en verre dépoli et de condensations alvéolaires non systématisées pouvant être associées à des images de réticulation. L'atteinte est souvent bilatérale, plutôt périphérique et aux bases pulmonaires. On ne retrouve classiquement pas d'image nodulaire ni d'excavation [22].

Dans une étude non encore publiée menée par le CHU de Lyon, le délai moyen pour obtention de résultat scannographique était trois fois plus court que celui de la RT-PCR (187 ± 148 minutes contre 573 ± 327 minutes).

I.1.4. Facteurs de risque de gravité

Un certain nombre de facteurs favorisant le développement d'une forme sévère de la maladie ont été décrits avec en premier lieu l'âge, qui semble le facteur de risque le plus puissant mais aussi le sexe masculin et l'obésité [23]. Les facteurs de risques cardio-vasculaires classiques comme l'hypertension artérielle et le diabète ainsi que les maladies cardiovasculaires constituées ou la présence de pathologies chroniques telles la que bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou l'insuffisance rénale chronique ont également été associées aux formes sévères de la maladie [24].

I.1.5. Traitement

La prise en charge des patients atteints de la COVID-19 est multimodale, adaptée à la situation clinique et évolue rapidement en fonction des données de la science. Actuellement, en France, la Haute Autorité de Santé ainsi que les sociétés savantes émettent régulièrement des recommandations de bonnes pratiques.

I.1.5.a. Oxygénothérapie

Elle doit être débutée dès que la saturation capillaire périphérique en oxygène (SpO₂) est inférieure à 92% avec un objectif de SpO₂ compris entre 92 et 96% (88 à 92% pour les patients BPCO). Les modalités d'administration doivent être adaptées à l'anatomie du patient et aux débits d'oxygène nécessaires (lunettes simples, masque haute concentration, ventilation non invasive (VNI), oxygénothérapie nasale à haut débit (OHD) – OptiFlow® ou ventilation mécanique). La surveillance clinique doit être rapprochée et l'augmentation rapide des besoins en oxygène ou l'apparition de signes de mauvaise tolérance (fréquence respiratoire > 30/min, débit d'oxygène > 6L/min) nécessite un avis rapide auprès d'un médecin réanimateur. A noter

qu'on peut observer une discordance entre la fréquence respiratoire et la SpO₂ liée à une atteinte neurologique qui empêche une adaptation correcte de la fréquence respiratoire à l'hypoxie [25]. Les procédures entraînant l'émission d'aérosols (nébulisations, VNI) sont possibles à condition que le personnel soit correctement protégé.

1.1.5.b. Antibiothérapie

Les co-infections bactériennes semblent rares au cours de la première semaine d'évolution, mais peuvent concerner jusqu'à 14% des patients hospitalisés, souvent dans le cadre de pneumopathies d'origine nosocomiale à germes résistants. Il existe aussi un nombre non négligeable, mais difficile à apprécier d'agents fongiques, notamment *Aspergillus* spp. chez les patients de réanimation.

Dans ce contexte, le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) recommande dans son avis du 18 mai 2020 de ne pas instaurer de manière systématique d'antibiothérapie chez des patients hospitalisés, sans comorbidités, présentant des signes d'infection à la COVID-19 sans critères de gravité, dans l'attente des résultats bactériologiques [8].

En cas de signe de gravité, de terrain particulièrement fragile, ou de signe clinique ou scannographique évoquant une surinfection bactérienne, une antibiothérapie probabiliste doit être débutée, soit par Amoxicilline/acide clavulanique soit par Céphalosporine de 3^e génération (3GC) associée à un macrolide. Cette antibiothérapie ne doit pas dépasser 7 jours et doit être réévaluée régulièrement. En réanimation, le choix de l'antibiothérapie sera guidé, entre autres, par l'existence d'une antibiothérapie préalable ainsi que d'une colonisation bactérienne à germe multi résistant.

1.1.5.c. Corticothérapie

L'utilisation des corticoïdes est préconisée dès l'hospitalisation suites aux résultats préliminaires de l'étude RECOVERY [26], qui a démontré que l'utilisation d'une corticothérapie à raison de 6 mg de Dexaméthasone pendant une durée de 10 jours maximum, diminuait la mortalité à 28 jours chez les patients oxygénodépendants hospitalisés pour pneumopathie à la COVID-19, , hors ventilation mécanique.

En ce qui concerne les patients de réanimation, les recommandations de la « Surviving Sepsis Campaign » suggèrent l'utilisation de la corticothérapie avec un niveau de preuve « faible » en l'absence d'étude prospective randomisée à large effectif [27].

1.1.5.d. Prophylaxie anti-thrombotique

La stratégie anti-thrombotique est à adapter en fonction du risque thrombotique et hémorragique des patients évalués si possible grâce à des scores de risque comme les scores de PRADUA, IMPROVE ou de Caprini [28] [29] ainsi qu'en fonction de la gravité du tableau clinique initial.

Un traitement prophylactique par héparine de bas poids moléculaire (HBPM) ou fondaparinux pour une durée de 7 à 10 jours est préconisé chez tous les patients qui présentent une infection à la COVID-19 sans signe de gravité, et des facteurs de risque de maladie thromboembolique veineuse (MTEV) comme une obésité, un âge > 60 ans, une affection cardiaque ou respiratoire chronique, un antécédent de cancer ou un cancer actif ainsi qu'un antécédent personnel de MTEV.

En cas de forme sévère ou grave (oxygéo-dépendance ou recours à la ventilation mécanique) ou chez le sujet obèse sévère (poids > 120 kg ou indice de masse corporelle (IMC) > 40) il est recommandé de débiter une anticoagulation préventive à dose majorée (par exemple

Enoxaparine 4000 UI à 6000 UI 2 fois par jour) en prolongeant la durée de l'anticoagulation jusqu'à 6 semaines [8].

La prescription prophylactique d'une anticoagulation à dose curative doit être envisagée en réanimation en cas de thromboses itératives de circuit d'épuration extra-rénale ou de cathéter avec une augmentation significative des D-dimères en l'absence de risque hémorragique [8].

Dans tous les cas, il est recommandé de surveiller de manière régulière les paramètres de l'hémostase chez les patients hospitalisés pour adapter la prise en charge anticoagulante.

A noter que les héparines et notamment les HBPM auraient en plus des effets antiinflammatoires qui, dans ce contexte, pourraient avoir un effet bénéfique [30].

Les anticoagulants oraux quant à eux ne sont pas indiqués dans la prophylaxie de la MTEV chez les patients infectés par la COVID-19, en l'absence de preuve de leur efficacité dans cette indication [8].

1.1.5.e. Traitements antiviraux spécifiques

Aucun traitement spécifique n'a pour l'heure montré avec un haut niveau de preuve une efficacité et une sécurité suffisante dans l'infection à la COVID-19. De nombreuses études sont en cours pour des molécules ciblant tant le virus en lui-même que la réponse immunitaire. Parmi ces molécules on peut citer le Remdesivir, l'association Lopinavir/Ritonavir, l'Oseltamivir, l'Umifénovir, le Favipiravir, des traitements immuno-modulateurs anti-IL1 et anti-IL6, l'interféron, l'utilisation d'IgIV, la plasma-thérapie et enfin l'hydroxychloroquine.

A l'heure actuelle aucun de ces traitements n'est recommandé en France en dehors du contexte de recherche clinique [8].

I.1.5.f. Vaccination prophylactique

La vaccination prophylactique reste actuellement le meilleur espoir pour endiguer l'épidémie de COVID-19. Aucun vaccin n'a pour l'instant d'autorisation de mise sur le marché en France mais la recherche mondiale est très active avec notamment 12 candidats vaccin actuellement en phase III des essais cliniques et 180 en phase I et II [31]. Trois vaccins sont en outre en passe d'être autorisés en Europe dont deux sont basés sur la technologie de l'ARN Messager (le vaccin mRNA-1273 fabriqué par Moderna en partenariat avec le National Institut of Health, déjà autorisé en Angleterre, et le vaccin mARN BNT162B de Pfizer/BioNTech), le troisième issu d'un partenariat entre AstraZeneca et l'Université d'Oxford nommé ChAdOxCoV-19, repose sur l'utilisation d'un vecteur viral capable de se reproduire, recombinaison pour exprimer la protéine S du SARS-CoV-2. Ces vaccins semblent induire une réponse humorale dans plus de 40 % des cas et une bonne protection surtout contre les formes graves de la maladie. Leur capacité à arrêter la réplication du virus dans les voies aériennes supérieures, et donc à limiter la contagiosité de l'individu est cependant plus discutée [32].

I.1.6. Transmission et contagiosité

La contamination entre individus est principalement liée aux excréments au niveau des voies respiratoires. Elle est précoce, maximale au début de la symptomatologie et jusqu'à la fin de la première semaine avec un pic à J4. Elle peut précéder le début des symptômes de 2 jours [15]. La voie de contamination principale semble être les gouttelettes [5], soit par contact direct entre individus soit de manière indirecte au contact de surfaces contaminées. La contamination par aérosols semble aussi être possible bien qu'elle soit plus discutée. Van Doremalen *et al.* ont montré qu'en condition expérimentale le SARS-CoV-2 peut rester infectieux pendant 3 heures en aérosols et 8 heures sur les surfaces (et jusqu'à 24 heures sur le carton) [33].

Les charges virales détectées chez les patients symptomatiques au niveau des voies aériennes supérieures sont similaires à celles observées chez les asymptomatiques et paucisymptomatiques [34] avec un taux identique de contagiosité.

En ce qui concerne la culture virale issue des prélèvements pharyngés, elle se négative après le 8^{ème} jour, et une séroconversion est observée chez 50 % des patients après J7 et chez presque tous les patients après J14.

Il n'a pas encore été mis en évidence un risque de contamination par voie fécale malgré la présence importante d'ARN viral dans les selles, persistant parfois bien après la disparition des symptômes [35]

I.2. COVID-19 et système cardiovasculaire

De par son mécanisme d'action le SARS-CoV-2 provoque une atteinte préférentielle au niveau du système cardiovasculaire avec le développement de véritables myopéricardites virales, de troubles du rythme et d'accidents thromboemboliques artériels et veineux provoquant infarctus du myocarde (IDM), accidents vasculaires cérébraux (AVC), thromboses veineuses profondes (TVP) et embolies pulmonaires (EP).

Sur le plan physiopathologique, plusieurs mécanismes intriqués ont été proposés pour expliquer la souffrance myocardique et donc l'élévation de la troponinémie [36]. Tout d'abord l'hypoxie tissulaire profonde, associée aux lésions directes du virus au sein du myocyte [37], les lésions indirectes liées aux syndromes inflammatoires et à la production de cytokines ainsi que les phénomènes thromboemboliques et la déstabilisation des plaques d'athérome au niveau coronarien [38].

I.2.1. Maladie veineuse thromboembolique

Il a été démontré que les patients présentant une infection à la COVID-19 présentent un état d'hypercoagulabilité lié à plusieurs facteurs favorisant la thrombose que l'on retrouve dans la triade de Virchow.

Tout d'abord l'état très inflammatoire de ces patients, lié à la prolifération de lymphocytes T et de monocytes, entraîne une importante sécrétion de TNF α et d'interleukines favorisant les phénomènes pro-coagulants. Les dosages de D-dimères et de produits de dégradation de la fibrine qui s'avèrent très élevés et sont le témoin indirect de ces phénomènes.

La notion d'endothélite diffuse mise en évidence par plusieurs études autopsiques qui montrent des lésions de disjonction intercellulaire et de décollement de la membrane basale [39] favorise aussi l'activation de la cascade de la coagulation.

Enfin, l'importante asthénie décrite par les patients entraîne un alitement, parfois prolongé, qui majore encore le risque thromboembolique. Cet alitement est d'autant plus marqué que le patient présente une forme grave et est hospitalisé en service conventionnel ou même en réanimation.

A cela s'ajoute la présence fréquente d'anticoagulant circulant (ACC) à type d'anticorps anti-phospholipides (aPL) qui pourraient participer à cet environnement pro-thrombotique, bien que leur rôle reste à déterminer.

Il en résulte chez ces patients une incidence accrue de thrombose veineuses et artérielles, plutôt distales et diffuses [40].

I.2.2. Accidents vasculaire cérébraux :

Plusieurs études ont montré un sur-risque d'AVC chez les patients présentant une infection à la COVID-19 avec une incidence estimée à 4.9% dans une étude rétrospective par Li *et al.* sur

221 patients [41]. Une autre étude menée par Mao *et al.* montre dans une cohorte de 214 patients hospitalisés, une incidence de 5.7 % de survenue d'AVC [42]. Le risque d'AVC pourrait être augmenté de 3 à 8 fois au cours des trois premiers jours de l'infection [43].

I.2.3. Lésions myocardiques

I.2.3.a. Élévation de la troponinémie

Les atteintes myocardiques de la COVID-19 ont été décrites dans plusieurs études, avec principalement des tableaux de syndromes coronariens aigus (SCA) et de myocardites. Ces atteintes sont associées à un excès de mortalité [44,45].

La prévalence des atteintes myocardiques aiguës varie de 7 à 44 % en fonction de la gravité du tableau initial [46]. De plus, Li *et al.* ont montré que la troponinémie était significativement plus élevée chez les patients présentant une infection sévère et que son augmentation était corrélée à une mortalité plus importante [47].

I.2.3.b. Troubles du rythme

Les complications rythmiques de l'infection à la COVID-19 sont peu documentées. Elles comprennent selon l'European Society of Cardiology (ESC) la fibrillation auriculaire (FA), les troubles de la conduction, la tachycardie ventriculaire et Fibrillation ventriculaire [48]. La fréquence de ces événements varie de 6.9 à 44.4 % dans une étude monocentrique menée par Wang *et al.* avec une moyenne de 16.7 % chez les patients hospitalisés. Le type d'arythmie n'est pas documenté dans cette étude. Elles semblent plus importantes chez les patients présentant des lésions myocardiques au cours de leur hospitalisation [49]. Une étude rétrospective italienne menée sur 355 patients décédés de la COVID-19 a montré une incidence de survenu de fibrillation auriculaire (FA) chez 24.5 % des patients [50].

1.2.3.c. Myopéricardites

Plusieurs cas de véritable myocardite à SARS-Cov-2 ont été décrits dans la littérature mais leur documentation exhaustive avec échographie trans-thoracique, coronarographie et IRM cardiaque reste faible. On peut citer le cas rapporté par Doyen *et al.* d'un homme de 63 ans admis pour détresse respiratoire aigüe fébrile ayant bénéficié d'une coronarographie et d'une IRM cardiaque devant une élévation de la troponinémie chez lequel le diagnostic de myocardite a été posé [51] ou celui rapporté par Inciardi *et al.* d'une femme de 53 ans présentant une myocardite confirmée par IRM dans un contexte d'infection à SARS-CoV-2, sans douleur thoracique ni dyspnée, mais révélée par une hypotension sévère [52].

1.2.3.d. Syndrome de Tako-tsubo

La survenue d'un syndrome de Tako-Tsubo (TTS) est généralement liée à une décharge catécholaminérgique en rapport avec l'infection elle-même ou l'apport exogène de catécholamines entraînant une toxicité myocardique directe ou une atteinte microvasculaire ou encore un vasospasme. Plusieurs cas de TTS ont été décrits dans la littérature chez des patients COVID, mais son incidence reste encore inconnue [53–56]. Templin *et al.* ont analysé une série de cas de TTS associé à la COVID-19 et ont montré que cette association touchait plus souvent des femmes âgées avec des formes plus sévères d'infection [57]. Une étude rétrospective, sur 1914 patients victimes de SCA pris en charge avant et pendant la période COVID a montré une incidence de 7.8% du TTS pendant la pandémie contre 1.5-1.8% en dehors de cette période suggérant que le contexte psycho-socio-économique de stress lié à la pandémie a induit une croissance de l'incidence de cette cardiomyopathie[58].

I.2. Présentation de notre étude

Selon les données actuelles de la littérature, une atteinte myocardique serait présente au cours de l'infection au SARS-CoV-2 dans environ 20% des cas. Son incidence reste cependant très variable d'une étude à l'autre et son retentissement mal connu. Nous nous sommes proposé d'étudier dans une cohorte rétrospective de patients hospitalisés pour COVID-19, l'impact pronostic à court terme (mortalité intra-hospitalière) de l'atteinte myocardique définie par une élévation de la troponinémie au-delà du 99^e percentile.

I.2.1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la mortalité intra-hospitalière chez des patients présentant une atteinte myocardique associée à la COVID-19 dans une cohorte alsacienne rétrospective

I.2.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- Évaluer l'incidence de l'atteinte myocardique associée à la COVID-19 chez les patients hospitalisés
- Identifier les facteurs favorisant une atteinte myocardique dans le cadre de l'infection à la COVID-19.
- Rechercher l'impact des lésions myocardiques dans l'évolution de la maladie ainsi que dans la survenue de complications septiques, respiratoire, ou thromboemboliques.

II. MATERIEL ET METHODES

II.1. Plan expérimental

Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique, menée chez des patients symptomatiques, diagnostiqués positifs à la COVID-19, hospitalisés au CHU de Strasbourg, entre le 25 février 2020 et le 1^{er} avril 2020. Après sélection des patients, un total de 375 patients a été inclus dans l'étude. Ces patients ont tous bénéficié d'au moins un dosage de la troponinémie au cours de leur hospitalisation, et ont été classés en deux groupes en fonction ou non de la présence d'une souffrance myocardique définie dans notre étude par l'élévation de cette troponinémie au-delà du 99^{ème} percentile.

II.2. Sélection des patients

L'ensemble des patients ayant été testés positifs à la COVID-19 durant la période étudiée était éligibles à l'inclusion dans l'étude.

II.2.1. Critères d'éligibilité :

- Critères d'inclusion :
 - Diagnostic positif au SARS-CoV-2 par RT-PCR
 - Infection COVID-19 symptomatique (fièvre, dyspnée, toux, syndrome grippal, signes digestifs, symptomatologie ORL, asthénie)
 - Patients ayant bénéficié d'un dosage de la troponinémie au cours de l'hospitalisation

- Critères d'exclusion :
 - Patients asymptomatiques ou hospitalisés pour une autre raison
 - Patients mineurs
 - Hospitalisation inférieure à 24 heures.

II.2.2. Diagnostic de l'infection SARS-CoV-2

Le diagnostic d'infection à la COVID-19 était défini par un test RT-PCR positif réalisé aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) sur un frottis naso-pharyngé profond, aspiration trachéale ou liquide de lavage broncho-alvéolaire. Les patients présentant des lésions scannographiques évocatrices de COVID, sans frottis ou avec frottis négatif n'ont pas été inclus compte tenu de l'évolution de la définition radiologique au cours de l'avancée de l'épidémie.

II.2.3. Dosage de la troponine

La troponinémie était dosée au cours de l'hospitalisation, la plupart du temps lors du bilan d'admission mais parfois lors d'un épisode intercurrent de douleur thoracique, de modification ECG ou d'aggravation de l'état clinique. Il s'agissait du dosage de la troponine I ultrasensible (hsTnI). Son dosage au laboratoire était réalisé grâce aux tests Siemens Advia Centaur XP and XPT® (Nouvel Hôpital Civil) et Siemens TNIH Dimension Vista® (Hôpital de Hautepierre) qui réalisent un immunodosage homogène en sandwich en chimioluminescence basé sur la technologie LOCI®. La troponinémie était considérée comme anormale lorsque sa valeur dépassait le 99^e percentile de la population de référence. Cette valeur dépendait du site d'inclusion et du sexe (Hôpital de Hautepierre : 79 ng/L pour les hommes et 54 ng/L chez les femmes ; Nouvel Hôpital Civil, 57 ng/L chez les hommes et 37 ng/L chez les femmes).

II.3. Données recueillies

Caractéristiques démographiques :

- Age
- Sexe
- Date d'admission et de sortie de l'hôpital

Caractéristiques relatives à l'anamnèse :

- Date du début des symptômes
- Date de réalisation du frottis naso-pharyngé
- Nécessité d'intubation orotrachéale et date du geste
- Développement d'un syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA)
- Décès, date et cause.

Antécédents personnels :

- Présence de facteurs de risques cardiovasculaires (hypertension artérielle (HTA), diabète, dyslipidémie, tabac, obésité)
- Présence ou non d'une cardiopathie
- Présence d'une insuffisance cardiaque chronique à fraction d'éjection (FEVG) préservée ou non.
- Présence d'une insuffisance rénale chronique
- Présence d'une maladie respiratoire (asthme, BPCO, insuffisance respiratoire chronique)
- VIH ou maladie auto-immune.
- Présence de trouble cognitif
- Présence de pathologie psychiatrique
- Grossesse
- Cancer (actif, en rémission ou guéri) ou hémopathie.

- Antécédents de MTEV (TVP, EP)

Traitements à l'admission

- Prise d'une anticoagulation curative (anticoagulant oral direct (AOD), antivitamine K (AVK), HBPM)
- Prise d'un antiagrégant plaquettaire
- Prise d'un Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2)
- Prise de bêtabloquants au domicile
- Prise de diurétiques
- Prise d'immunosuppresseurs
- Prise d'un traitement hormonal
- Prise d'anti-inflammatoires non stéroïdien

Données relatives à l'examen clinique à l'admission

- Saturation en oxygène à l'admission et saturation minimale.
- Débit d'oxygène (à l'admission et au maximum)
- Symptomatologie clinique (dyspnée, toux, fièvre, syndrome pseudo-grippal, signes digestifs, rash cutané, anosmie, agueusie)

Données biologiques (à l'admission et au minimum) :

- Débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe)
- CRP
- LDH
- Troponinémie (admission, maximum) : hsTnI
- BNP
- Nombre de lymphocytes
- Nombre de plaquettes

- TP
- Fibrinogène
- D-dimères (admission, maximum)
- PO2
- Groupe sanguin

Données scannographiques

- Importance de l'atteinte parenchymateuse selon une classification visuelle semi-quantitative (atteinte minime : <10% du parenchyme, atteinte modérée : 11-25% du parenchyme, atteinte importante : 26-50% du parenchyme ; atteinte sévère : 51-75% du parenchyme ; atteinte critique : >75% du parenchyme)
- Caractère unilatéral ou bilatéral de la pneumopathie

Traitements intra-hospitalières

- Antibiothérapie (amoxicilline/acide clavulanique, céphalosporines, macrolides, quinolones ou autre)
- Antiviral (lopinavir/ritonavir, remdesivir, oseltamivir, interferon, hydroxychloroquine)
- Anticoagulation (AOD, AVK, HBPM, héparine non fractionnée (HNF))
- IEC ou ARA2
- Autres (corticothérapie etc)

Complications intra hospitalières :

- Sepsis
- Surinfection pulmonaire bactérienne
- Syndrome coronarien aigu (avec surélévation du segment ST, sans surélévation du segment ST)
- Accident vasculaire cérébral (Accident ischémique transitoire, accident ischémique constitué, hémorragie cérébrale)

- Thrombose artérielle
- Coagulation intravasculaire disséminée
- Insuffisance rénale aiguë (dialysée ou non)
- Insuffisance d'organe multiple
- Arrêt cardio respiratoire
- Encéphalopathie
- Arythmie complète par fibrillation atriale
- MTEV (TVP, EP, TVS, date, caractère provoqué, niveau de risque, dilatation des cavités droites, localisation TVP, caractère atypique, anticoagulation mise en place)
- Hémorragie (majeure ou non majeure cliniquement significative selon la classification de l'ISTH, date, type).

II.4. Analyse statistique

Ce travail est une étude observationnelle et de ce fait aucun calcul de puissance n'a été effectué. L'analyse statistique a comporté une partie descriptive et une partie inférentielle. L'analyse statistique descriptive des variables quantitatives s'est faite en donnant pour chaque variable, les paramètres de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartiles) ainsi que les paramètres de dispersion (variance, écart-type, étendue, écart interquartile). Le caractère gaussien des données a été testé par le test de Shapiro-Wilk. Le descriptif des variables qualitatives s'est fait en donnant les effectifs et proportions de chaque modalité dans l'échantillon. L'analyse inférentielle pour les variables qualitatives s'est faite soit avec un test du chi² soit avec un test exact de Fisher, selon les effectifs théoriques des tableaux croisés. Pour chaque variable, le rapport de cotes et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés. L'erreur de type I acceptée était un risque alpha de 5% que l'hypothèse nulle soit

rejetée, soit une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme significative. Les comparaisons de variables quantitatives entre groupes ont été réalisées soit par un test de Student (lorsque la variable d'intérêt était gaussienne), soit par un test non-paramétrique dans le cas contraire (test de Mann-Whitney-Wilcoxon). L'association entre le risque de décès et les variables à baseline a été évaluée en analyse univariée. Les facteurs jugés cliniquement pertinents et ayant un test significatif en analyse univariée ont été sélectionnés pour l'analyse multivariée par régression logistique. Le risque de décès associé à chacun de ces facteurs a été évalué. Les résultats ont été exprimés sous forme de odds ratios (OR) avec l'intervalle de confiance (IC) à 95%. Une analyse de sensibilité par la méthode d'imputation multiple des données aléatoirement manquantes (multiple imputation by chained equation (MICE)) a été réalisée en prenant en compte l'ensemble des patients de la cohorte initiale n'ayant pas bénéficié d'un dosage de la troponinémie [59,60]. L'estimation de la survie a été réalisée avec la méthode de Kaplan-Meier. Une valeur du $p < 0.05$ a été considérée statistiquement significative. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R Statistical Software Version 3.2.2 R Core Team (2015) et les packages "Rcmdr", "rms", "ggplot2", "lasyeval". (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>).

III. RESULTATS

III.1. Description de la population étudiée

Du 25 février 2020 (date d'hospitalisation du 1er patient COVID-19 aux HUS) au 1er avril 2020, 943 patients avec un frottis SARS-CoV-2 ont été hospitalisés dans notre institution et jugés éligible à cette étude rétrospective. Parmi eux, 145 ont séjourné moins de 24h, 14 étaient mineurs et 12 asymptomatiques. Parmi les 772 patients initialement sélectionnés, 397 n'ont pas bénéficié d'un dosage plasmatique de la troponine au cours de leur hospitalisation (**Figure 7**).

Au total, 375 patients ont été inclus dans cette analyse. Parmi eux, 126 patients soit 33.6%, ont présenté, au cours de leur hospitalisation, une élévation de la troponinémie au-delà du 99^e percentile de l'intervalle de référence (URL) traduisant une « lésion myocardique ». Dans ce groupe, 60 patients sont décédés soit 47.6 % des individus. Deux cent quarante-neuf patients n'ont pas présenté d'élévation de la troponinémie et leur mortalité était de 12 %.

Les valeurs de la hsTnI par site de prélèvement et par sexe figurent dans le **Tableau 1**.

Tableau 1. Distribution des valeurs de la Troponine I ultrasensible par site hospitalier et par sexe

hsTn	Hospital Site 1 (N=112)		Hospital Site 2 (N=263)	
	Male N/M(IQR)	Female N/M(IQR)	Male N/M(IQR)	Female N/M(IQR)
N	175	88	78	34
hsTnI URL(ng/L)	57	37	54	79
hsTnI (ng/L)	26 (10-88)	16 (6.5-55.95)	32.55 (15.22-101.95)	31.45 (13.22-80.50)
hsTnI > URL	59 (33.7)	31 (35.2)	23 (29.5)	13 (38.2)

I: high sensitivity cardiac Troponin I, IQR: interquartile range; M: median; N: number; URL: upper reference limit

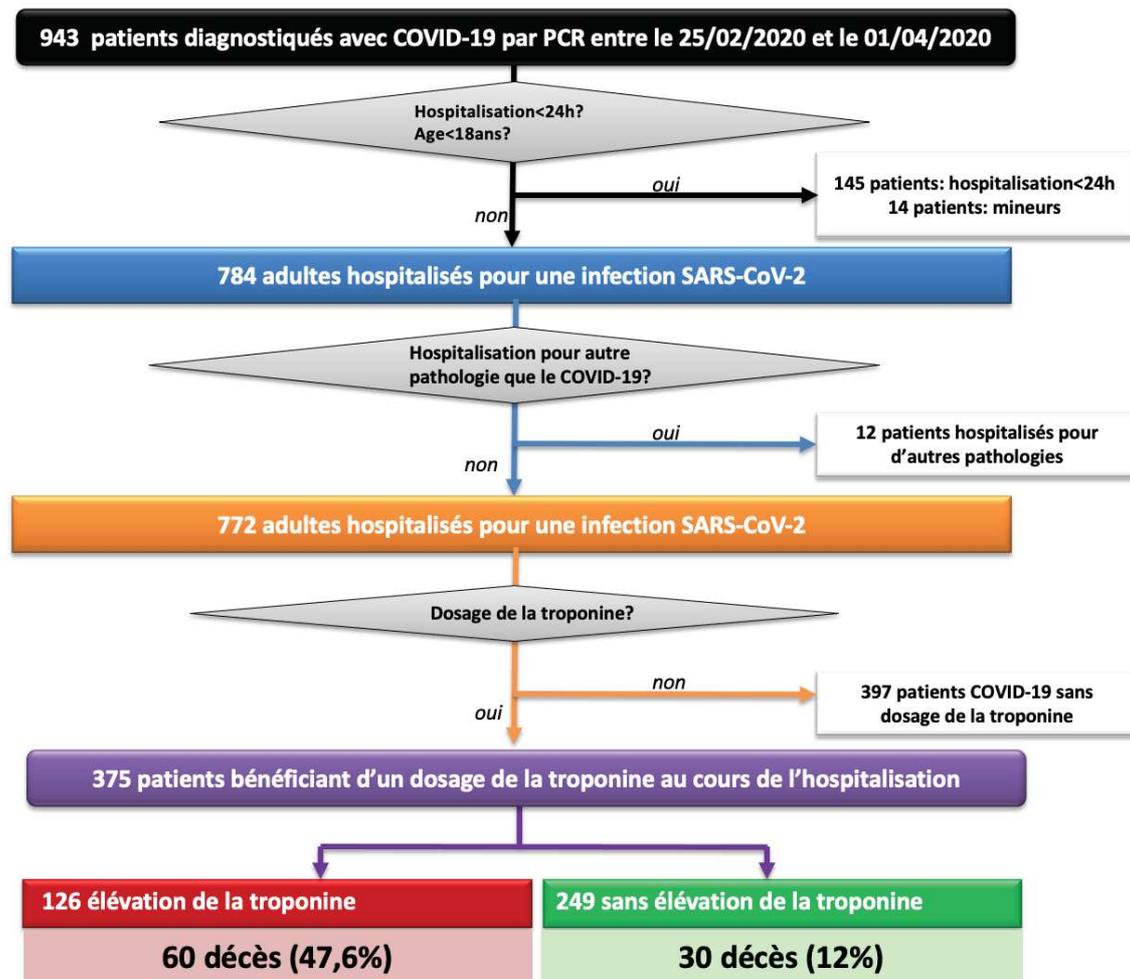


Figure 7. Diagramme de flux illustrant la sélection des patients inclus dans l'analyse

III.1.1. Caractéristiques de la population à l'inclusion

La médiane des âges de la population étudiée était de 66 ans (IQR : 55.5-74 ans), avec 67.2 % d'hommes. Les facteurs de risque cardiovasculaires classiques les plus fréquemment retrouvés étaient l'hypertension artérielle (59.1%), la dyslipidémie (38.5%), l'obésité (38.6%), le diabète (33.7%) et la consommation de tabac (24.2%). On recensait 65 patients (17.3%) porteurs d'une insuffisance rénale chronique, 45 patients (12%) présentant une pathologie respiratoire chronique (BPCO, asthme, insuffisance respiratoire chronique), 65 patients (17.3%) préalablement connus avec une cardiopathie ischémique (12.8%) ou non-ischémique (4.5%),

22 patients (5.9%) aux antécédents de MTEV et 18 patients (4.8%) porteur d'un cancer actif (tumeur solide ou hémopathie).

Selon la troponinémie (hsTnI), la cohorte de 375 patients a été divisée en deux sous-groupes : « hsTnI normale » et « hsTnI élevée ». La comparaison par analyse univariée entre les deux groupes révélait des différences significatives en termes de charge de risque cardiovasculaire, pathologies cardiaques ou rénales chroniques et traitement antithrombotique et antihypertenseur à l'admission. L'ensemble des caractéristiques de la population étudiée sont résumées dans le **Tableau 2**.

Le groupe présentant une élévation de la hsTnI était constitué de patients plus âgés (âge médian de 71.5 ans contre 63 ans dans l'autre groupe) avec une proportion de patients âgés de plus de 65 ans plus importante (74.6 % vs 46.6 %, $p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence significative au niveau du sex-ratio entre les 2 groupes. En ce qui concerne les facteurs de risque cardiovasculaire, les patients présentant une atteinte myocardique avaient plus souvent un antécédent d'hypertension artérielle (HTA) (76.2% vs 50.2%, $p < 0.001$), de diabète (46.8% vs 26.9%, $p < 0.001$) et de dyslipidémie (52.4% vs 31.3%, $p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre de fumeurs (actuels ou sevrés). Ces patients présentaient également une proportion plus importante de cardiopathies non ischémiques et d'insuffisance cardiaque chronique (9.5% vs 3.2%, $p = 0,009$), ainsi qu'un taux plus élevé d'antécédent de MTEV (8.7% vs 4.4%, $p = 0.07$).

La fonction rénale était plus souvent altérée dans le groupe « élévation de la troponinémie » (DFGe CKD-EPI à l'admission à 55.5 ml/min/1.73 m² vs 86 ml/min/1.73 m², $p < 0,001$) avec 27.8% des patients dans le groupe « élévation de la troponinémie » dont le DFGe était inférieur à 30 ml/min contre 7.2% dans le groupe sans élévation de la troponinémie.

En ce qui concerne les traitements à l'admission, les patients du groupe « élévation de la troponinémie » recevaient plus souvent un traitement anti-thrombotique, antiagrégant

plaquettaire (29,4% vs 20,9%, $p = 0,007$) ou anticoagulant (18.3% vs 7.2%, $p < 0.001$). De plus, ils suivaient plus souvent un traitement antihypertenseur par bloqueurs du système rénine-angiotensine (BSRA) (50.0% vs 34.9%, $p = 0.006$), diurétiques (32.5% vs 16.9% $p < 0.001$) ou bêtabloquants (37.3% vs 22.5% $p < 0.001$). Une analyse multivariée des facteurs associés à l'élévation de la troponine figure dans l'Annexe 1.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques de la population à l'inclusion

	Overall Cohort N(%) / M(IQR)	Troponin rise N(%) / M(IQR)	Normal Troponin N(%) / M(IQR)	p-Value
N	375	126	249	
Age (years)	66 (55.5 – 74)	71.5 (64.2 – 79)	63 (51-71)	<0.001
Age ≥ 65 years old	210 (56)	94 (74.6)	116 (46.6)	<0.001
Male	252 (67.2)	82 (65.1)	170 (68.3)	0.61
BMI (kg/m²) (N = 337)	28 (25-32)	29 (26-34)	28 (25-31)	0.04
eGFR (mL/min/1.73m²) on admission[§]	81 (50-96)	55.5 (28-84)	86 (70-100)	<0.001
eGFR ≥ 90	133 (35.5)	23 (18.3)	110 (44.2)	<0.001
60 ≤ eGFR < 90	126 (33.6)	36 (28.6)	90 (36.1)	0.17
30 ≤ eGFR < 60	63 (16.8)	32 (25.4)	31 (12.4)	0.002
eGFR < 30	53 (14.1)	35 (27.8)	18 (7.2)	<0.001
Cardiovascular risk factors				
Hypertension (N = 374)	221 (59.1)	96 (76.8)	125 (50.2)	<0.001
Diabetes (N = 374)	126 (33.7)	59 (47.2)	67 (26.9)	<0.001
Dyslipidemia (N = 374)	144 (38.5)	66 (52.8)	78 (31.3)	<0.001
Smoking (history or current) (N = 330)	80 (24.2)	30 (27.8)	50 (22.5)	0.36
Obesity (N = 347)	134 (38.6)	51 (42.5)	83 (36.6)	0.20
Medical history				
Heart disease (N = 374)	65 (17.3)	31 (24.8)	34 (13.7)	0.007
Ischemic heart disease	48 (12.8)	21 (16.8)	27 (10.8)	0.15
Chronic heart failure	20 (5.3)	12 (9.6)	8 (3.2)	0.009
HFrEF	13 (3.5)	7 (5.6)	6 (2.4)	0.20
Chronic kidney disease (N = 374)	65 (17.3)	32 (25.4)	33 (13.2)	0.003
Chronic respiratory disease (N = 374)	45 (12)	16 (12.7)	29 (11.6)	0.73
COPD	21 (5.6)	10 (7.9)	11 (4.4)	0.23
Active cancer	18 (4.8)	9 (7.1)	9 (3.6)	0.20
Cognitive impairment (N = 374)	15 (4)	7 (5.5)	8 (3.2)	0.19
VTE (N = 374)	22 (5.9)	11 (8.7)	11 (4.4)	0.07
Admission treatment				
Antithrombotic treatment	121 (32.5)	55 (43.7)	66 (26.5)	<0.001
Antiplatelet (N = 372)	89 (23.9)	37 (29.4)	52 (20.9)	0.007
Anticoagulation (N = 371)	41 (11)	23 (18.3)	18 (7.2)	<0.001
Antihypertensive drugs				
RASi	150 (40)	63 (50)	87 (34.9)	0.006
Diuretics (N=372)	83 (22.3)	41 (32.5)	42 (16.9)	<0.001
Beta-blockers (N=371)	103 (27.8)	47 (37.3)	56 (22.5)	<0.001

BMI: body mass index; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; hsTnI: high-sensitivity cardiac troponin I; IQR: interquartile range; M: median; N: number; RASi: renin-angiotensin system inhibitor(s); VTE: venous thromboembolism.

[§]CKD-EPI equation

III.1.2. Diagnostic et sévérité de l'infection SARS-CoV-2

La **présentation clinique** des patients infectés comportait une hyperthermie (86.2%), une dyspnée (80.3%), une toux (73.5%), une asthénie (72.7%), des arthro-myalgies (41.3%), des troubles digestifs (33.2%) ou une anosmie/agueusie (8.4%).

L'ensemble des patients inclus dans cette étude avait une **PCR SARS-CoV-2** positive correspondant aux critères d'éligibilité.

Un **scanner thoracique low-dose** a été réalisé chez la majorité des patients (85.3%), identifiant des lésions dans 98.1% des cas sans différence significative entre les deux groupes. En ce qui concerne l'ampleur de l'atteinte parenchymateuse virale au scanner selon une classification visuelle semi-quantitative, elle était minime pour 11% des patients, modérée pour 30.6%, importante pour 25.3%, sévère pour 22.8% et critique pour 7.8% d'entre eux (**Tableau 3**).

Tableau 3. Diagnostic clinique et paraclinique de l'infection COVID-19

	Overall Cohort N (%)	Troponin rise N (%)	Normal Troponin N (%)	p-Value
N	375	126	249	
COVID-19 symptoms				
Fever	319 (86.2)	103 (84.4)	216 (87.1)	0.58
Dyspnea	297 (80.3)	99 (81.1)	198 (79.8)	0.87
Cough	272 (73.5)	86 (70.4)	186 (75)	0.42
Fatigue/tiredness	269 (72.7)	87 (71.3)	182 (73.4)	0.76
Muscle/articular pain	153 (41.3)	43 (35.2)	110 (44.3)	0.11
Gastro-intestinal manifestations	123 (33.2)	36 (29.5)	87 (35.1)	0.34
Smell/Taste loss	31 (8.4)	4 (3.3)	27 (10.9)	0.015
COVID-19 diagnosis				
Positive RT-PCR	375 (100)	126 (100)	249 (100)	1
Admission Low-dose chest CT*	320 (85.3)	102 (81)	218 (87.6)	0.12
CT semi-quantitative extension [§]				
normal	6 (1.9)	2 (1.9)	4 (1.8)	1
uncertain abnormalities	2 (0.6)	2 (1.9)	0	
minimal abnormalities (<10%)	35 (11)	4 (3.9)	31 (14.2)	
moderate abnormalities (11–25%)	98 (30.6)	25 (24.5)	73 (33.4)	
important abnormalities (26–50%)	81 (25.3)	28 (27.5)	53 (24.3)	
severe abnormalities (51–75%)	73 (22.8)	23 (22.5)	50 (22.9)	
critical abnormalities (>75%)	25 (7.8)	18 (17.6)	7 (3.2)	

CT: computer tomography; N: number; RT-PCR: reverse transcriptase-polymerase chain reaction

*shown data represent numbers (frequencies) of low-dose CT scans performed in each group

[§]shown data represent proportions from the total number of CT scans performed

Lors de l'évaluation des indicateurs de gravité de l'infection COVID-19, il apparaît que les patients présentant une élévation de la troponinémie avaient plus souvent recours à l'oxygénothérapie avec des débits supérieurs ou égaux à 5l/min (77.4% vs 63.7%, $p=0.01$). Ces patients présentaient également un taux de transfert en réanimation plus important (67.5% vs 52.6%, $p=0.008$) ainsi qu'un recours à l'intubation orotrachéale plus fréquent (66.7% vs 48.8%, $p=0.001$).

Les marqueurs biologiques d'inflammation étaient plus élevés chez les patients présentant une hsTnI augmentée. Ainsi, on retrouvait plus fréquemment une élévation de la CRP au-delà 100 mg/L (85.5% vs 66.4%, $p<0.001$), une lymphopénie < 1000 cellules/ μ L (83.9% vs 72.6%, $p=0.026$), une augmentation des D-dimères supérieure à 3000 μ g/L (61.1% vs 37.3%, $p<0.001$).

Une atteinte scannographique parenchymateuse supérieure à 25% était plus fréquemment identifiée chez les patients présentant une élévation de la troponine (67.6% vs 50.5%, $p=0.005$) (**Tableau 4**).

Tableau 4. Facteurs de sévérité de l'infection COVID-19

	Overall Cohort N(%) / M(IQR)	Troponin rise N(%) / M(IQR)	Normal Troponin N(%) / M(IQR)	p-Value
N	375	126	249	
Clinical severity markers				
Oxygen therapy flow rate of \geq 5L/min	231 (67.9)	82 (77.4)	149 (63.7)	0.01
ICU admission	216 (57.6)	85 (67.5)	131 (52.6)	0.008
Intubation	205 (54.7)	84 (66.7)	121 (48.8)	0.001
HFNO therapy/NIV	11 (2.9)	1 (0.8)	10 (4.0)	0.17
Severity biomarkers				
CRP (adm) \geq 100 mg/L (N = 368)	185 (50.2)	77 (62.1)	108 (44.3)	0.003
CRP (max) \geq 100 mg/L (N = 371)	270 (72.8)	106 (85.5)	164 (66.4)	<0.001
D-dimer count (adm) \geq 3000 μ g/L (N = 273)	59 (21.6)	28 (29.5)	31 (17.4)	0.031
D-dimer count (max) \geq 3000 μ g/L (N = 292)	170 (58.2)	77 (61.1)	93 (37.3)	<0.001
Lymphopenia (adm) < 1000/ μ L (N = 371)	218 (58.7)	77 (62.6)	141 (56.9)	0.34
Lymphopenia (min) < 1000/ μ L (N = 371)	284 (76.3)	104 (83.9)	180 (72.6)	0.026
eGFR (adm) (ml/min/1.73m ²)	81 (50-96)	55.5 (28.0-84.0)	86 (70.0-100.0)	<0.001
eGFR (min) (ml/min/1.73m ²)	63 (25-88)	26.5 (13-57.25)	78 (42-94)	<0.001
Lupus anticoagulant (N=136)	118 (86.8)	44 (93.6)	74 (83.1)	0.14
CT scan extension > 25% (N = 320)	179 (55.9)	69 (67.6)	110 (50.5)	0.005

adm: admission; CRP: C-reactive protein; CT: computer tomography; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HFNO: high flow nasal oxygen therapy; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; M: median; max: maximum; min: minimum; N: number; NIV: non-invasive ventilation.

III.1.3. Traitement intra-hospitalier

Dans notre étude, 56.7% des patients au total ont bénéficié d'un traitement à visée antivirale, essentiellement réparti entre le Lopinavir/Ritonavir (chez 30.5% des patients) et l'hydroxychloroquine (chez 28.8% des patients). La majorité des patients (91.7%) a reçu au moins un antibiotique au cours de l'hospitalisation. Pour la plupart d'entre eux, il s'agissait d'une 3GC (69.8%), d'un macrolide (60.1%) ou de l'association amoxicilline/acide clavulanique(29.1%).

Enfin, la majorité des patients (88.2%) a reçu un traitement anticoagulant : 67.0% une dose préventive (54.9% à dose standard et 12.1% à dose renforcée) et 21.2% étaient traités de manière curative. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne les traitements antiviraux, antibiotiques ou anticoagulant entre les deux groupes (**Tableau 5**).

Tableau 5. Traitement médicamenteux intra-hospitalier

	Overall Cohort N (%)	Troponin rise N (%)	Normal Troponin N (%)	p-Value
N	375	126	249	
Anticoagulation (N=373)	329 (88.2)	108 (86.4)	221 (89.1)	0.55
Preventive	250 (67)	73 (58.4)	177 (71.4)	
Standard dose	205 (54.9)	59 (47.2)	146 (58.9)	
High dose	45 (12.1)	14 (11.2)	31 (12.5)	
Therapeutic	79 (21.2)	35 (28.0)	44 (17.7)	
RASi	50 (13.3)	17 (13.5)	33 (13.3)	1
Antiviral (N=351)	199 (56.7)	60 (54.1)	139 (57.9)	
Lopinavir/ritonavir	107 (30.5)	39 (35.1)	68 (28.3)	0.57
Remdesivir	5 (1.4)	1 (0.9)	4 (1.7)	
Oseltamivir	1 (0.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	
Hydroxychloroquine interferon	101 (28.8)	24 (21.6)	77 (32.1)	
	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.8)	
Antibiotics (N=361)	331 (91.7)	109 (95.6)	222 (89.9)	0.10
amoxicillin/clavulanic acid	105 (29.1)	25 (21.9)	80 (32.14)	
3GC	252 (69.8)	88 (77.2)	164 (66.4)	
macrolide	217 (60.1)	69 (60.5)	148 (59.9)	
quinolone	6 (1.7)	3 (2.6)	3 (1.2)	
other	2 (0.6)	1 (0.9)	1 (0.4)	

N: number; RASi: renin-angiotensin system inhibitor(s)

III.2. Complications survenues au cours de l'hospitalisation

Au cours de l'hospitalisation, le taux de décès toutes causes était de 24%, avec une mortalité significativement plus élevée dans le groupe présentant des lésions myocardiques (47.6% vs 12%, $p < 0.001$) (Figure 8).

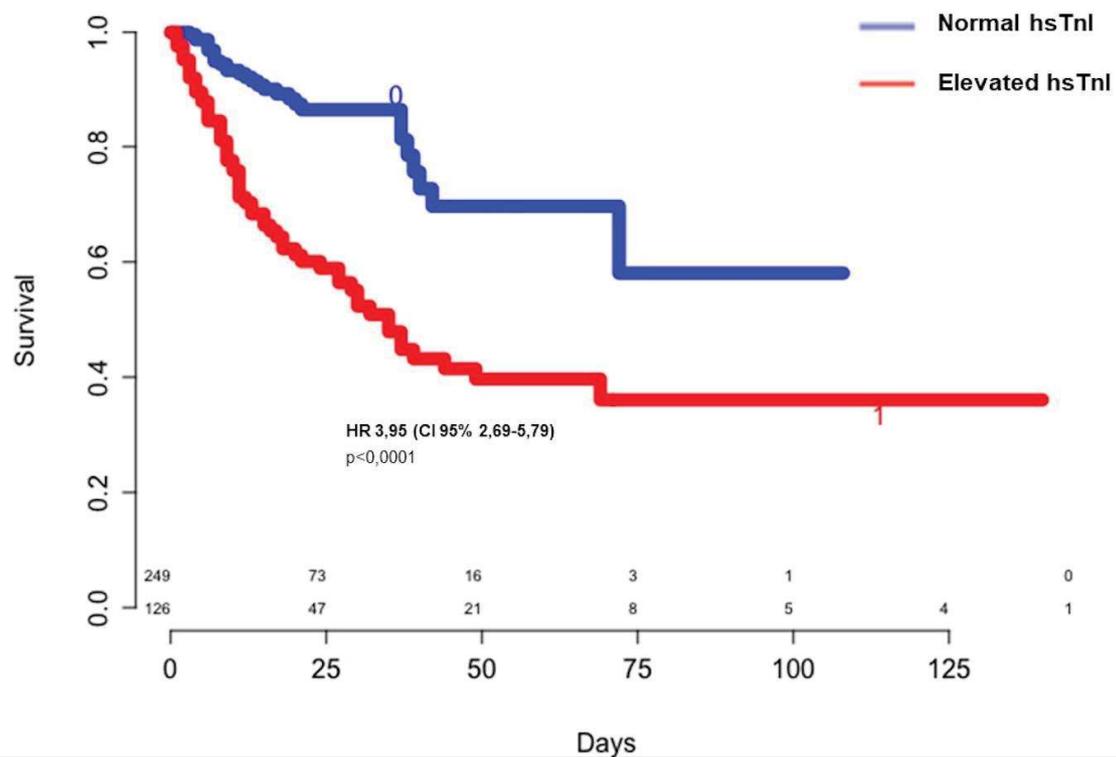


Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier montrant la survie selon l'élévation de la troponine

L'analyse poolée des valeurs de la hsTnI montrait une médiane de la troponine à 17.9ng/L (IQR 7.2-49) chez les survivants *versus* 92.5 (IQR 40.5-235.7) chez les patients décédés (**Figure 9**).

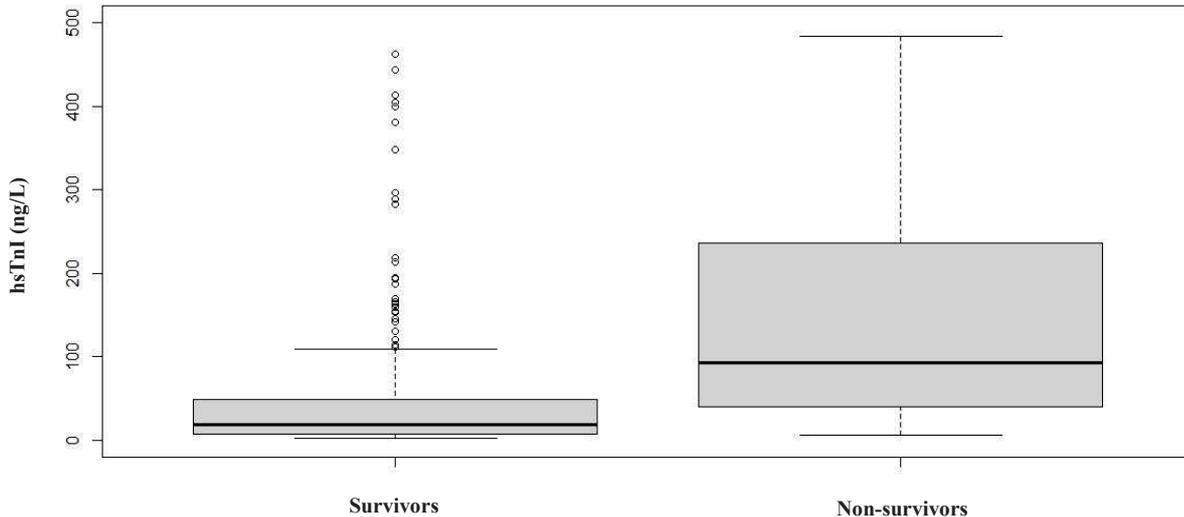


Figure 9. Box plot des valeurs de la troponine I ultrasensible selon le statut vital
hsTnI: high-sensitivity cardiac troponin I

Une courbe ROC permettant de déterminer un meilleur seuil de hsTnI associé au risque de décès a été réalisée (Annexe 2). Ce seuil était de 33.6ng/L (AUC : 0.799 ; Valeur prédictive négative : 67%, valeur prédictive positive : 86%).

L'utilisation de critères composites tels qu'un critère associant décès, intubation, oxygénothérapie haut débit et ventilation non invasive, retrouvait, là encore une différence significative entre les deux groupes (80.2% *vs* 54.6%, $p < 0.001$).

Les patients présentant des lésions myocardiques étaient plus souvent victimes d'un sepsis sévère ou choc septique (39.4% *vs* 21.9%, $p < 0.001$), de surinfection broncho-pulmonaires (21.0% *vs* 11.3%, $p = 0.022$), de fibrillation atriale (14.3% *vs* 5.4%, $p = 0.007$), d'accidents cérébraux ischémiques constitués ou transitoires (7.9% *vs* 2.4%, $p = 0.026$). On observait une tendance à l'augmentation de l'incidence des encéphalites et des événements thromboemboliques veineux, dans le groupe des patients avec élévation de la troponine sans

atteindre la significativité statistique (6.7% vs 2.5%, $p=0.078$ et, respectivement, 19.8% vs 12.9%, $p=0.10$). La durée médiane de séjour était de 15 jours sans différence significative entre les 2 groupes (**Tableau 6**).

Tableau 6. Complications survenues au cours de l'hospitalisation

	Overall Cohort N (%)	Troponin rise N (%)	Normal Troponin N (%)	p-Value
N	375	126	249	
ICU admission	215 (57.6)	85 (67.5)	130 (52.6)	0.008
Intubation	205 (54.8)	84 (66.7)	121 (48.8)	0.001
HFNO therapy/NIV	10 (2.7)	1 (0.8)	9 (3.6)	0.17
Death	90 (24)	60 (47.6)	30 (12)	<0.001
Death/intubation	228 (60.8)	101 (80.2)	127 (51)	<0.001
Death/intubation/HFNO therapy/NIV	237 (63.2)	101 (80.2)	136 (54.6)	<0.001
Death/intubation/ HFNO therapy/ NIV/Oxygen flow rate\geq5l	272 (72.5)	105 (83.3)	167 (67.1)	0.0013
Acute renal impairment	136 (36.3)	77 (61.1)	59 (23.7)	<0.001
Severe sepsis or septic shock	98 (27.2)	47 (37.9)	51 (21.6)	<0.001
Pulmonary bacterial infection	52 (14.6)	25 (21)	27 (11.3)	0.022
VTE	57 (15.2)	25 (19.8)	32 (12.9)	0.10
AF	30 (8.4)	17 (14.3)	13 (5.4)	0.007
Stroke/TIA	16 (4.3)	10 (7.9)	6 (2.4)	0.026
Major bleeding	36 (9.6)	24 (19)	12 (4.8)	<0.001
Encephalitis	14 (3.9)	8 (6.7)	6 (2.5)	0.078
Liver injury (N=358)	16 (4.5)	6 (5)	10 (4.2)	0.78
Hospital length of stay	15 (8-29.75)	17 (8-35)	15 (8-27)	0.21
Hospital length of stay \geq 30 days	91 (24.3)	38 (30.2)	53 (21.4)	0.08

AF : atrial fibrillation ; HFNO : high-flow nasal oxygen ; ICU : intensive care unit ; IQR : interquartile range ; M : median ; N : number ; NIV : non-invasive ventilation ; TIA : transient ischemic attack ; VTE : venous thromboembolism.

III.3. Facteurs de risque de mortalité

Les variables ayant un impact sur la mortalité hospitalière en **analyse univariée** retrouvées dans notre étude étaient l'âge ≥ 65 ans ($p < 0.001$), l'hypertension artérielle ($p = 0.005$), le diabète ($p = 0.04$), le tabagisme actif/sevré ($p = 0.002$), la présence d'un cancer actif ($p < 0.001$), d'une insuffisance rénale chronique ($p < 0.001$), d'une cardiopathie ischémique ($p = 0.007$) ou d'une insuffisance cardiaque chronique ($p < 0.001$), la prise de médicaments anti-thrombotiques ($p < 0.001$) ou d'antihypertenseurs (bloqueurs du système rénine-angiotensine : $p = 0.049$, diurétiques : $p < 0.001$, bêtabloquant : $p = 0.004$), la présence d'une lymphopénie au cours de l'hospitalisation ($p = 0.011$), une CRP maximale ≥ 100 mg/L ($p < 0.001$), des D-dimères ≥ 3000 $\mu\text{g/L}$ ($p = 0.002$) et l'élévation de la troponinémie ($p < 0.001$) (**Tableau 7**).

Tableau 7. Analyse univariée des facteurs associés à la mortalité intra-hospitalière

	Overall Cohort N (%) /M (IQR)	Non-Survivors N (%) /M (IQR)	Survivors N (%) /M (IQR)	p-Value
N	375	90	285	
Age (years)	66 (55.5-74)	72.5 (66.25-79)	63 (52-72)	<0.001
Age ≥ 65 years old	210 (56.0)	75 (83.3)	135 (47.4)	<0.001
Male	252 (67.2)	65 (72.2)	187 (65.6)	0.30
BMI (kg/m²) (N = 337)	28 (25.0-32.0)	28 (24.0-32.0)	28.5 (25.0-32.0)	0.71
eGFR (mL/min/1.73m²) on admission	81 (50.0-96.2)	54.5 (28.0-83.7)	85 (63.0-100.0)	<0.001
Cardiovascular risk factors				
Hypertension (N = 374)	221 (59.1)	64 (71.9)	157 (55.1)	0.005
Diabetes (N = 374)	126 (33.7)	38 (42.7)	88 (30.9)	0.04
Dyslipidemia (N = 374)	144 (38.5)	42 (47.2)	102 (35.8)	0.054
Smoking (history or current) (N = 330)	80 (24.2)	29 (37.2)	51 (20.2)	0.002
Obesity (N = 347)	134 (38.6)	32 (37.6)	102 (38.9)	0.93
Medical history				
Heart disease (N = 374)	65 (17.3)	21 (23.6)	44 (15.4)	0.10
Ischemic heart disease	48 (12.8)	19 (21.3)	29 (10.2)	0.007
Chronic heart failure	20 (5.3)	12 (13.5)	8 (2.8)	<0.001
HFrEF	13 (3.5)	6 (6.7)	7 (2.4)	0.08
Chronic kidney disease (N = 374)	65 (17.4)	28 (31.5)	37 (13.0)	<0.001
Chronic respiratory disease (N = 373)	45 (12.1)	13 (14.6)	32 (11.3)	0.56
Active cancer	18 (4.8)	11 (12.2)	7 (2.4)	<0.001
Cognitive impairment (N = 374)	15 (4.0)	5 (5.6)	10 (3.5)	0.36

VTE (N = 374)	22 (5.9)	6 (6.7)	16 (5.6)	0.79
Admission treatment				
Antithrombotic treatment on admission	121 (32.5)	43 (48.9)	78 (27.5)	<0.001
Antiplatelet	89 (23.9)	30 (34.1)	59 (20.8)	0.015
Anticoagulation	41 (11)	18 (20.7)	23 (8.1)	0.002
Antihypertensive drugs				
RASi	150 (40)	44 (48.9)	106 (37.2)	0.049
Diuretics	83 (22.3)	32 (36.8)	51 (17.9)	<0.001
Beta-blockers	103 (27.8)	35 (40.2)	68 (23.9)	0.004
Admission Low-dose chest CT*	320 (85.3)	64 (71.1)	256 (89.8)	<0.001
abnormal	308 (96.2)	60 (93.8)	248 (96.9)	0.42
COVID-19 infection severity indicators				
Oxygen therapy flow rate of ≥ 5 L/min	231 (67.9)	71 (91)	160 (61.1)	<0.001
ICU admission	216 (57.6)	69 (76.7)	147 (51.6)	<0.001
Intubation	205 (54.7)	67 (74.4)	138 (48.4)	<0.001
HFNO therapy/NIV	11 (2.9)	2 (2.2)	9 (3.2)	0.92
CT scan extension > 25% (N = 320)	179 (55.9)	49 (76.6)	130 (50.8)	<0.001
CRP (max) ≥ 100 mg/L (N = 371)	270 (72.8)	77 (87.5)	193 (68.2)	<0.001
D-dimer count (max) ≥ 3000 $\mu\text{g/L}$ (N = 292)	170 (58.2)	54 (73.9)	116 (52.9)	0.002
Lymphopenia (min) < 1000/ μL (N = 371)	284 (76.3)	77 (86.5)	207 (73.1)	0.011
hsTnI>URL	126 (33.6)	60 (66.7)	66 (23.2)	<0.001
In-hospital treatment				
RASi	50 (13.3)	7 (7.8)	43 (15.1)	0.48
Prophylactic/therapeutic anticoagulation	329 (88.2)	76 (86.4)	253 (88.8)	0.67
Antibiotics	331 (91.7)	80 (97.5)	251 (89.9)	0.05
Antiviral [§]	199 (56.7)	46 (57.5)	153 (56.4)	0.97
In-hospital outcomes				
Severe sepsis or septic shock	98 (27.8)	36 (42.9)	62 (23.1)	<0.001
Acute renal impairment	136 (36.8)	61 (68.5)	75 (26.7)	<0.001
VTE	57 (15.2)	20 (22.2)	37 (13)	0.042
Stroke/TIA	16 (4.3)	4 (4.4)	12 (4.2)	1
Major bleeding	36 (9.6)	14 (15.6)	22 (7.7)	0.046
Hospital length of stay (days)	15 (8-29.75)	11 (6-21)	17 (6-21)	0.0018

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; CT: computer tomography; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; hsTnI: high-sensitivity cardiac troponin; HFNO: high-flow nasal oxygen; ICU: intensive care unit; IQR: interquartile range; M: median; N: number; NHF: nasal high flow; NIV: non-invasive ventilation; PCR: polymerase chain reaction; RASi : renin-angiotensin system inhibitor; VTE: venous thromboembolism; URL: upper reference limit; TIA: transient ischemic attack.

*number (frequencies) of low-dose CT scans performed in each group

[§]remdesivir, lopinavir/ritonavir, oseltamivir, interféron, hydroxychloroquine

En **analyse multivariée** par régression logistique en prenant en compte les variables jugées cliniquement pertinentes, seuls l'âge ≥ 65 ans (OR = 3.17 (IC95% 1.45-7.18), $p = 0.004$), la CRP ≥ 100 mg/L (OR = 3.62 (IC95% 1.12-13.98), $p = 0.042$) et l'élévation de la troponinémie (OR = 3.12 (IC95% 1.49-6.65), $p=0.003$) apparaissaient comme des facteurs de risque indépendants de mortalité per-hospitalière (**Tableau 8**).

Tableau 8. Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque de mortalité hospitalière

Risk factor	Unadjusted OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Age≥65 years old	5.55 (3.12-10.47)	<0.001	3.17 (1.45-7.18)	0.004
High blood pressure	2.08 (1.25-3.55)	0.005	0.78 (0.28-2.10)	0.63
Diabetes mellitus	1.66 (1.01-2.71)	0.04	0.95 (0.40-2.15)	0.90
Dyslipidemia	1.60 (0.98-2.59)	0.054	0.54 (0.22-1.25)	0.16
Tobacco consumption	2.33 (1.33-4.04)	0.002	1.99 (0.89-4.49)	0.09
Active Cancer	5.52 (2.10-15.47)	<0.001	2.80 (0.67-11.65)	0.15
Chronic kidney disease	3.07 (1.74-5.41)	<0.001	2.30 (0.84-6.41)	0.10
Ischemic heart disease	2.39 (1.25-4.50)	0.007	1.02 (0.30-3.36)	0.96
Chronic heart failure	5.39 (2.15-14.22)	<0.001	0.93 (0.17-4.86)	0.94
Previous antithrombotic drug	2.52 (1.54-4.13)	<0.001	1.72 (0.70-4.26)	0.23
Previous RASi	1.61 (1.00-2.60)	0.049	1.40 (0.55-3.61)	0.47
Lymphopenia	2.35 (1.25-4.77)	0.011	3.05 (0.90-14.35)	0.10
CRP≥100mg/l (max)	3.26 (1.71-6.76)	<0.001	3.62 (1.12-13.98)	0.042
Ddimer count (max) ≥3000µg/l	2.52 (1.42-4.62)	0.002	1.55 (0.70-3.55)	0.28
hsTroponin elevation	6.63 (3.98-11.25)	<0.001	3.12 (1.49-6.65)	0.003

CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; hs: high-sensitivity; max: maximum; OR: odds ratio; RASi: renin-angiotensin system inhibitor

En analyse de sensibilité par MICE (multiple imputation by chained equation), conduite sur la cohorte initiale (772 patients) en incluant les patients n'ayant pas bénéficié d'un dosage de la troponinémie avec imputation aléatoire des valeurs manquantes, les facteurs de risque indépendants de mortalité hospitalière étaient l'âge ≥ 65 ans (OR 4.99 (IC95% 2.69-9.25), $p < 0.01$), la présence d'un cancer actif (OR 2.52 (IC95% 1.22-5.22), $p = 0.013$), d'une insuffisance rénale chronique (OR 3.26 (IC95% 1.85-5.76), $p < 0.001$), d'une élévation de la CRP > 100 mg/L (OR 2.34 (IC95% 1.28-4.28), $p = 0.008$), d'une élévation des D-dimères > 3000 µg/L (OR 1.95 (IC95% 1.04-3.52), $p = 0.037$) et une élévation de la troponinémie (OR 3.84, (IC95% 1.78-8.28), $p = 0.008$). Les résultats de l'analyse de sensibilité sont exposés dans le **Tableau 9**. L'analyse univariée des facteurs associés à la mortalité concernant la cohorte initiale (N=772) figure dans l'**Annexe 3**.

Tableau 9. Analyse multivariée des facteurs associés à la mortalité intra-hospitalière après analyse de sensibilité par imputation multiple des valeurs manquantes de la troponinémie (N=772)

Risk factor	Unadjusted OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Age≥65 years old	8.66 (5.26 -15.16)	<0.001	4.99 (2.69-9.25)	<0.001
High blood pressure	2.93 (2.01-4.32)	<0.001	0.96 (0.51-1.82)	0.91
Diabetes mellitus	1.57 (1.09-2.26)	0.013	0.85 (0.52-1.37)	0.51
Dyslipidemia	1.82 (1.28-2.57)	<0.001	0.70 (0.43-1.14)	0.15
Tobacco consumption	1.78 (1.19-2.65)	0.004	1.51 (0.88-2.61)	0.13
Active Cancer	3.74 (2.11-6.62)	<0.001	2.52 (1.22-5.22)	0.013
Chronic kidney disease	4.45 (2.93-6.79)	<0.001	1.26 (1.85-5.76)	<0.001
Ischemic heart disease	2.20 (1.37-3.49)	<0.001	0.77 (0.39-1.52)	0.46
Chronic heart failure	3.63 (1.93-6.80)	<0.001	1.66 (0.68-4.03)	0.26
Previous antithrombotic drug	3.50 (2.46-4.99)	<0.001	1.51 (0.86-2.65)	0.15
Previous RASi	1.79 (1.27-2.53)	<0.001	1.14 (0.67-1.92)	0.61
Lymphopenia	2.74 (1.73-4.50)	<0.001	1.80 (0.96-3.37)	0.06
CRP (max) ≥100mg/l	1.41 (1.00-2.02)	0.044	2.34 (1.28-4.28)	0.008
Ddimer count (max) ≥3000µg/l	2.84 (1.67-4.96)	<0.001	1.95 (1.08-3.52)	0.037
hsTroponin elevation	6.63 (3.98-11.25)	<0.001	3.84 (1.78-8.28)	0.008

CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; hs: high-sensitivity; max: maximum; OR: odds ratio; RASi: renin-angiotensin system inhibitor

IV. DISCUSSION

Justification de l'étude.

La COVID-19 reste à l'heure actuelle un enjeu de santé publique. La prise en charge de cette pathologie nécessite une rationalisation du matériel et du personnel dans un contexte de limitation des lits disponibles en structures de réanimation et du personnel formé pour cette prise en charge spécialisée. Il devient alors indispensable d'identifier les patients les plus à risque de complication afin de proposer un suivi clinico-biologique et une prise en charge adaptée. Dans ce contexte, le dosage de la troponinémie, outil simple d'utilisation quotidienne, peut entrer en jeu dans la stratification du risque individuel. Notre étude s'inscrit ainsi dans la thématique de la stratification du risque évolutif des patients hospitalisés pour COVID-19, afin d'optimiser au maximum la prise en charge et l'orientation de ces patients.

Principaux résultats de l'étude

Dans ce travail, une atteinte myocardique associée à la COVID-19, définie par l'élévation de la troponine I ultrasensible au-delà de la limite supérieure de l'intervalle de référence a été retrouvée chez un tiers des patients ayant bénéficié d'au minimum une mesure de la troponinémie pendant l'hospitalisation (375 patients). De plus, cette étude nous a permis de mettre en évidence une corrélation entre l'élévation de la troponinémie (hsTnI) au cours de l'hospitalisation pour COVID-19 et le risque de décès intra-hospitalier. En effet, l'élévation de la troponinémie était un facteur de risque indépendant de mortalité avec un OR de 3.12 (IC95% 1.49-6.65, $p=0.003$). Cette corrélation est restée statistiquement significative (OR 3.84 (IC95% 1.78-8.28, $p=0.008$)) après réalisation d'une analyse de sensibilité avec imputation des valeurs aléatoirement manquantes de la troponine sur la cohorte initiale incluant l'ensemble des patients majeurs, symptomatiques et hospitalisés pour au minimum 24h aux Hôpitaux Universitaires de

Strasbourg sur la période de l'étude (772 patients) permettant de s'affranchir du biais de sélection lié à la pratique du dosage de la troponine chez les patients les plus graves.

Incidence des lésions myocardiques

Dans notre étude, l'incidence de l'atteinte myocardique était de 33.6 %, soit près de 1/3 des patients hospitalisés et bénéficiant d'un dosage de la troponine sanguine.

L'incidence de l'atteinte myocardique associée à la COVID-19 observée dans ce travail était supérieure aux taux retrouvés dans la littérature. En effet, dans une méta-analyse de 16 études menée sur 2224 patients hospitalisés pour COVID-19, Zou *et al.* retrouvaient une incidence poolée de 24.4% (542/2224) [61]. Une autre méta-analyse conduite par Bavishi *et al.* portant sur 26 études réunissant 11 685 patients retrouvait quant à elle une incidence de 20% de lésions myocardiques [36].

Cette différence d'incidence pourrait s'expliquer, premièrement, par une disparité entre les populations étudiées. Dans notre cohorte, l'âge médian était de 66 ans alors que dans la méta-analyse de Bavishi *et al.*, la moyenne d'âge était globalement comprise entre 49 et 65 ans en fonction des études avec des patients présentant moins de comorbidités.

De plus, dans notre travail, la troponinémie n'était pas systématiquement dosée à l'admission et son dosage était parfois seulement réalisé en cas d'aggravation clinique ou de transfert en soins intensifs ou en réanimation ce qui a pour effet un biais de sélection vers des patients globalement plus graves. En effet, le taux de transfert en soins critiques des patients hospitalisés était, dans notre étude, de 57.6 %, alors qu'il est habituellement compris entre 15 et 30 % [62].

Profil des patients présentant une élévation de la troponinémie

Les patients présentant une élévation de la hsTnI étaient globalement plus âgés, avec une charge plus importante de facteurs de risque cardiovasculaire classiques (HTA, dyslipidémie, diabète) et plus fréquemment victimes de pathologies chroniques cardiaques ou rénales.

L'élévation de la troponinémie dans cette population est à analyser avec prudence ; en effet, la troponine étant en grande partie éliminée par le rein, les concentrations mesurées peuvent s'avérer plus élevées de manière artificielle. De plus, les normes dans cette population spécifique ne sont pas réellement connues et sont probablement plus élevées qu'en population générale.

Dans notre cohorte, les patients présentant une élévation de la troponinémie avaient en outre tendance à développer plus de complications intra-hospitalières comme des surinfections bactériennes pulmonaires, des états de choc septique, plus d'évènements thromboemboliques veineux, d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de trouble du rythme à type de fibrillation atriale.

D'autres auteurs ont fait des constations similaires. Shi *et al.* retrouvaient une prévalence plus importante de l'hypertension artérielle, du diabète et des maladies cardio- et cérébro-vasculaires chez les patients présentant une lésion myocardique. Certaines complications intra-hospitalières comme l'insuffisance rénale aiguë, la détresse respiratoire aiguë, le recours à une oxygénothérapie/VNI/ventilation mécanique étaient également associées à l'élévation de la troponinémie [63].

Impact pronostique de l'élévation de la troponinémie

Dans notre étude, la mortalité hospitalière était quatre fois plus élevée chez les patients présentant des lésions myocardiques avec une incidence de 47.6% vs 12 % (HR 3.95, IC95% 2.69-5.79, $p < 0.001$). Cette élévation de la troponinémie était un facteur de risque indépendant

de mortalité hospitalière avec un OR de 3.12 (IC95%1.49-6.65) et ce, même en extrapolant chez les patients dont la troponinémie n'avait pas été dosée (OR 3.84, IC95% 1.78-8.28).

Des résultats similaires ont été retrouvés par plusieurs études récentes. La plus grande cohorte publiée à ce jour sur le lien entre troponinémie et mortalité par Majure *et al.* a été conduite chez 6247 patients hospitalisés atteints du SARS-CoV-2, et retrouvait un taux de décès de 43 % chez les patients présentant une élévation de la troponinémie vs 13%, en l'absence d'ascension enzymatique. L'augmentation de la troponine était indépendamment associée à la mortalité hospitalière avec un OR de 4.51 (IC95% 3.66-5.54) [62].

Dans notre étude, le cut-off de hsTnI mieux associé au décès, identifié par courbe ROC était de 33.6ng/L. Shi *et al.* suggéraient dans une étude portant sur 416 patients hospitalisés pour COVID-19 que l'ampleur de l'augmentation de la hsTnI pouvait être corrélée à la sévérité de la maladie et au pronostic et ceci dès le seuil de détection du laboratoire [63]. Une observation similaire a été faite par Guo *et al.* qui notaient un pronostic encore plus néfaste en cas d'élévation de la troponine et maladie cardiovasculaire sous-jacente [64].

Les autres variables associées indépendamment au risque de décès en analyse de sensibilité étaient le cancer actif, l'insuffisance rénale chronique, l'élévation de la CRP et des D-dimères. Ces résultats sont cohérents avec plusieurs études récentes qui tendent en ce sens.

Lésion myocardique associée à la COVID-19 : définition et hypothèses physiopathologiques

La définition de la lésion myocardique utilisée dans ce travail est similaire à celle employée par la plupart des travaux publiés, se basant exclusivement sur l'élévation de la troponine sanguine. Cependant, un travail récent de Giustino *et al.* a réalisé une étude extensive des anomalies

échocardiographiques et a retrouvé des altérations structurelles chez deux tiers des patients présentant une élévation enzymatique, ce qui a été fortement corrélé à la mortalité [65].

Si la COVID-19 est aujourd'hui perçue comme une maladie systémique, les données actuelles suggèrent que l'atteinte myocardique associée à la COVID-19 est d'origine plurifactorielle impliquant hypoxémie, atteinte myocardique directe et indirecte liée à l'inflammation, ainsi qu'aux phénomènes de lésions endothéliales diffuses et d'hypercoagulabilité permettant le développement de microthrombi coronariens et favorisant la rupture des plaques d'athérome [38,67,68]. Enfin, la toxicité cardiaque de certaines thérapeutiques comme la chloroquine ou les catécholamines peut conduire à la décompensation d'une cardiopathie préexistante [61].

Des séries autopsiques ont confirmé l'atteinte cardiaque directe avec présence d'infiltrats inflammatoires constitués de macrophages et lymphocytes T CD4+ associés à des nécroses myocardiques segmentaires [66]. Une observation de Guo *et al.* montre une corrélation entre l'élévation de la troponinémie de la CRP du BNP avec la dysfonction ventriculaire gauche [64].

Élévation de la troponinémie : marqueur de sévérité *versus* outil diagnostique de SCA

Dans l'infection à la Covid-19, l'élévation de la troponinémie s'accompagne rarement de symptômes à type de syndrome coronarien aigu ou de lésions coronariennes macrovasculaires. Dans notre étude, seuls trois syndromes coronariens aigus ont été rapportés soit 2,3 % des patients présentant une ascension enzymatique. Ce résultat est superposable aux données rapportées par Majure *et al.* qui ont objectivé des modifications électrocardiographiques chez seulement 0.9 % à 2.3 % des patients présentant une élévation de la troponinémie [62].

L'incidence des syndromes coronariens aigus dans le SARS-CoV-2 n'est pas connue mais semble faible. Sa documentation repose surtout sur plusieurs séries de cas rapportés par exemple par Bangalor *et al.* [69] ou Hamadeh *et al.* [70] dans lesquels les lésions observées

présentent un important contingent thrombotique sans forcément retrouver de plaque d'athérome sous-jacente. L'atteinte coronarienne est aussi classiquement multiple [71] et il a été rapporté une incidence inhabituellement élevée des thromboses de stent au cours de la COVID-19, bien plus importante que d'ordinaire, allant jusqu'à 21% des patients dans l'étude de Hamadeh *et al.* contre moins de 1 % habituellement [70,72,73].

Limites dans le dosage de la troponinémie

Pour ce travail, nous avons fait le choix de considérer le concept de « lésion myocardique » par la seule élévation de la troponinémie à l'instar de la plupart des études sur le sujet [36,51,65], tout en sachant que cette définition est imparfaite. Cette décision résulte du fait que dans notre étude rétrospective peu d'échographies cardiaques et d'électrocardiogrammes ont été réalisés, du fait d'une logistique plus complexe à mettre en place chez des patients isolés avec nécessité de protection du personnel soignant. Ce problème reste le même partout et de fait peu d'études ont été menées sur les anomalies présentes à l'ETT chez les patients atteints de la COVID-19 présentant une élévation de la troponinémie. La plus importante, publiée en novembre 2020 dans le JACC menée par Giustino *et al.* sur une cohorte de 305 patients a montré que les patients ayant une élévation de la troponinémie présentaient des anomalies à l'échographie trans-thoracique (ETT) dans 63.2% des cas, le plus souvent à type d'altération de la FEVG, de troubles de la cinétique segmentaire systématisés, d'une altération de la fraction de raccourcissement du ventricule droit (FRVD), d'épanchements péricardiques, et de troubles de la relaxation ventriculaire gauche. Il a de plus montré, après analyse multivariée, que seuls les patients ayant une élévation de la troponinémie et des anomalies à l'ETT avaient un sur-risque de mortalité et non ceux dont l'ETT était normale [65]. Cette donnée récente est intéressante et peut justifier l'intérêt de l'ETT chez ces patients et la nécessité d'adapter nos pratiques.

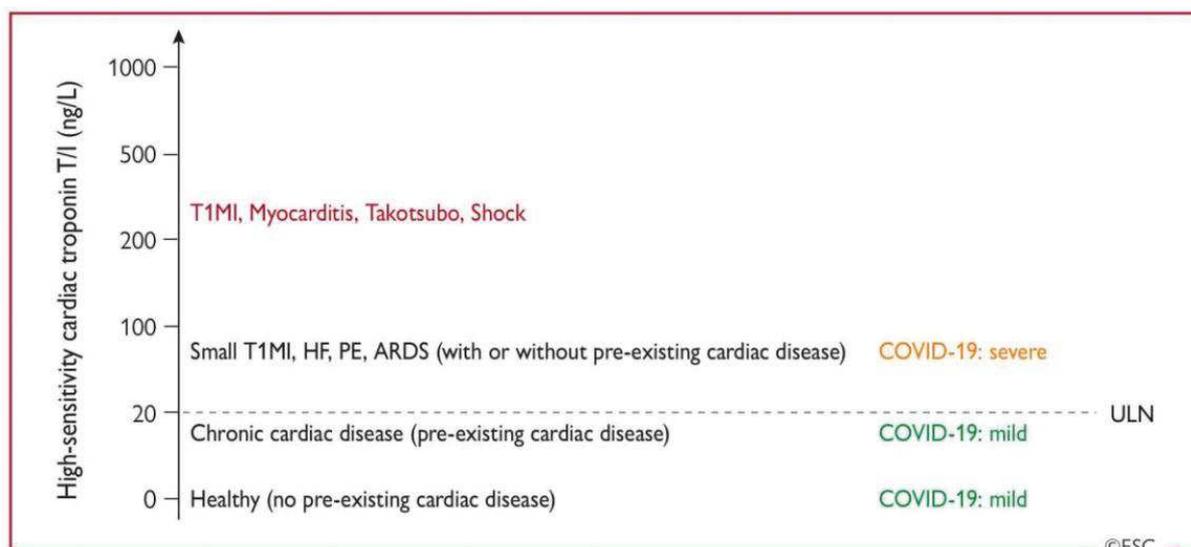
Dans notre travail, deux tests ont été utilisés en fonction des sites de prélèvement : le SIEMENS ADVIA Centaur XP et le SIEMENS DIMENSION VISTA, dont les valeurs seuils sont différentes. Les tests d'évaluation externes de la qualité montrent cependant une forte corrélation entre les deux types de dosages ($r^2 = 0.90$) sur le diagramme de Youden figurant en **Annexe 4**.

Malgré cette corrélation, l'utilisation de deux techniques différentes de mesure de la troponine avec des seuils spécifiques pour chaque site et par sexe, rend difficile et biaisée la compilation des données et l'analyse de la troponine commune une variable continue. En effet, en cas de pooling des données numériques, ces dosages peuvent être d'interprétation différente surtout pour les faibles élévations. A titre d'exemple, une valeur de la hsTnI à 60ng/L chez un homme est jugée pathologique selon le premier test et normale selon le deuxième. En effet, les valeurs médianes de la troponine retrouvées dans notre travail restent faiblement augmentées même en cas de mauvais pronostic (18ng/L chez les survivants *versus* 90ng/L chez les non-survivants), ce qui est en accord avec des cut-offs discriminants dans la littérature de l'ordre de 30-40ng/L. Le calcul d'un seuil discriminant par courbe ROC sur les données poolées de notre travail a été réalisée retrouvant un cut-off à 33.6 ng/L, mais son interprétation est fortement critiquable. De plus, au vu de l'hétérogénéité des URLs entre les différents tests mesurant la Troponine I ultrasensible, actuellement disponibles sur le marché, l'éventuelle comparaison des cut-offs entre études est sujette à un biais d'interprétation. Pour cette raison, nous avons fait le choix d'utiliser la troponinémie comme une variable catégorielle (élevée *versus* normale), en respectant ainsi ces seuils différents par sexe et site.

Recommandations dans le dosage et l'interprétation de l'élévation de la troponinémie dans la COVID-19

Les dernières recommandations de l'American College of Cardiology (ACC) sur la quantification de la troponine dans le contexte de COVID-19 datent de mars 2020 et préconisaient la réalisation de ce dosage uniquement en cas de suspicion clinique de syndrome coronarien aigu et mettaient en garde sur l'interprétation erronée que les praticiens pouvaient faire d'une élévation seule de la troponinémie dans ce contexte [74].

L'European Society of Cardiology (ESC), quant à elle, analyse l'élévation modérée de la troponinémie chez les patients COVID-19 (jusqu'à 3 fois la normale *a fortiori* chez les patients âgés ou présentant des facteurs de risque cardiovasculaires ou une insuffisance rénale) comme une combinaison de probable cardiopathie préexistante non connue associée à des lésions aiguës provoquées par le SARS-CoV-2. Elle ne recommande pas d'exploration complémentaire autre que l'ECG s'il n'est pas suspecté de syndrome coronarien aigu surajouté. Pour des valeurs de troponinémie supérieure à 5 fois la normale, les diagnostics d'IDM de type I/Myocardites/Tako-Tsubo ou choc cardiogénique doivent être évoqués et une ETT peut être réalisée. En présence de modifications ECG associées, la prise en charge doit se faire selon les recommandations en vigueur pour un STEMI/NSTEMI comme chez les patients non COVID [75]. Ainsi, l'ESC propose une interprétation des valeurs de la troponine selon la sévérité de la COVID-19 et des pathologies cardiovasculaires sous-jacente (**Figure 10**).



HF: Heart failure, ULN: upper limit of normal, PE: pulmonary embolism, ARDS: acute respiratory distress syndrome, T1MI: Type 1 myocardial infarction.

Figure 10. Hypothèses diagnostiques à considérer en fonction de l'élévation de la troponinémie selon l'ESC 2020 [75]

Ces recommandations sont générales mais sont parfois difficiles à appliquer, notamment chez les patients les plus graves de réanimation, chez lesquels la clinique peut être trompeuse. Il peut être utile chez ces patients de proposer un screening régulier de la troponinémie associé à la réalisation d'ECG, dans le but de ne pas méconnaître la survenue d'un événement coronarien aigu.

Vers une nouvelle analyse de la troponinémie ?

Notre étude a montré que l'atteinte myocardique était un marqueur indépendant et puissant de mortalité per-hospitalière. Dans ce contexte, il peut être intéressant d'interpréter l'élévation de la troponinémie non pas comme une souffrance myocardique seule mais de l'analyser comme un marqueur indépendant, précoce, de souffrance tissulaire globale, facile d'accès en pratique clinique et pouvant avoir un intérêt pronostique.

Son interprétation isolée est peu adaptée car de nombreux facteurs peuvent provoquer son augmentation de façon artificielle et que son analyse reste difficile. L'ESC ne recommande d'ailleurs pas son usage comme marqueur pronostique d'abord parce que d'autres facteurs de risque indépendants de mortalité plus faciles d'accès sont disponibles afin de stratifier un risque individuel, comme l'âge élevé, un score SOFA plus élevé, une élévation des D-dimères (également retrouvée dans notre étude dans l'analyse de sensibilité) ou d'autres paramètres biologiques comme l'IL-6 mais aussi parce qu'il existe un risque d'erreur d'interprétation pouvant entraîner des procédures invasives non justifiées avec les risques qui y sont associés [75].

Une solution pourrait alors être l'utilisation de scores pronostiques composites permettant de s'affranchir des biais liés à l'utilisation d'un seul paramètre biologique. Galloway *et al.* ont par exemple proposé un score incorporant 12 caractéristiques clinico-biologiques et radiographiques. Un score supérieur ou égal à 4 était associé à une probabilité de décès ou d'admission en soins critiques à 28 jours de 40.7% versus 12.4% lorsque le score était inférieur à 4 [76]. De la même manière, Manocha *et al.* ont développé le score HA2T2, ne faisant intervenir que l'âge, l'hypoxie à l'admission et le dosage de la troponinémie. Un score ≥ 3 impliquait une probabilité de décès à 30 jours supérieure à 40% alors qu'un score < 3 était prédictif d'une mortalité à 30 jours inférieure à 6% [77].

Points forts et limites

Notre étude comporte des points forts notamment liés à la taille de l'effectif et la réalisation d'une analyse de sensibilité nous permettant d'extrapoler les résultats sur notre population initiale de 772 patients. Les informations recueillies étaient exhaustives. Le devenir de chaque patient était connu à la fin de l'hospitalisation. Nous n'avons pas eu de perdus de vue (les données des patients transférés dans d'autres centres hospitaliers ont été récupérées). Le nombre de données recueillies était considérable permettant la prise en compte nombreux facteurs confondant dans l'analyse multivariée.

Elle présente cependant des limites, à commencer par le caractère rétrospectif du recueil des données ainsi que l'absence d'ECG et d'ETT chez la plupart des patients. Il existe en outre un biais de sélection lié au dosage de la troponinémie, plus fréquente chez des patients globalement plus graves, biais que nous avons tenté de limiter par une analyse de sensibilité qui retrouve des résultats similaires. Enfin, l'utilisation de 2 kits de dosage de la troponinémie avec des valeurs seuils différentes induit un biais d'interprétation des valeurs de la troponine qui, de ce fait, a été analysée comme une variable ordinale (élevée/non élevée).

Perspectives

La France est actuellement confrontée à une seconde vague épidémique, et la prise en charge des patients a peu évolué par rapport à la première vague. L'utilisation systématique de la corticothérapie, le moindre recours à l'intubation oro-trachéale, l'arrêt des thérapeutiques spécifiques n'ayant pas montré leur efficacité, ont permis cependant une amélioration de la survie. L'optimisation des ressources médicales et paramédicales reste cependant un enjeu majeur et elle passe par un meilleur ciblage des patients à risque de complication. La troponinémie ayant démontré un impact indépendant sur la mortalité avec un OR de plus de 3 révèle l'intérêt de son dosage dans le contexte d'hospitalisation pour COVID-19. Ainsi,

l'ascension de la troponine apparait comme un marqueur d'évolution péjorative, plutôt qu'un marqueur diagnostique de syndrome coronarien aigu. Utilisée seule, elle demeure d'interprétation difficile et expose à des dérives (excès d'explorations invasives), mais son inclusion dans des scores de risque composites simples peut permettre une meilleure allocation des ressources et une utilisation plus pertinente des examens paramédicaux à commencer par l'échographie trans-thoracique. L'intérêt d'un dosage systématique de cette dernière à l'instar de ce qui se fait déjà pour les D-dimères dans le suivi du risque thromboembolique et l'adaptation du traitement anticoagulant reste cependant à évaluer par des études complémentaires.

V. CONCLUSION

Le SARS-CoV-2 est un nouveau coronavirus responsable à l'échelle mondiale de plus d'1.5 millions de décès pour plus de 67 millions de cas confirmés, constituant une pathologie potentiellement grave, dont l'évolution est émaillée par la survenue d'une inflammation systémique intense, un état pro-thrombotique et une dysfonction endothéliale. Plusieurs études ont montré une association entre la COVID-19 et la survenue d'authentiques « lésions myocardiques » définies dans la plupart des travaux par une élévation de la troponine sanguine. Cette élévation a été observée chez 7 à 42 % des patients hospitalisés alors que les syndromes coronariens aigus et les myocardites virales ne représentent qu'une infime partie de ces cas. Cette élévation enzymatique a été corrélée à une évolution péjorative et bien qu'il existe un probable impact pronostique évoqué par plusieurs études, son dosage en pratique clinique n'est pas systématique.

Notre étude avait pour but d'évaluer l'impact pronostique de l'élévation de la troponine I ultrasensible (hsTnI) chez des patients adultes atteints de la COVID-19 et hospitalisés au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre le 25/02/2020 et le 01/04/2020. Trois cent soixante-quinze patients répondaient aux critères d'éligibilité de l'étude sur les 772 individus adultes hospitalisés dans notre institution pour une durée d'au minimum 24h, pour une infection symptomatique au SARS-CoV-2 sur la période donnée. Un tiers (34%) des patients avaient une élévation de la hsTnI alors que seulement trois étaient victimes d'un SCA et un d'une myocardite. Cette élévation était associée aux facteurs de risque cardiovasculaires conventionnels (âge, surpoids, HTA, dyslipidémie et diabète) ainsi qu'à la présence d'une cardiopathie ou d'une insuffisance rénale chronique préalable. La mortalité globale de la cohorte était de 24% et elle était plus importante chez les patients présentant une élévation de la hsTnI. La mortalité était indépendamment associée à l'augmentation de la hsTnI (OR 3.12,

IC95% 1.49-6.65), à l'âge ≥ 65 ans (OR 3.17, IC95% 1.45-7.18), et à une élévation de la protéine C-réactive $\geq 100\text{mg/l}$ (OR 3.62, 9IC95% 1.12-13.98).

Le choix de définir la « lésion myocardique » associée à la COVID-19 par la seule élévation de la troponine fait par la plupart des auteurs et également dans notre travail est basé sur les difficultés de réalisation d'une étude précise de la cinétique myocardique en pratique courante ainsi que la restriction des explorations jugées à risque de contamination comme l'échographie dans le contexte épidémique actuel et la pénurie des équipements de protection ayant marqué la première vague de l'épidémie.

L'ascension de la troponine peut être interprétée comme un reflet de l'atteinte tissulaire globale et son utilisation comme marqueur pronostique au sein de scores composites doit être plébiscitée.

Cette étude comporte des limites liées à son caractère rétrospectif et la prise en compte uniquement des patients bénéficiant d'un dosage de la troponine susceptible d'entraîner un biais de sélection, à laquelle nous avons pallié par la réalisation d'une analyse de sensibilité avec imputation des valeurs manquantes. De plus, la détermination d'un cut-off de valeur de la troponinémie mieux corrélé à la mortalité par courbe ROC demeure d'interprétation difficile compte tenu de l'utilisation de deux kits de dosage enzymatique avec des seuils site- et sexe-spécifiques.

Enfin, l'effectif conséquent, comparable aux plus larges cohortes publiées sur le sujet apporte de la robustesse à notre analyse. L'absence de progrès thérapeutique majeur entre la première et la deuxième vague de l'épidémie rend nos résultats applicables aux patients actuels.

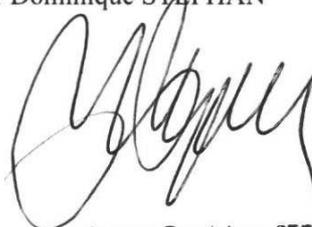
Ainsi, notre étude aura permis de montrer que la survenue d'une lésion myocardique définie par une élévation de la hsTnI était corrélée à la mortalité précoce et le dosage de la troponine pourrait servir de marqueur pronostique permettant une meilleure stratification du risque et améliorer la prise en charge et l'orientation des patients COVID-19.

VU

Strasbourg, le 18/11/2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur Dominique STEPHAN



Professeur Dominique STEPHAN
Chef de Service
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Nouvel Hôpital Civil
H.T.A. et Maladies Vasculaires
Tél : 03 69 55 00 52
67 10 7339 3

VU et approuvé
Strasbourg, le 23 NOV. 2020
Administrateur provisoire de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



VI. REFERENCES

- [1] Walls AC, Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Velesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell* 2020;181:281-292.e6.
- [2] Lam TT-Y, Jia N, Zhang Y-W, Shum MH-H, Jiang J-F, Zhu H-C, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature* 2020;583:282–5.
- [3] Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLOS Pathog* 2020;16:e1008762.
- [4] Glowacka I, Bertram S, Muller MA, Allen P, Soilleux E, Pfefferle S, et al. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. *J Virol* 2011;85:4122–34.
- [5] Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020;324:782.
- [6] Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 2020;181:271-280.e8.
- [7] Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med* 2020;76:14–20.
- [8] Chauvin F. Rapport relatif à l’actualisation de la prise en charge des patients atteints de Covid-19 n.d.:291.
- [9] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* 2020;395:1417–8.
- [10] Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* 2020;395:1033–4.
- [11] Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines n.d.:246.

- [12] Mizumoto K, Kagaya K, Zarebski A, Chowell G. Estimating the asymptomatic proportion of coronavirus disease 2019 (COVID-19) cases on board the Diamond Princess cruise ship, Yokohama, Japan, 2020. *Eurosurveillance* 2020;25..ES.2020.25.10.2000180.
- [13] Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int J Infect Dis* 2020;94:154–5.
- [14] Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. *Ann Intern Med* 2020;173:262–7. [15] Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020;581:465–9.
- [16] Grzelak L, Temmam S, Planchais C, Demeret C, Huon C, Guivel F, et al. SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020.
- [17] Jin Y, Wang M, Zuo Z, Fan C, Ye F, Cai Z, et al. Diagnostic value and dynamic variance of serum antibody in coronavirus disease 2019. *Int J Infect Dis* 2020;94:49–52.
- [18] Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;323:2249.
- [19] Krüttgen A, Cornelissen CG, Dreher M, Hornef MW, Imöhl M, Kleines M. Comparison of the SARS-CoV-2 Rapid antigen test to the real star Sars-CoV-2 RT PCR kit. *J Virol Methods* 2021;288:114024.
- [20] Simpson S, Kay FU, Abbara S, Bhalla S, Chung JH, Chung M, et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA - Secondary Publication. *J Thorac Imaging* 2020;35:219–27.
- [21] Wen Z, Chi Y, Zhang L, Liu H, Du K, Li Z, et al. Coronavirus Disease 2019: Initial Detection on Chest CT in a Retrospective Multicenter Study of 103 Chinese Subjects. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2:e200092.
- [22] Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2020;20:425–34.

- [23] The OpenSAFELY Collaborative, Williamson E, Walker AJ, Bhaskaran KJ, Bacon S, Bates C, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19-related hospital death in the linked electronic health records of 17 million adult NHS patients. *Epidemiology*; 2020.
- [24] Xu L, Mao Y, Chen G. Risk factors for severe corona virus disease 2019 (COVID-19) patients : a systematic review and meta analysis n.d.:33.
- [25] Li Y, Bai W, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020;92:552–5.
- [26] The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020:NEJMoa2021436.
- [27] Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020;48:30.
- [28] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2950–73.
- [29] Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost* 2020;120:937–48.
- [30] Thachil J, Agarwal S. Understanding the COVID-19 coagulopathy spectrum. *Anaesthesia* 2020;75:1432–6.
- [31] Wendler D, Ochoa J, Millum J, Grady C, Taylor HA. COVID-19 vaccine trial ethics once we have efficacious vaccines. *Science* 2020:eabf5084.
- [32] Russell R, Pelka P, Mark BL. Frontrunners in the race to develop a SARS-CoV-2 vaccine. *Can J Microbiol* 2020:cjm-2020-0465.
- [33] van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–7.
- [34] Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N Engl J Med* 2020;382:1177–9.

- [35] Zhang W, Du R-H, Li B, Zheng X-S, Yang X-L, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect* 2020;9:386–9..
- [36] Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020:S0033062020301237.
- [37] Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22:911–5.
- [38] Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu K, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med CCLM* 2020;58:1116–20.
- [39] O’Sullivan JM, Gonagle DM, Ward SE, Preston RJS, O’Donnell JS. Endothelial cells orchestrate COVID-19 coagulopathy. *Lancet Haematol* 2020;7:e553–5.
- [40] van Dam LF, Kroft LJM, van der Wal LI, Cannegieter SC, Eikenboom J, de Jonge E, et al. Clinical and computed tomography characteristics of COVID-19 associated acute pulmonary embolism: A different phenotype of thrombotic disease? *Thromb Res* 2020;193:86–9.
- [41] Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y, et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol* 2020;5:279–84.
- [42] Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683.
- [43] Qureshi AI, Abd-Allah F, Al-Senani F, Aytac E, Borhani-Haghighi A, Ciccone A, et al. Management of acute ischemic stroke in patients with COVID-19 infection: Report of an international panel. *Int J Stroke* 2020;15:540–54.
- [44] Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol* 2020;5:831.
- [45] Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) With Myocardial Injury and Mortality. *JAMA Cardiol* 2020;5:751.

- [46] Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, et al. COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2020;141:1648–55.
- [47] Li J-W, Han T-W, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen Y-D, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020;63:518–24.
- [48] Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020;116:1666–87.
- [49] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061.
- [50] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4683>.
- [51] Doyen D, Mocerri P, Ducreux D, Dellamonica J. Myocarditis in a patient with COVID-19: a cause of raised troponin and ECG changes. *The Lancet* 2020;395:1516.
- [52] Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, Italia L, Raffo M, Tomasoni D, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:819.
- [53] Roca E, Lombardi C, Campana M, Vivaldi O, Bigni B, Bertozzi B, et al. Takotsubo Syndrome Associated with COVID-19. *Eur J Case Rep Intern Med* 2020;7:1.
- [54] Nguyen D, Nguyen T, De Bels D, Castro Rodriguez J. A case of Takotsubo cardiomyopathy with COVID 19. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging* 2020;21:1052–1052.
- [55] Minhas AS, Scheel P, Garibaldi B, Liu G, Horton M, Jennings M, et al. Takotsubo Syndrome in the Setting of COVID-19. *JACC Case Rep* 2020;2:1321–5.
- [56] Dave S, Thibodeau JT, Styrvoky K, Bhatt SH. Takotsubo Cardiomyopathy in a Coronavirus Disease-2019–Positive Patient: A Case Report. *AA Pract* 2020;14:e01304.
- [57] Templin C, Manka R, Cammann VL, Szawan KA, Gotschy A, Karolyi M, et al. Takotsubo Syndrome in Coronavirus Disease 2019. *Am J Cardiol* 2020:S0002914920310717.

- [58] Jabri A, Kalra A, Kumar A, Alameh A, Adroja S, Bashir H, et al. Incidence of Stress Cardiomyopathy During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2014780.
- [59] Pedersen A, Mikkelsen E, Cronin-Fenton D, Kristensen N, Pham TM, Pedersen L, et al. Missing data and multiple imputation in clinical epidemiological research. *Clin Epidemiol* 2017;Volume 9:157–66. n.d.
- [60] van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*, 2011.
- [61] Zou F, Qian Z, Wang Y, Zhao Y, Bai J. Cardiac Injury and COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *CJC Open* 2020;2:386–94.
- [62] Majure DT, Gruberg L, Saba SG, Kvasnovsky C, Hirsch JS, Jauhar R. Usefulness of Elevated Troponin to Predict Death in Patients With COVID-19 and Myocardial Injury. *Am J Cardiol* 2020:S0002914920310973.
- [63] Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;5:802–10.
- [64] Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020;5:811.
- [65] Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, Bragato R, Silbiger JJ, Vicenzi M, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2043–55.
- [66] 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 Lond Engl* 2020;395:497–506.
- [67] Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis* 2020:S0033062020301237.
- [68] Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020;22:911–5.

- [69] Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 — A Case Series. *N Engl J Med* 2020;382:2478–80.
- [70] Hamadeh A, Aldujeli A, Briedis K, Tecson KM, Sanz-Sánchez J, Al dujeili M, et al. Characteristics and Outcomes in Patients Presenting With COVID-19 and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 2020;131:1–6.
- [71] Kurdi H, Obaid DR, UIHaq Z, Ionescu A, Sekar B. Multiple spontaneous coronary thrombosis causing ST-elevation myocardial infarction in a patient with COVID-19 2020:6.
- [72] Galeazzi GL, Loffi M, Tano GD, Danzi GB. Late Stent Thrombosis: a Trigger or Innocent Bystander? n.d.:2.
- [73] Kermani-Alghoraishi M. A Review of Coronary Artery Thrombosis: A New Challenging Finding in COVID-19 Patients and ST-elevation Myocardial Infarction. *Curr Probl Cardiol* 2020:100744.
- [74] Januzzi JL. Troponin and BNP Use in COVID-19. 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19> Accessed 08.11.2020. n.d. n.d.
- [75] ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic n.d.:119.
- [76] Galloway JB, Norton S, Barker RD, Brookes A, Carey I, Clarke BD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: An observational cohort study. *J Infect* 2020;81:282–8.
- [77] Manocha KK, Kirzner J, Bs XY, Yeo I, Ang B, Li HA, et al. Troponin and Other Biomarker Levels and Outcomes Among Patients Hospitalized with COVID-19: Derivation and Validation of the HA2T2 COVID-19 Mortality Risk Score n.d.:36.

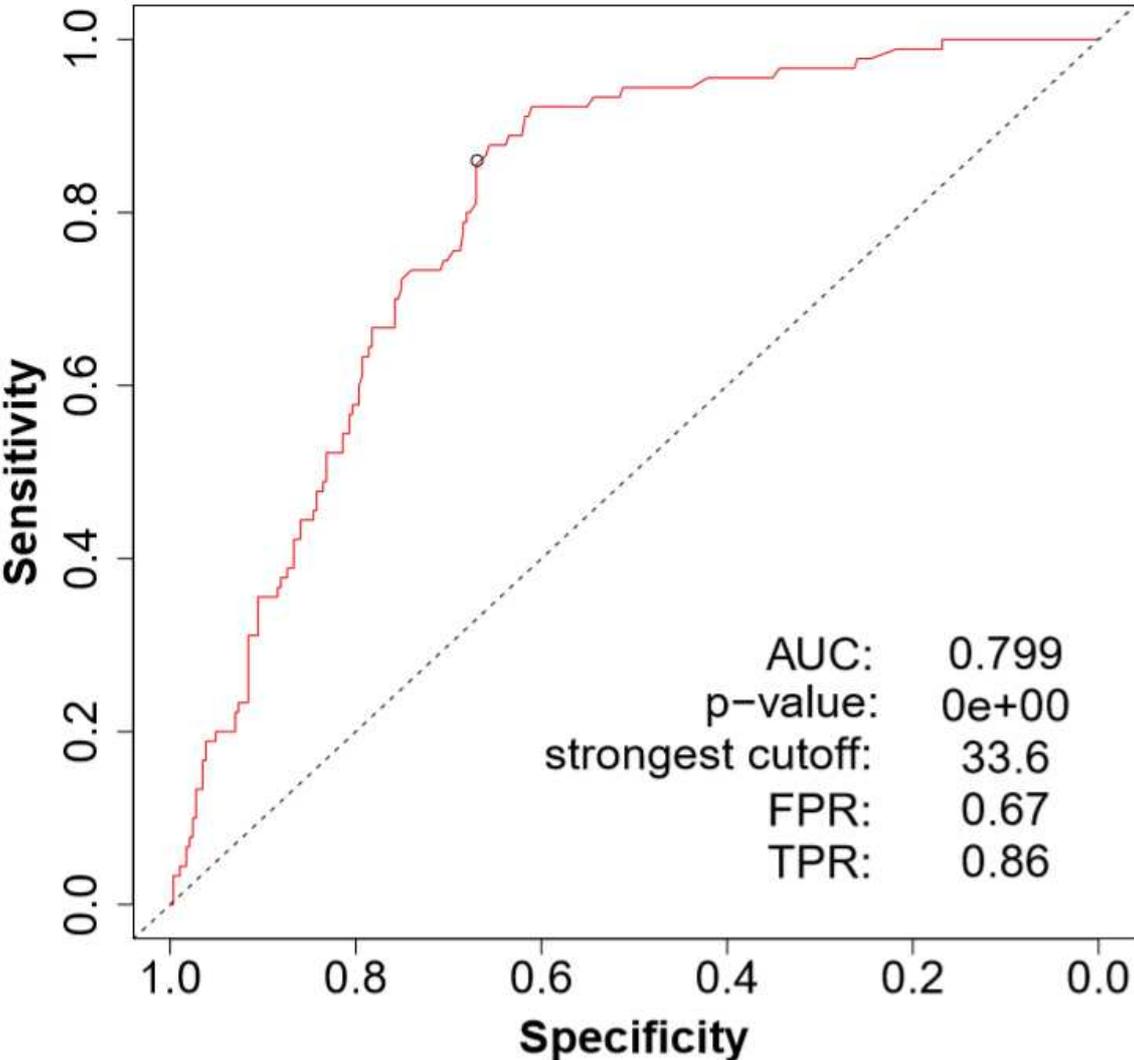
VII. ANNEXES

Annexe 1. Analyse multivariée des facteurs associés à l'élévation de la troponine

Risk factor	Unadjusted OR (95%CI)	p-value	Adjusted OR (95% CI)	p-value
Age \geq 65 years old	3.36 (2.11-5.45)	<0.001	1.72 (0.91-3.24)	0.09
High blood pressure	3.28 (2.04-5.39)	<0.001	2.01 (0.89-4.55)	0.09
Diabetes mellitus	2.42 (1.55-3.81)	<0.001	1.74 (0.90-3.38)	0.10
Dyslipidemia	2.45 (1.57-3.82)	<0.001	1.73 (0.88-3.41)	0.11
Chronic kidney disease	2.25 (1.30-3.88)	0.003	0.76 (0.31-1.77)	0.53
Heart disease	2.08 (1.20-3.59)	0.007	1.25 (0.50-3.12)	0.63
Chronic heart failure	3.19 (1.28-8.37)	0.009	1.43 (0.30-7.38)	0.65
Previous antithrombotic drug	2.24 (1.42-3.53)	<0.001	1.11 (0.48-2.52)	0.79
Previous RASi	1.86 (1.20-2.88)	0.006	0.63 (0.28-1.35)	0.24
Previous diuretics	2.46 (1.49-4.07)	<0.001	2.23 (1.01-5.00)	0.05
Previous betablockers	2.15 (1.34-3.46)	<0.001	0.92 (0.43-1.93)	0.83
CRP \geq 100mg/l (adm)	1.99 (1.29-3.11)	0.002	2.00 (1.07-3.83)	0.03
Ddimer count (adm) \geq 3000 μ g/l	1.98 (1.09-3.56)	0.022	2.41 (1.19-4.92)	0.01

adm: admission; CI: confidence interval; CRP: C-reactive protein; hs: high-sensitivity; OR: odds ratio; RASi: renin-angiotensin system inhibitor

Annexe 2. Courbe ROC montrant le meilleur seuil de hsTnI associé au décès

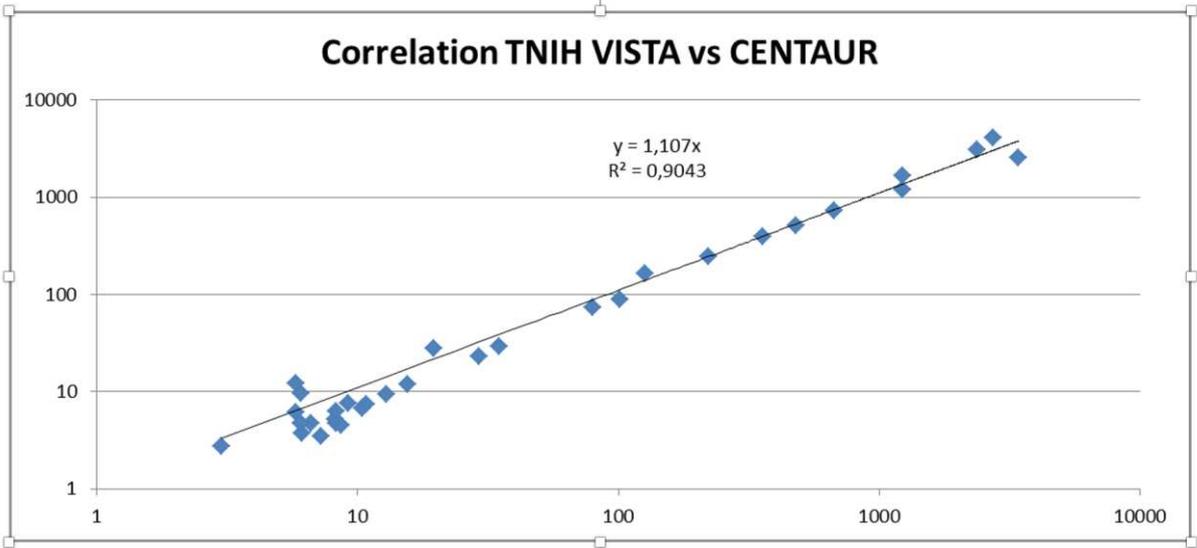


Annexe 3. Analyse univariée des facteurs associés à la mortalité dans la cohorte initiale (N=772)

	Total N(%) / M(IQR)	Non Survivors N(%) / M(IQR)	Survivors N(%) / M(IQR)	p-value
N	772	173	599	
Age (years)	68 (56-79)	79 (71-85)	65 (53-76)	<0.001
Age ≥65 years old	464 (60.1)	156 (90.2)	308 (51.4)	<0.001
Male	444 (57.5)	108 (62.4)	336 (56.1)	0.16
BMI (kg/m2) N= 662	28 (24-31)	27 (24-31)	28 (24-31)	0.10
Cardiovascular risk factors				
Hypertension N=769	431 (56)	129 (74.6)	302 (50.4)	<0.001
Diabetes N=769	219 (28.5)	62 (35.8)	157 (26.2)	0.012
Dyslipidemia N=769	273 (35.5)	80 (46.5)	193 (32.3)	<0.001
Smoking (history or current) N = 671	155 (23.1)	49 (31.4)	106 (20.4)	0.0042
Obesity N=690	241 (34.9)	50 (31.6)	191 (35.9)	0.32
Medical history				
Heart disease N=768	124 (16.1)	37 (21.5)	87 (14.6)	0.029
Ischemic heart disease	91 (11.8)	58 (19.1)	33 (9.7)	<0.001
Chronic heart failure N=769	43 (5.6)	21 (12.2)	22 (3.7)	<0.001
HFrEF	24 (3.1)	12 (6.9)	12 (2)	<0.001
Chronic Kidney Disease N=769	112 (14.6)	55 (31.9)	57 (9.5)	<0.001
Chronic respiratory disease N=769	91 (11.8)	26 (15.1)	65 (10.8)	0.13
COPD	45 (5.9)	14 (8.1)	31 (5.2)	0.14
Active cancer	53 (6.9)	26 (15)	27 (4.5)	<0.001
Cognitive impairment N=768	95 (12.4)	46 (36.4)	49 (8.2)	<0.001
VTE N=769	58 (7.5)	19 (11)	39 (6.5)	0.048
Admission treatment				
Antithrombotic drugs	267 (34.8)	99 (57.9)	168 (28.2)	<0.001
Antiplatelet N=767	168 (21.9)	57 (33.3)	111 (18.6)	<0.001
Anticoagulation N=766	118 (15.4)	52 (30.5)	66 (11.1)	<0.001
Antihypertensive drugs				
RASi	282 (36.5)	82 (47.4)	200 (33.4)	0.001
Diuretics	176 (22.9)	69 (40.6)	107 (17.9)	<0.001
Beta-blockers	215 (28.1)	70 (41.2)	145 (24.3)	<0.001
COVID-19 diagnosis				
Positive PCR	772 (100)	173 (100)	599 (100)	
Low dose CT	618 (80)	118 (68.2)	500 (83.5)	<0.001
normal	17 (2.8)	2 (1.1)	15 (2.5)	0.67
uncertain abnormalities	12 (1.9)	6 (3.5)	6 (1)	
minimal (<10%)	84 (13.6)	9 (5.2)	75 (12.5)	
moderate (10-25%)	206 (33.3)	22 (12.7)	184 (30.7)	
important (25-50%)	162 (26.2)	36 (20.8)	126 (21)	
severe (50-75%)	108 (17.5)	33 (19.1)	75 (12.5)	
critical (>75%)	29 (4.7)	10 (5.8)	19 (3.2)	
COVID-19 infection severity indicators				
Oxygen flow rate ≥5l/min	378 (48.9)	135 (78)	243 (40.6)	<0.001
HFNO therapy /NIV/intubation	233 (30.2)	74 (42.8)	159 (26.5)	<0.001
Intubation	220 (28.5)	71 (41)	149 (24.9)	<0.001
HFNO therapy/NIV	13 (1.7)	3 (1.7)	10 (1.7)	1
CRP (max) ≥100mg/l (N=746)	476 (63.7)	133 (80.6)	343 (59)	<0.001
Ddimer count (max)≥1500 µg/l (N=350)	250 (71.4)	72 (91.1)	178 (65.7)	<0.001
Lymphopenia (N=753)	555 (73.7)	147 (86.5)	408 (70)	<0.001
hsTnl (max) ≥100ng/l (N=375)	77 (20.5)	37 (40.6)	40 (14)	<0.001
In-hospital treatment				
Anticoagulant N=769	625 (81.3)	141 (82.4)	484 (80.9)	0.73
preventive	479 (62.2)	84 (49.1)	395 (66)	
therapeutic	145 (19)	56 (32.7)	89 (14.9)	
RASi	125 (16.2)	28 (16.2)	97 (16.2)	1
Antiviral	286 (37)	55 (31.8)	231 (38.6)	0.65
lopinavir/ritonavir	153 (19.8)	29 (16.7)	124 (20.7)	
remdesivir	7 (0.9)	0	7 (1.2)	
oseltamivir	2 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.2)	
hydroxychloroquine	140 (18.1)	30 (17.3)	110 (18.4)	
IFN	4 (0.5)	0	4 (0.7)	
Antibiotics	634 (82.1)	141 (81.5)	493 (82.3)	0.32
amoxicillin/clavulanic acid	239 (31)	31 (17.9)	208 (34.7)	
3GC	414 (53.6)	109 (63)	305 (50.9)	
macrolide	321 (41.6)	74 (42.8)	247 (41.2)	
quinolone	13 (1.7)	5 (2.9)	8 (1.3)	
other	3 (0.4)	2 (1.2)	1 (0.2)	
Complications during hospitalization				
VTE	61 (7.9)	21 (12.1)	40 (6.7)	0.028
Acute renal impairment	212 (27.5)	92 (53.2)	120 (20)	<0.001
Stroke	20 (2.6)	6 (3.5)	14 (2.3)	0.42
Severe sepsis	132	62 (35.8)	70 (11.7)	<0.001

3GC: third-generation cephalosporin; BMI: body mass index; CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CRP: C-reactive protein; CT: computed tomography; eGFR: estimated glomerular filtration rate; HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction; hsTnl: high-sensitivity cardiac troponin; HFNO: high-flow nasal oxygen; HR: hazard ratio; IFN: interferon; IQR: interquartile range; M: median; max: maximal value; N: number; NHF: nasal high flow; NIV: non-invasive ventilation; PCR: polymerase chain reaction; RASi: renin-angiotensin system inhibitor; VTE: venous thromboembolism.

Annexe 4. Corrélation des valeurs de la troponine entre les deux techniques de mesures utilisées



Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DUTHIL

Prénom : Nicolas

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.

Signature originale :

A STRASBOURG, le 05/12/2020

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Résumé :

Introduction. La COVID-19, maladie résultant d'une infection au coronavirus SARS-CoV-2 a débuté en Chine avant de devenir une pandémie mondiale. Le virus pénètre l'épithélium respiratoire via la liaison de la protéine Spike à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) de la cellule hôte. Des formes graves avec syndrome de détresse respiratoire aiguë et défaillance multi-viscérale ont été décrites dans une minorité des cas. Des preuves s'accumulent quant à une véritable lésion myocardique associée à la COVID-19 dont l'origine serait multifactorielle (inflammation, atteinte virale directe, dysfonction endothéliale) à laquelle participe une susceptibilité particulière des individus à haut risque cardiovasculaire et l'expression d'ACE2 par les cardiomyocytes et les cellules endothéliales.

Patients et méthode. Cette étude monocentrique s'est proposée d'évaluer de manière rétrospective l'impact pronostique de la lésion myocardique associée à la COVID-19, définie par une augmentation de la troponine I ultra-sensible (hsTnI) au-delà du 99^{ème} percentile du laboratoire. Le critère principal de jugement était la mortalité intra-hospitalière toutes-causes. Les facteurs de risque de mortalité ont été évalués par analyse multivariée et analyse de sensibilité avec imputation pour les valeurs manquantes. Les patients majeurs, consécutivement hospitalisés plus de 24h pour une infection COVID-19 au CHU de Strasbourg entre le 25 février et le 1er avril 2020 et bénéficiant d'un dosage de la hsTnI ont été inclus.

Résultats. Au cours de la période d'étude, 943 patients COVID-19 ont été hospitalisés dans notre institution dont 375 réunissaient les critères d'éligibilité (âge médian de 66 (55-74) ans, 56% d'hommes). Une augmentation de la hsTnI a été observée chez 34% des patients dont 3 syndromes coronariens aigus et 1 cas de myocardite. La mortalité globale de la cohorte était de 24% et elle était plus importante chez les patients présentant une élévation de la hsTnI. La mortalité était indépendamment associée à l'augmentation de la hsTnI (OR 3.12, IC95% 1.49-6.65), à l'âge \geq 65 ans (OR 3.17, IC95% 1.45-7.18), et à une élévation de la protéine C-réactive \geq 100mg/l (OR 3.62, IC95% 1.12-13.98). L'association entre élévation de la troponine et mortalité a été confirmée en analyse de sensibilité (OR 3.84, IC95% 1.78-8.28).

Conclusion. Notre étude a montré un risque majoré de décès en cas d'augmentation de la troponine au cours de l'évolution d'une infection au SARS-CoV-2. Le monitoring de la troponine pourrait améliorer la stratification du risque et le triage des patients COVID-19.

Rubrique de classement :

Mention : Cardiologie

Mots-clés :

Lésion myocardique, COVID-19, réanimation, troponine

Président :

Professeur Dominique STEPHAN

Assesseurs :

Professeur Patrick OHLMANN
Professeur Francis SCHNEIDER
Docteur Elena-Mihaela CORDEANU

Adresse de l'auteur

Nicolas DUTHIL, 19 rue des Bonnes gens 67000 STRASBOURG