

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2022

N° : 142

THÈSE PRÉSENTÉE POUR
LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Mention : Diplôme d'études Spécialisées en Médecine d'Urgence

Présenté et soutenue publiquement à la faculté de Médecine de Strasbourg

Le 27 septembre 2022

PAR :

ALAMÉ Karine

Née le 16/09/1993 à Baabda (LIBAN)

TITRE DE LA THÈSE :

**L'Hypoxémie silencieuse aux urgences : une étude rétrospective de deux
phénotypes cliniques du COVID-19 grave**

JURY :

Monsieur le Professeur BILBAULT Pascal	Président
Monsieur le Professeur HANSMANN Yves	Assesseur
Madame le Professeur HELMS Julie	Assesseur
Monsieur le Docteur LE BORGNE Pierrick	Directeur

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Premier Doyen de la Faculté** M. DERUELLE Philippe
- **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. LUDÉS Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. STEEGMANN Geoffroy



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)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale - NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	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	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP6 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	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
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 Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP6 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	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 - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. 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
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 II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP6 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc P0	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	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 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0093 / P0223	NRP6 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 CS	• 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 - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire-EA7295 / Fac	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-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickaël P0211	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP6 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 Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît M0061 / P0224	NRP0 NCS	• 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	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civi	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales /Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLF Philippe P0207	NRP0 NCS	<ul style="list-style-type: none"> • 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	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

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

* : 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

P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(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

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Hépto-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toru		<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

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
MO142 AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme 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)
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Héléne M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERLINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHERRIER Thomas M0136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël M0137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela M0138		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud M0139		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIES Vincent M0140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	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 KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
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)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne M0141		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / 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)
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	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
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 Haute-pierre	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 Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie M0142		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0126		• 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 Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joff rey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166

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 MIRALLES Célia	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

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

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015)
Pr Ass. GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013)
Pr Ass. ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014)

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

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

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

Dre DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		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	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

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 avril 2019 au 31 mars 2022)**
 - Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o **pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)**
 - DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
 - NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
 - PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
 - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
 - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
 - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
 - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
 - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
 - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
 - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
 - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
 - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

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

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

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

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
 BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
 BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21
 BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
 BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
 BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10
 BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
 BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
 BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
 BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
 BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
 BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
 BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
 BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
 BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
 BRETTE Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
 BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
 BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
 CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15
 CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
 CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
 CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18
 CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
 CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
 CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
 COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
 CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11
 DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
 DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
 DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19
 DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
 EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
 FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
 FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16
 FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
 GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13
 GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
 GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21
 GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
 HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
 HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
 HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
 IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
 JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
 JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
 JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
 KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
 KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
 KREMER Michel / 01.05.98
 KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
 KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
 KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
 KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
 KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
 LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
 LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
 LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
 LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
 LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
 MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
 MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
 ORL / 01.09.10is (Génétique) / 01.09.16
 MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
 MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
 MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
 MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
 MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
 MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
 MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
 MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
 MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
 MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
 OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
 PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
 PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
 Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
 PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
 POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
 REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
 RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
 RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
 SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
 SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
 SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
 SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
 SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
 SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
 SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
 STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
 STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
 STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
 STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
 TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
 TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
 TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
 VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
 VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
 VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
 WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
 WATTIEZ Arnaud (Gynécologie Obstétrique) / 01.09.21
 WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
 WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
 WILLRARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
 WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FA : 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. : 03.88.11.67.68

- HP : **Hôpital de HautePierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00

- **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 Graff enstaden 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

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

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances.

Je ne prolongerai pas abusivement les agonies.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ;

Que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TABLE DES MATIÈRES

Listes des professeurs et des maîtres de conférences	2
Serment d’Hippocrate	12
I. INTRODUCTION GÉNÉRALE	15
II. ARTICLE (publié, en anglais)	20
1. Introduction	21
2. Methods.....	22
2.1. Study settings	22
2.2. Study population	22
2.3. Data collection.....	23
2.4. Statistical analysis	24
3. Results	25
3.1. Study population	25
3.2. Demographics, clinical characteristics and management.....	25
3.3. Survival status.....	28
3.4. Phenotype I versus Phenotype II: characteristics and management.....	28
3.5. Phenotype I versus Phenotype II: survival status.....	31
3.6. Phenotype I versus Phenotype II: multivariate analysis.....	32
4. Discussion	34
4.1. Two clinical phenotypes in critical COVID-19	34
4.2. In the times of pandemic crisis	35
4.3. Beyond silent hypoxemia	36
4.4. Limitations	37
5. Conclusion	38
III. ARTICLE (traduit, en français)	39
1. Introduction	40
2. Méthodologie.....	42
2.1. Cadre de l’étude.....	42
2.2. Population de l’étude	42
2.3. Collection des données	43
2.4. Analyse statistique.....	44
3. Résultats	45
3.1. Population d’étude	45

3.2. Démographie, caractéristiques cliniques et prise en charge.....	45
3.3. Survie.....	48
3.4. Phénotype I versus Phénotype II : caractéristiques et prise en charge	49
3.5. Phénotype I versus Phénotype II : survie.....	52
3.6. Phénotype I versus Phénotype II : analyse multivariée	53
4. Discussion	55
4.1. Deux phénotypes cliniques dans le COVID-19 grave	55
4.2. La période de crise.....	57
4.3. Au-delà de l'hypoxémie silencieuse	58
4.4. Limitations	59
5. Conclusion	60
IV. CONCLUSION GÉNÉRALE.....	61
V. BIBLIOGRAPHIE	62

I. INTRODUCTION GÉNÉRALE

Depuis deux ans, le monde fait face une pandémie due à la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19). Un nouveau coronavirus, dit *severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2), est identifié comme agent causal après son apparition à Wuhan, en Chine, en décembre 2019 [1]. Les tentatives de contenir la transmission du virus ayant échoué, le SARS-CoV-2 s'est propagé dans d'autres régions, puis dans le monde entier. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a déclaré cette infection émergente comme une urgence internationale en termes de santé publique le 30 janvier 2020, puis comme une pandémie le 11 mars 2020. En juillet 2022, à l'échelle mondiale, la pandémie de la COVID-19 cumule plus de 550 millions d'infection et plus de 6.3 millions de décès [2].

Sur le plan physiopathologique, le SARS-CoV-2 semble infecter les voies respiratoires de l'hôte en se liant principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) pour l'entrée cellulaire. L'ACE est un récepteur largement distribué au niveau de divers tissus et cellules immunitaires, et corrélé à un éventail de symptômes et de dysfonctions d'organes lié à la COVID-19 [3]. Une fois l'hôte infecté par le virus, la progression de la maladie résulte de l'interaction entre : les effets cytopathiques directs du SARS-CoV-2 [3], l'activation des médiateurs immunitaires [4], une dérégulation de la réponse immunitaire conduisant à un syndrome de libération de cytokines [5], une coagulopathie et un dysfonctionnement endothélial, dont une interaction entre l'immunité et la coagulation appelée immunothrombose [6-7]. Le SARS-CoV-2 active diverses cellules infectées, notamment les cellules épithéliales pulmonaires et les macrophages alvéolaires, pour qu'elles libèrent des cytokines et des chimiokines. Le syndrome de libération de cytokines résultant peut être majeur et incontrôlé dans le COVID-19 grave, déclenchant une réponse inflammatoire systémique, et entraînant des réactions dysimmunitaires et une défaillance de d'organes [5]. Bien que tous les patients contractent la même maladie ayant une étiologie commune, la présentation clinique à l'admission à l'hôpital et la réponse à la supplémentation en oxygène étaient très variables. Par conséquent, le SARS-CoV-2 peut générer des manifestations dont le spectre clinique est très large, allant de l'infection asymptomatique jusqu'aux

complications les plus critiques nécessitant une admission en réanimation. En effet, la plupart des patients positifs au SARS-CoV-2 sont asymptomatiques ou pauci-symptomatiques, présentant des signes pseudo-grippaux. Certains développent des complications modérées nécessitant une hospitalisation en secteur conventionnel, telle une pneumonie virale hypoxémiante. Une minorité de patients présentent des complications graves telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA); plus précisément, ils présentent des infiltrats pulmonaires bilatéraux à la radiologie pulmonaire, un défaut d'oxygénation avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg et une ventilation accrue de l'espace mort. [8-9]. Ces patients atteints de COVID-19 grave semblent avoir les critères classiques de SDRA, néanmoins avec une présentation particulière liée à la COVID-19 (CARDS) [8-9].

Dès le début de la pandémie de COVID-19, un phénomène respiratoire particulier a été observé, laissant perplexes les médecins de première ligne [10-11]. Certains patients atteints de COVID-19 grave présentent d'emblée une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) associant une hypoxémie sévère à des signes cliniques de détresse respiratoire, et répondant aux critères standards du SDRA (Phénotype clinique II). D'autres patients présentent une hypoxémie sévère, mais sans aucun signe clinique de détresse respiratoire (Phénotype clinique I). Malgré l'oxygéné-réquerance, ces patients en hypoxémie silencieuse semblent asymptomatiques, calmes, coopérant et conversant [9]. Pour les cliniciens de première ligne, cette présentation atypique dissociant la sévérité de l'hypoxie et la présentation clinique, a créé une sérieuse distraction concernant des décisions importantes telles que l'intubation trachéale, les stratégies de ventilation et l'orientation vers un service conventionnel versus une unité de soins intensifs ou de réanimation [13-14].

Deux ans après l'apparition du SARS-CoV-2, la littérature présente diverses théories, certaines spéculant et d'autres validant les mécanismes à l'origine de la dissociation entre l'hypoxémie sévère associée à l'absence, ou la présence, de signes cliniques d'IRA chez certains patients. L'hétérogénéité de la présentation de la COVID-19, allant d'une hypoxémie silencieuse à des signes sévères d'insuffisance respiratoire aiguë, semble correspondre à des changements physiopathologiques progressifs à différents stades de la maladie [18]. Certains auteurs décrivent que la dissociation entre la profondeur

d'hypoxémie et l'absence de signes cliniques d'IRA était d'abord associée à un déséquilibre des processus induisant l'hypoxémie au début de la maladie et à la mécanique pulmonaire initialement préservée ; sans augmentation de la résistance des voies aériennes ou de la ventilation de l'espace mort, donc sans stimulation des centres respiratoires [31]. Pourtant, les mécanismes sous-jacents à l'altération de l'oxygénation dans la COVID-19 semblent être, principalement, le résultat d'un déséquilibre des échanges gazeux pulmonaires dû à la modification des rapports de ventilation-perfusion [8,11]. Après progression de l'infection, les mécanismes causant l'altération de l'oxygénation dans la COVID-19 semblent être, principalement, thrombotiques. Ainsi cette altération des échanges gazeux dans la COVID-19 grave est attribuable à : des lésions endothéliales substantielles, un effet shunt comme dans le SDRA toutes causes confondues, et une hyperperfusion pulmonaire pathologique causée par la survenue de thrombose dans une région pulmonaire infectée et mal ventilée [6,7,32]. Par conséquent, ce mécanisme entraîne une hypoxémie silencieuse, qui évolue ensuite vers une manifestation clinique plus bruyante et symptomatique [32].

Un autre mécanisme à l'origine de cette présentation clinique est l'action idiosyncrasique du SARS-CoV-2 sur les chémorécepteurs et les barorécepteurs impliqués dans la sensibilité à l'oxygène [8,32]. La réponse respiratoire à une diminution de la pression artérielle en oxygène est quantifiée par la réponse ventilatoire hypoxique, une réponse physiologique fondamentale à l'hypoxie, conforme quelle que soit la cause. Cette réponse est largement médiée par les chémorécepteurs carotidiens et régulée en fonction de la pCO₂ [11-17]. L'hypocapnie induit une alcalose respiratoire qui augmente la saturation artérielle en oxygène [16-17]. L'hypoxémie stimule également les récepteurs carotidiens, augmentant les efforts respiratoires, contrairement à l'effet dépresseur central de l'hypercapnie aiguë induisant une hypoventilation alvéolaire [16-17]. Ceci est modélisé par *Ottestad et al.* [16] en médecine aéronautique et par des expériences en chambre hypobare révélant que l'hypoxie hypocapnique n'est généralement pas accompagnée d'une dyspnée, dû au syndrome hypoxémie/hypocapnie résultant en une hypoxémie silencieuse [16]. En parallèle, l'absence de détresse respiratoire s'explique en partie par un déclin ventilatoire hypoxique médié par des réponses inhibitrices à l'hypoxémie qui varient

rapidement [17]. D'autres mécanismes tels que l'invasion inflammatoire virale du système nerveux central ont été avancés pour expliquer l'hypoxémie silencieuse, bien que les preuves scientifiques manquent [15]. Néanmoins la réponse ventilatoire hypoxique physiologique explique l'absence de détresse respiratoire malgré une hypoxémie sévère et n'est pas spécifiquement liée à la COVID-19, mais également à d'autres affections pulmonaires [17]. Cependant, le phénomène d'hypoxémie silencieuse, documenté chez près de 10 % des patients souffrant d'un SDRA non lié à COVID-19, semble être plus répandu dans le SDRA lié à la COVID-19 (CARDS) [33].

Au-delà des mécanismes expliquant ces deux phénotypes cliniques distincts, seules quelques études documentent les caractéristiques et devenir de ces deux phénotypes de COVID-19 grave [18]. Pendant la période de crise sanitaire, les systèmes de soins ont été submergés par des vagues de patients en état critique, dont l'état se détériorait rapidement et imprévisiblement, et dont le triage était essentiel. Cependant, cette pénurie de ressources matérielles et humaines a contraint les hôpitaux à procéder à une réorganisation structurelle pour s'adapter au manque de moyens [22-23]. Les systèmes de santé ont été contraints d'élaborer des stratégies de triage de masse et des plans situation sanitaires exceptionnelles pour l'allocation des soins [24]. Et, en période de crise pandémique, les décisions concernant le triage des patients ont été obscurcies par cette présentation particulière de COVID-19 grave: l'hypoxémie silencieuse et symptomatique. À l'époque, cette présentation, initialement présumée spécifique à la COVID-19, a induit les soignants de première ligne en erreur, perturbant des décisions majeures telles que l'indication et le délai d'intubation trachéale et l'orientation des patients en secteur de médecine conventionnelle ou en réanimation. Ceci a constitué un défi supplémentaire pour les systèmes de santé confrontés à des périodes de crise.

En effet, la littérature rapporte, chez les patients atteints de COVID-19, une détérioration de la survie associée à l'hypoxémie et aux signes de détresse respiratoire ainsi que la dyspnée. Ceci semble, entre autre, être dû aux lésions hypoxiques subies par les organes vitaux en raison de la privation directe d'oxygène et de l'inflammation associée [31-32]. Un grand nombre de patients atteints de COVID-19 présentent un phénotype clinique de type hypoxémie silencieuse, précédant parfois une

aggravation clinique rapide avec un devenir fatale. Ces patients, dont l'évolution est imprévisible, représentent un groupe qui pourrait bénéficier d'un traitement agressif et précoce (intubation trachéale, ventilation mécanique protectrice), ayant le potentiel de prévenir les complications respiratoires catastrophiques. La compréhension approfondie de cette hypoxémie avec ou sans signes cliniques de détresse respiratoire chez les patients gravement malades est essentielle pour une prise en charge adéquate et rapide. Elle peut, ainsi, guider les cliniciens à éviter tout retard dans la gestion du COVID-19 grave ainsi qu'à anticiper la stratégie thérapeutique, en particulier sur le plan ventilatoire, à effectuer un triage adéquat déterminant l'orientation idéale du patient et son niveau de soins et de développer des stratégies de traitement efficaces visant à traiter ce phénomène physiologique complexe.

Par conséquent, dans une population de patients atteints de COVID-19 grave au service des urgences, nous avons étudié les caractéristiques cliniques, la prise en charge et le devenir des patients présentant une hypoxémie silencieuse (phénotype I) par rapport à une hypoxémie symptomatique avec des signes cliniques d'IRA (phénotype II) ainsi que les facteurs associés à chaque présentation. Reflet du pic de la pandémie de COVID-19, ce travail montre le rôle de la présentation clinique initiale et de son évaluation dans la progression de la maladie.

II. ARTICLE (publié, en anglais)



Journal of
Clinical Medicine



Article

Silent Hypoxemia in the Emergency Department: A Retrospective Cohort of Two Clinical Phenotypes in Critical COVID-19

Karine Alamé ^{1,2}, Elena Laura Lemaitre ¹, Laure Abensur Vuillaume ^{2,3}, Marc Noizet ⁴, Yannick Gottwalles ⁵, Tahar Chouihed ^{6,7}, Charles-Eric Lavoignet ^{2,8}, Lise Bérard ^{2,9}, Lise Molter ¹⁰, Stéphane Gennai ¹¹, Sarah Ugé ¹, François Lefebvre ¹², Pascal Bilbault ^{1,2,13} and Pierrick Le Borgne ^{1,2,*} on behalf of the CREMS Network (Clinical Research in Emergency Medicine and Sepsis)

- ¹ Emergency Department, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 67000 Strasbourg, France
 - ² CREMS Network (Clinical Research in Emergency Medicine and Sepsis), 67201 Wolfisheim, France
 - ³ Emergency Department, Regional Hospital of Metz-Thionville, 57700 Hayange, France
 - ⁴ Emergency Department, Mulhouse Hospital, 68100 Mulhouse, France
 - ⁵ Emergency Department, Colmar Hospital, 68000 Colmar, France
 - ⁶ Emergency Department, Nancy University Hospital, 54000 Nancy, France
 - ⁷ Centre d'Investigations Cliniques-1433, and INSERM U1116, F-CRIN INI-CRCT, Université de Lorraine, 54000 Nancy, France
 - ⁸ Emergency Department, Nord Franche Comté Hospital, 90400 Trévenans, France
 - ⁹ Emergency Department, Haguenau Hospital, 67504 Haguenau, France
 - ¹⁰ Emergency Department, Verdun Hospital, 55100 Verdun, France
 - ¹¹ Emergency Department, Reims University Hospital, 51100 Reims, France
 - ¹² Department of Public Health, University Hospital of Strasbourg, 75016 Paris, France
 - ¹³ INSERM (French National Institute of Health and Medical Research), UMR 1260, Regenerative NanoMedicine (RNM), Fédération de Médecine Translationnelle (FMTS), University of Strasbourg, 75016 Paris, France
- * Correspondence: pierrick_med@yahoo.fr

Citation: Alamé, K.; Lemaitre, E.L.; Abensur Vuillaume, L.; Noizet, M.; Gottwalles, Y.; Chouihed, T.; Lavoignet, C.-E.; Bérard, L.; Molter, L.; Gennai, S.; et al. Silent Hypoxemia in the Emergency Department: A Retrospective Cohort of Two Clinical Phenotypes in Critical COVID-19. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5034. <https://doi.org/10.3390/jcm11175034>

Academic Editor: Matthias Hecker

Received: 10 August 2022

Accepted: 25 August 2022

Published: 27 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Introduction: Understanding hypoxemia, with and without the clinical signs of acute respiratory failure (ARF) in COVID-19, is key for management. Hence, from a population of critical patients admitted to the emergency department (ED), we aimed to study silent hypoxemia (Phenotype I) in comparison to symptomatic hypoxemia with clinical signs of ARF (Phenotype II). Methods: This multicenter study was conducted between 1 March and 30 April 2020. Adult patients who were presented to the EDs of nine Great-Eastern French hospitals for confirmed severe or critical COVID-19, who were then directly admitted to the intensive care unit (ICU), were retrospectively included. Results: A total of 423 critical COVID-19 patients were included, out of whom 56.1% presented symptomatic hypoxemia with clinical signs of ARF, whereas 43.9% presented silent hypoxemia. Patients with clinical phenotype II were primarily intubated, initially, in the ED (46%, $p < 0.001$), whereas those with silent hypoxemia (56.5%, $p < 0.001$) were primarily intubated in the ICU. Initial univariate analysis revealed higher ICU mortality (29.2% versus 18.8%, $p < 0.014$) and in-hospital mortality (32.5% versus 18.8%, $p < 0.002$) in phenotype II. However, multivariate analysis showed no significant differences between the two phenotypes regarding mortality and hospital or ICU length of stay. Conclusions: Silent hypoxemia is explained by various mechanisms, most physiological and unspecific to COVID-19. Survival was found to be comparable in both phenotypes, with decreased survival in favor of Phenotype II. However, the spectrum of silent to symptomatic hypoxemia appears to include a continuum of disease progression, which can brutally evolve into fatal ARF.

Keywords: COVID-19, phenotypes, silent hypoxemia, happy hypoxemia, critical care, acute respiratory distress syndrome

1. Introduction

The ongoing pandemic of Coronavirus disease-19 (COVID-19) has been overwhelming the world for the past two years. After it first emerged in Wuhan, China, in December 2019, the novel coronavirus at cause was identified as severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2) [1]. As of July 2022, the outbreak has cumulated over 550 million confirmed COVID-19 cases and over 6.3 million deaths worldwide [2].

SARS-CoV-2 seems to infect host airways by predominantly binding with the angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) for cell entry, a receptor broadly distributed on various tissue and immune cells, correlating with the range of COVID-19 symptoms and multiorgan dysfunction [3]. Subsequently, the progression of infection results of the interplay of: the direct cytopathic effects of the virus [3], the activation of immune-mediated pathways [4], a dysregulation of the immune system leading to a cytokine release syndrome [5], coagulopathy and vascular dysfunction including an interplay between immunity and coagulation termed immunothrombosis [6-7]. Therefore, SARS-CoV-2 can generate diverse clinical manifestations. Most patients are asymptomatic or pauci-symptomatic, presenting influenza-like signs, several of which develop mild disease requiring hospitalization for viral hypoxemic pneumonia. A minority of patients presents critical disease with complications such as COVID-19 related ARDS (CARDS) [8-9].

Since the early days of the COVID-19 pandemic, a peculiar respiratory phenomenon was observed, both perplexing and bewildering first line physicians [10-11]. Some critical COVID-19 patients presented in acute respiratory failure (ARF) associating severe hypoxemia with clinical signs of respiratory distress and satisfied standard ARDS criteria. Whereas other patients presented with profound arterial hypoxemia, yet with the lack of any clinical sign of respiratory distress, rather they appeared cooperative, seemingly comfortable, conversing and scrolling on their phones [9] This state was termed 'silent', 'happy', or 'non-dyspneic' hypoxemia [12]. For first line and bedside clinicians, the atypical presentation created serious distraction regarding important decisions such as timing of endotracheal intubation, ventilation strategies and orientation to the ward or the ICU [13-14].

Two years after SARS-CoV-2 emerged, literature exhibits varying theories, some speculating and others validating the mechanisms behind the dissociation between profound hypoxemia and the lack, or presence, of clinical signs of ARF in some patients. To some authors, CARDS is an atypical form of ARDS, suggesting its clinical presentation to be the result of ventilation-perfusion impairments, [8,11]. Others associate it to a neuro-invasive potential of the virus [15]. Further hypotheses include chemoreflexes dysregulation similar to high-altitude exposure and other hypoxic response and decline mechanisms [16-17].

Yet, beyond speculation on the pathophysiology behind these two distinct clinical phenotypes, only few studies document the baseline parameters and outcome in severe to critical COVID-19 [18]. Understanding this presentation in critically ill patients is key for proper and timely management. Therefore, in a population of critical COVID-19 patients at the Emergency Department (ED), we aimed to study the clinical characteristics, management and outcome of silent hypoxemia (Phenotype I) compared to symptomatic hypoxemia with clinical signs of ARF (Phenotype II) along with the factors associated with each presentation.

2. Methods

2.1. Study settings

This is a retrospective cohort study, conducted in the Great-East region of France, an area heavily impacted by the COVID-19 pandemic in Europe during the first wave. This multicenter study was led with the participation of nine French hospitals: three university hospitals (CHRU of Strasbourg, CHRU of Nancy and CHU of Reims) and six general hospitals (Colmar Hospital, Haguenau Hospital, Mulhouse Hospital, Metz-Thionville Hospital, Nord Franche-Comté Hospital and Verdun Hospital).

2.2. Study population

Between March 1st and April 30th, 2020, during the first wave of the COVID-19 outbreak, all adult patients who presented to the Emergency Department (ED) of these nine Great-Eastern French hospitals for confirmed, severe or critical COVID-19 then directly admitted to the intensive care unit

(ICU), were included in this study. In concordance with current guidelines and WHO definitions, severe COVID-19 was defined by patients with a respiratory rate of 30 cycle/min or more and a hemoglobin oxygen saturation of 90 to 93% or less. Critical COVID-19 was defined as the occurrence of complications such as ARDS and thromboembolism [19]. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection was laboratory confirmed by RT-PCR on nasopharyngeal specimen. Patients with no laboratory confirmed COVID-19 diagnosis, along with those suffering from mild to moderate disease, those who received ambulatory care or in-hospital care in a conventional medical unit and those who were secondarily admitted to the ICU were all excluded from the study. Patients who were subject, during ED management, to limitation of therapeutic effort (including efforts of withdrawing or withholding life-sustaining therapy) were also excluded.

Authors first postulated in early 2020 about the presence of two primary clinical phenotypes in critical COVID-19 [10-11]. Phenotype I corresponds to patients with silent hypoxemia, presenting no signs of acute respiratory failure (ARF), and Phenotype II corresponds to symptomatic patients with both signs of hypoxemia (cyanosis, impaired consciousness, blood oxygen saturation below 90%) and ARF (respiratory rate above 30 cycle/min or below 15 cycle/min, signs of hypercapnia, diaphoresis, use of accessory respiratory muscles such as sternocleidomastoid contraction, intercostal retraction or paradoxical motion of the abdomen).

2.3. Data collection

Electronic medical records were retrospectively studied then queried for demographical, clinical and biochemical data, which were standardized in a report file. We recorded primary epidemiological factors such as age and sex, along with essential comorbidities such as obesity, (body weight mass over 30 kg/m²), history of cardiovascular or respiratory disease, diabetes, pre-existing renal failure, and any history of malignancy or immunodeficiency. Different aspects of ED management were documented such as clinical parameters and the call for early organ support strategies, including endotracheal intubation. Laboratory results such as arterial blood gas, creatinine, C-reactive protein were also collected. Radiological findings were documented, mainly reporting on the extension of lesions. The

severity of illness was determined using the simplified acute physiology score (SAPS II) [20]. Arterial oxygen partial pressure to fractional inspired oxygen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) was measured within the first twenty-four hours of ICU admission, and ARDS was classified according to the Berlin definition [21]. Ventilation strategies in the ICU were documented, reporting on the call for emergency endotracheal intubation, the use of prone position and the duration of mechanical ventilation. Different ICU organ support strategies were also documented, including the use of extracorporeal membrane oxygenation, renal replacement therapy, vasopressor drug support and continuous muscle blockers. Additionally, the occurrence of secondary complications such as thromboembolic events was reported. At last, after comparing the two clinical phenotypes, we studied mortality and length of stay in the ICU and in-hospital. Survival follow-up was obtained for the entire study population, which allowed us to generate a survival curve, visualizing mortality over 120 days.

2.4. Statistical analysis

Our analysis included both a descriptive and an analytical section. We performed a descriptive statistical analysis of the quantitative variables by giving frequencies and percentages for categorical variables. Analysis of the continuous variables was performed by giving the median along with the first and third quartiles and means along with its standard deviations. Two-group comparisons of continuous covariates were performed by Mann-Whitney-U test. Comparisons between categorical variables were made using Chi-squared test or Fisher's exact test in case of expected values in any of the cells of a contingency table were below 5. A multivariate logistic model was, then, performed with the statistically significant and clinically relevant covariates. For survival analysis, time-to-event curves were computed with the use of the Kaplan-Meier method and were compared using log-rank tests. Analyses were performed with R 4.0.2 software in its most up-to-date version, as well as with all the software packages required to carry out this statistical investigation. The p values were 2-sided, and statistical significance was set at $p < 0.05$.

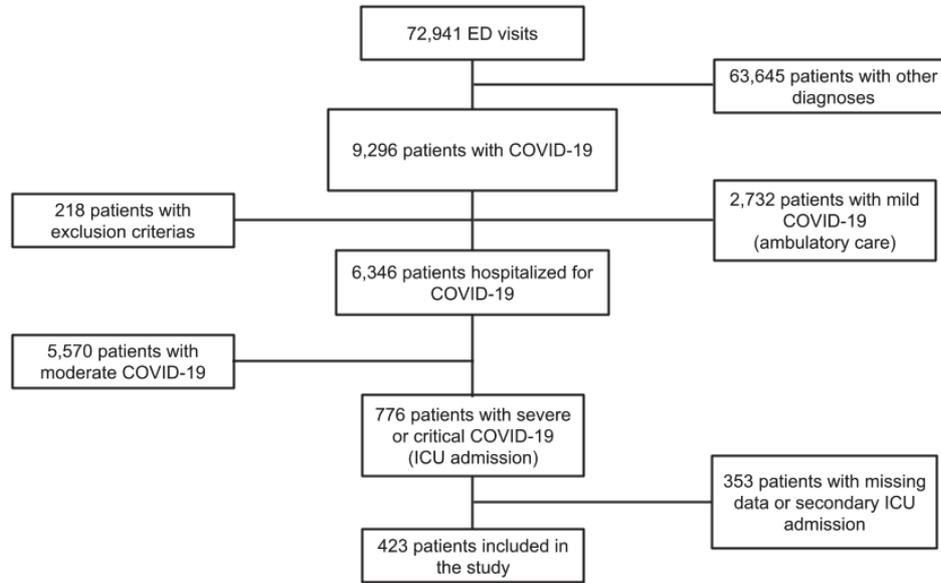
3. Results

3.1. *Study population*

Between March 1st and April 30th, 2020, the ED of all nine participating hospitals witnessed a total of 72,941 patient visits, out of whom 9,296 (12.7%) were diagnosed with COVID-19. The ICU received and managed 776 of these patients. Conclusively, after excluding patients with missing data and those secondarily admitted to the ICU, a total of 423 patients were included in this study (Figure 1).

3.2. *Demographics, clinical characteristics and management*

The median age of our cohort was 66 years (58-72 years), and most patients were male (73.5%, CI 95%: 69-77.7%). When admitted to the ED, most patients presented with critically altered clinical respiratory parameters. Subsequently, median respiratory rate was 30 cycle/min (24-35 cycle/min), and median blood oxygen saturation was 90% (84-94%). Over half of the study population showed typical clinical signs of respiratory failure (56% Phenotype II, CI 95%: 51.1-60.8%) while the remaining 44% (Phenotype I, CI 95%: 39.2-48.9%) showed none. In regards of laboratory findings, arterial blood gas revealed median oxygen tension of 67mmHg (55-81mmHg) and median carbon dioxide tension of 34mmHg (30-38mmHg). Most patients (85.3%, CI 95%: 75.8-95%) were intubated within the first twenty hours of management, around 53.3% of which happened in the ICU compared to 46.7% in the ED. According to the Berlin definition, most of the study population (91%, CI 95%: 87.7-93.5%) satisfied ARDS criteria within the first twenty-four hours of ICU stay. Overall, mechanical ventilation lasted for a median of 14 days (7-24 days). In regards of organ support strategies in the ICU, most patients were treated with prone ventilation (62.5%, CI 95%: 57.6-67.1%), continuous muscle blockers and vasopressor drugs (77.4% and 78.2% respectively). Secondary complications such as thromboembolic events were reported in 16.2% (CI 95%: 12.8-20%) of cases. Lastly, hospital stay lasted for a median 26 days (13-43 days) in total, including 17 days (8-30 days) in the ICU. Overall patient characteristics are summarized in Table 1.

Figure 1. Flowchart of the study.

Abbreviations: ED= Emergency Department, ICU= intensive care unit, COVID-19= Coronavirus disease 2019.

Table 1. Demographics, clinical characteristics and management according to survival status.

Demographics	All patients n=423	Survivors n=311	Non- survivors n=112	p value
Age (years)	66 [58-72]	64.0 [56-71]	69 [64-74.3]	<0.001*
Male	311 (73.5)	222 (71.4)	89 (79.5)	0.096
Comorbidities				
Hypertension	235 (55.6)	164 (52.7)	71 (63.4)	0.052
BMI > 30 (kg/m ²)	174 (42.1)	131 (43.0)	43 (39.8)	0.571
Cardiovascular diseases	135 (31.9)	89 (28.6)	46 (41.1)	0.015*
Diabetes mellitus	118 (27.9)	82 (26.4)	36 (32.1)	0.243
Pre-existing renal failure	69 (16.5)	45 (14.6)	24 (22.0)	0.071
Malignancies or ID	52 (12.3)	35 (11.3)	17 (15.2)	0.278
Respiratory diseases	95 (22.5)	69 (22.2)	26 (23.2)	0.823
ED management				
Respiratory rate (/min)	30 [24-35]	29 [24-35]	30 [24.5-35.5]	0.218
First O ₂ saturation (%)	90 [84-94]	91 [85-95]	88 [82-93]	0.005*
O ₂ requirement (L/min)	15 [6-15]	15 [6-15]	15 [9-15]	0.085
Heart rate (/min)	93 [82-107]	93 [83-106.3]	94 [79- 107]	0.845
Systolic BP (mmHg)	130 [115-142]	130 [115.8-142]	129 [113-145]	0.364
Glasgow score scale	15 [15-15]	15 [15-15]	15 [15-15]	0.213
Temperature (°C)	37.8 [37-38.6]	37.8 [37-38.6]	37.9 [36.9-38.5]	0.719
Duration since onset sympt (days)	7 [5-10]	7 [5-10]	7.0 [4-8]	0.007*
Intubation in the ED	159 (37.6)	103 (33.1)	56 (50.0)	0.002*

Phenotype I	186 (44.0)	151 (48.6)	35 (31.3)	0.002*
Phenotype II	237 (56.0)	160 (51.4)	77 (68.7)	0.002*
Laboratory findings				
Creatinine (μmol/L)	84 [67-105]	80 [66-101.9]	93.0 [72-119]	0.001*
Lymphocytes (/μL)	780 [580-1110]	790 [600-1127.5]	725 [500-1063]	0.144
CRP (mg/L)	148.2 [83- 223]	147.2 [85.4-222.3]	153 [79- 223]	0.766
pH	7.46 [7.42-7.49]	7.46 [7.42-7.49]	7.46 [7.41-7.49]	0.456
PaO ₂ (mmHg)	67 [55-81]	68 [58-82]	63 [53-78]	0.037*
PaCO ₂ (mmHg)	34 [30-38]	34 [30-38]	33 [28-37]	0.116
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23.5 [21.4-25.9]	23.8 [22.0-26.0]	23.0 [19.8-25.0]	0.009
Lactate (mmol/L)	1.4 [1.1-2]	1.4 [1-1.9]	1.6 [1.2-2.4]	0.002*
Radiological findings				
Typical CT-scan	223 (53.5)	170 (55.6)	53 (47.8)	0.158
Extension > 50%	140 (45.9)	107 (46.1)	33 (45.2)	0.891
ICU management				
SAPS II	42 [32-54]	40 [30.5-51]	47 [39-58]	<0.001*
ARDS	372 (91.0)	268 (89.0)	104 (96.3)	0.024*
200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	35 (8.6)	31 (10.3)	4 (3.7)	1.000
100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	180 (44.0)	148 (49.2)	32 (29.6)	0.466
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100	157 (38.4)	89 (29.6)	68 (63.0)	<0.001*
Mechanical ventilation (days)	14 [7-24]	15 [8-25]	12 [5-19.5]	0.014*
Prone position	263 (62.5)	183 (59.2)	80 (71.4)	0.022*
Continuous muscle blockers	295 (77.4)	210 (75.3)	85 (83.3)	0.095
Tracheotomy	76 (23.3)	64 (27.1)	12 (13.3)	0.008*
Catecholamines	326 (78.2)	230 (75.2)	96 (86.5)	0.013*
ECMO	16 (3.8)	11 (3.5)	5 (4.5)	0.847
Renal replacement therapy	59 (14.0)	31 (10.0)	28 (25.0)	<0.001*
Thromboembolic events	68 (16.2)	46 (14.8)	22 (19.8)	0.221
Outcome				
ICU LOS (days)	17 [8-30]	19 [10-31]	13 [6-24]	<0.001*
In-hospital LOS (days)	26 [13-43]	30.0 [19-48]	13.5 [6-24.3]	<0.001*

Data are all expressed as median [Q1-Q3], mean ± SD or n/N (%) where n is the total number of patients with available data. * p < 0.05.

Phenotype I is a clinical phenotype corresponding to patients with silent hypoxemia, without signs of ARF. Phenotype II is a clinical phenotype corresponding to patients with both hypoxemia and clinical signs of ARF.

Abbreviations: ARDS= acute respiratory distress syndrome, ARF= acute respiratory failure, BMI= body mass index, CT= computed tomography, CRP= C-reactive protein, ECMO= extracorporeal membrane oxygenation, ID= immunodeficiency, ICU= intensive care unit, L= liter, sympt= symptom, LOS= length of stay, O₂= oxygen, min= minute, SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II.

3.3. *Survival status*

A total of 423 critical to severe COVID-19 patients were included in our study, out of whom a quarter (26.5%, CI 95%: 22.3-31.0%) did not survive hospital stay. When comparing survivors and non survivors, survivors were significantly younger (64 years vs 69 years, $p < 0.001$). Non-survivors presented more clinical signs of respiratory distress ($p = 0.002$). Initially, during ED management, the latter presented profound hypoxia with lower blood oxygen saturation level (88% vs 91% for survivors, $p = 0.005$) and hypoxemia (63mmHg vs 68mmHg, $p = 0.037$), corresponding to Phenotype II patients, as opposed to survivors who corresponded further to a silent hypoxemia phenotype. Other clinical and biochemical, along with radiological findings did not differ according to survival status. Non-survivors presented more significantly in a state of ARDS with a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$ (96.3% vs 89%, $p = 0.024$). Subsequently, in the non-survivor subgroup, vasopressor support was increased ($p = 0.013$) and endotracheal intubation was performed mostly in the ED ($p = 0.002$). In the ICU, prone ventilation was further used on non-survivors compared to survivors ($p = 0.022$). Consequently, survivors were subjected to a more prolonged duration of both mechanical ventilation ($p = 0.0014$), ICU stay ($p < 0.001$), and hospital stay ($p < 0.001$). Overall survival findings are summarized in Table 1.

3.4. *Phenotype I versus Phenotype II: characteristics and management*

In total, over half of patients presented in a state of profound and symptomatic hypoxemia with clinical signs of ARF (56.1%), whereas the rest presented in a state of silent hypoxemia (43.9%). Regarding demographical findings, no significant difference was found in the two subgroups. However, the population demonstrated some significant differences regarding comorbidities, patients presenting silent hypoxemia also presented significantly less history of cardiovascular diseases ($p = 0.029$), malignancies and immunodeficiency ($p = 0.041$). Clinically, compared to silent hypoxemia, patients displaying symptomatic hypoxemia with clinical signs of ARF presented with significantly lower blood oxygen saturation (89% vs 91%, $p < 0.001$), higher respiratory rate (30/min versus 26/min, $p < 0.001$) and higher oxygen requirement (15L/min versus 12L/min, $p < 0.001$). Arterial blood gas analysis revealed a comparable hypoxemia/hypocapnia syndrome in both phenotypes I and

II. Partial pressure of oxygen and carbon dioxide leveled at 67mmHg and 34mmHg respectively for both clinical phenotypes, yet pH was significantly lower in phenotype II patients ($p < 0.001$). Those patients also presented more extended pulmonary lesions on chest CT scan (95% vs 45%, $p < 0.001$). Subsequently, patients with Phenotype II were managed with early lung protective ventilation strategies where patients were primarily intubated initially in the ED (46% vs 26.9%, $p < 0.001$). Whereas patients with silent hypoxemia were, for the majority, intubated secondarily in the ICU (56.5% vs 35.9%, $p < 0.001$). No significant difference was found regarding the severity of ARDS between the two subgroups within the first 24 hours of management. The use of organ support strategies in the ICU did not significantly differ between both phenotypes, as was the duration of mechanical ventilation and ICU stay. Overall phenotype findings are summarized in Table 2.

Table 2. Demographics, clinical characteristics and management according to clinical phenotype.

Demographics	PHENOTYPE I n=186	PHENOTYPE II n=237	p value
Age (years)	65 [57-71.8]	66 [59-72]	0.375
Male	134 (72.0)	177 (74.7)	0.541
Comorbidities n (%)			
Hypertension	95 (51.1)	140 (59.1)	0.100
BMI > 30 (kg/m ²)	71 (38.6)	103 (45.0)	0.191
Cardiovascular diseases	49 (26.3)	86 (36.3)	0.029*
Diabetes mellitus	47 (25.3)	71 (30.0)	0.286
Pre-existing renal failure	28 (15.1)	41 (17.6)	0.501
Malignancies or ID	16 (8.6)	36 (15.2)	0.041*
Respiratory diseases	42 (22.6)	53 (22.4)	0.958
ED management			
Respiratory rate (/min)	26 [21-30]	30.0 [26-37]	<0.001*
First O ₂ saturation (%)	91.2 [87-95]	89 [82-93]	<0.001*
O ₂ requirement (L/min)	12 [4-15]	15 [9-15]	<0.001*
Heart rate (/min)	93 [83-107]	94.5 [81-106.8]	0.788
Systolic BP (mmHg)	129 [116-140]	130 [114-144]	0.993
Glasgow score scale	15 [15-15]	15 [15-15]	0.448
Temperature (°C)	37.9 [37.1-38.6]	37.8 [37-38.6]	0.612
Shock	7 (3.8)	30 (12.7)	0.001*
Confusion	6 (3.2)	3 (1.3)	0.296
Duration since onset symptom (days)	7 [5-10]	7 [4-10]	0.822
Intubation in the ED	50 (26.9)	109 (46.0)	<0.001*

Laboratory findings			
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	84 [67-105]	84 [67-105]	0.966
CRP (mg/L)	133.8 [78.7-224.8]	154.4 [92.7-221.5]	0.393
Lymphocytes ($/\mu\text{L}$)	851.4 \pm 434.8	1029.5 \pm 840.0	0.006*
pH	7.47 [7.44-7.50]	7.46 [7.41-7.49]	<0.001*
PaO ₂ (mmHg)	67 [56-81]	67 [55-80]	0.648
PaCO ₂ (mmHg)	34 [30-37]	34 [30-39]	0.481
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	24 [22-26]	23 [20.9-25.4]	0.013*
Lactate (mmol/L)	1.3 [1.0-1.9]	1.5 [1.1-2.1]	0.071
Radiological findings			
Typical CT-scan	101 (54.9)	122 (52.4)	0.607
Extension >50%	45 (34.6)	95 (54.3)	<0.001*
ICU management			
SAPS II	41 [32-53]	42 [32-55]	0.422
Intubation in the ICU	105 (56.5)	87 (36.9)	<0.001*
ARDS	161 (90.5)	211 (91.3)	0.755
200 < PaO ₂ /FiO ₂ \leq 300	17 (9.6)	18 (7.8)	1.000
100 < PaO ₂ /FiO ₂ \leq 200	72 (40.5)	108 (46.8)	0.583
PaO ₂ /FiO ₂ \leq 100	72 (40.5)	85 (36.8)	1.000
Mechanical ventilation (days)	14 [8-22]	13 [6-25]	0.750
Prone position	118 (63.8)	145 (61.4)	0.622
Continuous muscle blockers	117 (74.5)	178 (79.5)	0.256
Tracheotomy	29 (20.3)	47 (25.7)	0.252
Catecholamines	144 (78.3)	182 (78.1)	0.971
Renal replacement therapy	27 (14.5)	32 (13.5)	0.765
ECMO	5 (2.7)	11 (4.6)	0.296
Thromboembolic events	27 (14.5)	41 (17.5)	0.417
Bacterial coinfection	114 (61.3)	125 (52.7)	0.078
Outcome			
ICU LOS (days)	17.5 [9.0-29.8]	17.0 [7.0-30.0]	0.829
In-hospital LOS (days)	26.5 [16.0-42.5]	25.0 [12.0-43.0]	0.267
ICU mortality	35 (18.8)	69 (29.2)	0.014*
In-hospital mortality	35 (18.8)	77 (32.5)	0.002*

Data are all expressed as median [Q1-Q3], mean \pm SD or n/N (%) where n is the total number of patients with available data. * p <0.05.

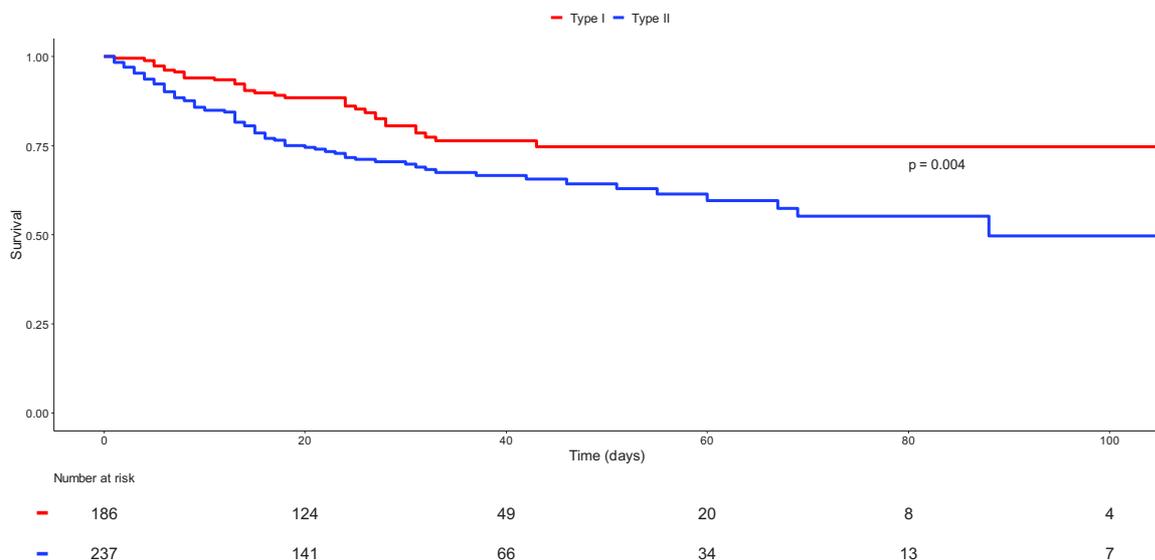
Phenotype I is a clinical phenotype corresponding to patients with silent hypoxemia, without signs of ARF. Phenotype II is a clinical phenotype corresponding to patients with both hypoxemia and signs of ARF.

Abbreviations: ARDS= acute respiratory distress syndrome, ARF= acute respiratory failure, BMI= body mass index, CT= computed tomography, CRP= C-reactive protein, ECMO= extracorporeal membrane oxygenation, ID= immunodeficiency, ICU= intensive care unit, L= liter, sympt= symptom, LOS= length of stay, O₂ = oxygen, min= minute, SAPS II= Simplified Acute Physiology Score II.

3.5. Phenotype I versus Phenotype II: survival status

The initial univariate analysis revealed higher ICU mortality (29.2% versus 18.8%, $p < 0.014$) and in-hospital mortality (32.5% versus 18.8%, $p < 0.002$) in patients presenting clinical respiratory distress along with profound hypoxemia and ARF, compared to those presenting silent hypoxemia. A survival curve was generated for these two subgroups, allowing visualization and comparison of survival over 120 days (Figure 2, log-rank $p = 0.004$). Survival at 60 days was lower for patients in clinical respiratory distress hypoxemia compared to those with phenotype I, with a survival rate around 59% and 75% respectively. At 120 days, survival rate was similarly leveled at 75% for silent hypoxemia patients, yet it decreases to around 40% for phenotype II. However, when comparing the mortality rates of both phenotypes, multivariate analysis revealed no significant difference both in-ICU mortality (aOR=2.385, CI 95%: 0.715-7.950, $p = 0.157$) and in-hospital mortality (aOR=3.079, CI 95%: 0.932-10.171, $p = 0.065$). An excess mortality might be further associated with phenotype II patients. Survival findings are summarized in Figure 2 and Table 3.

Figure 2. Survival status according to clinical phenotype.



Kaplan-Meier curves displaying the survival probability of patients with silent hypoxemia (Phenotype I in red) and those with hypoxemia with clinical signs of acute respiratory failure (Phenotype II in blue). Log-rank $p = 0.04$.

3.6. Phenotype I versus Phenotype II: multivariate analysis

When comparing adjusted values, multivariate analysis of both clinical phenotypes demonstrated that nearly all demographical characteristics and comorbidities were similar in the two subgroups, with no significant difference. In regards of ED management, the two phenotypes presented comparable clinical parameters, except for respiratory rate (aOR = 1.102, CI 95%: 1.043-1.166, p=0.001) which was evidently significantly associated with phenotype II. In regards of imaging, our results displayed pulmonary lesion extension over 50% on chest-CT scan (aOR=3.017, CI 95%: 1.270-7.166, p=0.012) as more associated with phenotype II patients. Yet, the typical COVID-19 aspect of the lesions (aOR=0.331, CI 95%: 0.128-0.857, p=0.023) was more associated with silent hypoxemia patients. In regards of patient management in the ED, endotracheal intubation (aOR=3.844, CI 95%: 1.199-12.319, p=0.023) was further performed when patients presented signs of ARF. Adversely, when comparing duration of mechanical ventilation, different ICU organ support strategies, mortality and length of stay (in the ICU and in-hospital), no significant differences were found between the two subgroups. Overall multivariate analysis findings are summarized in Table 3

Table 3. Multivariate analysis of the factors associated with clinical phenotype differences.

Demographics	aOR	95%CI	p value
Age (years)	1.001	[0.966-1.036]	0.975
Male	0.619	[0.251-1.528]	0.298
Comorbidities			
Hypertension	1.876	[0.776-4.537]	0.162
Cardiovascular diseases	2.302	[0.856-6.189]	0.098
Diabetes	0.400	[0.148-1.083]	0.071
Pre-existing renal failure	0.670	[0.298-1.504]	0.332
Malignancies or ID	0.979	[0.322-2.977]	0.970
Respiratory diseases	0.955	[0.353-2.585]	0.928
ED management			
Respiratory rate (/min)	1.102	[1.043-1.166]	0.001*
Glasgow score scale	1.531	[0.918-2.555]	0.103
First O ₂ saturation (%)	0.963	[0.913-1.017]	0.175
O ₂ requirement (L/min)	0.979	[0.900-1.066]	0.632
Heart rate (/min)	1.007	[0.981-1.035]	0.591
Systolic BP (mmHg)	1.006	[0.987-1.024]	0.549
Temperature (°C)	1.521	[1.011-2.288]	0.044*

Shock	4.030	[0.750-21.650]	0.104
Confusion	0.128	[0.008-2.018]	0.144
Duration since onset symptom (days)	0.929	[0.830-1.040]	0.199
Intubation in the ED	3.844	[1.199-12.319]	0.023*
Laboratory findings			
Creatinine (>100 µmol/L)	0.325	[0.105-1.008]	0.052
CRP (>100 mg/l)	0.792	[0.323-1.939]	0.609
Lymphocytes (1000/µL)	1.845	[0.799-4.261]	0.151
Lactate (mmol/l)	0.663	[0.384-1.146]	0.141
pH	0.171	[0.000-86.023]	0.578
pO ₂ (mmHg)	1.016	[1.002-1.031]	0.031*
pCO ₂ (mmHg)	1.027	[0.950-1.110]	0.501
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	0.857	[0.738-0.995]	0.043*
Radiological findings			
Typical CT-scan	0.331	[0.128-0.857]	0.023*
Extension >50%	3.017	[1.270-7.166]	0.012*
ICU management			
SAPS II	0.990	[0.961-1.019]	0.492
ARDS			
200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	1.748	[0.354-8.624]	0.493
100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	1.556	[0.457-5.303]	0.479
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100	0.518	[0.123-2.172]	0.368
Mechanical ventilation (days)	1.027	[0.976-1.081]	0.306
Prone position	0.527	[0.211-1.312]	0.169
Renal replacement therapy	1.835	[0.462-7.289]	0.388
ECMO	3.852	[0.516-28.747]	0.188
Thromboembolic events	0.940	[0.321-2.756]	0.911
Outcome			
ICU LOS (days)	0.978	[0.928-1.031]	0.405
In-hospital LOS (days)	1.019	[0.981-1.057]	0.330
ICU mortality (days)	2.385	[0.715-7.950]	0.157
In-hospital mortality (days)	3.079	[0.932-10.171]	0.065

* p < 0.05.

Phenotype I is a clinical phenotype corresponding to patients with silent hypoxemia (no signs of ARF). Phenotype II is a clinical phenotype corresponding to patients with both hypoxemia and clinical signs of ARF. Abbreviations: aOR= adjusted odd ratio, ARDS= acute respiratory distress syndrome, ARF= acute respiratory failure, CT= computed tomography, CRP= C-reactive protein, ECMO= extracorporeal membrane oxygenation, ID= immunodeficiency, ICU= intensive care unit, L= liter, LOS = length of stay, O₂ = oxygen, min= minute, SAPS II= Simplified Acute Physiology Score II

4. Discussion

4.1. *Two clinical phenotypes in critical COVID-19*

During the COVID-19 pandemic, a prevalent feature of the disease astounded physicians and gained extensive coverage. Our findings appear straight forward and consistent with literature. Some patients were reported, in the ED, with an atypical clinical presentation progressing towards a form ARDS termed CARDS, characterized by severe hypoxemia, however with near-normal respiratory mechanics and high lung gas volume, high lung compliance and minimal alveolar recruitability despite low $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [29,11]. Other patients were reported with a clinical presentation progressing towards a more typical form of ARDS, characterized by severe hypoxemia and critically altered respiratory mechanics with low lung gas volume with intrapulmonary shunt, high lung weight, high alveolar recruitability and minimal compliance [11,30]. *In fine*, the 423 critical COVID-19 patients studied in our cohort were all hypoxemic and were stratified according to the aforementioned clinical phenotypes: over half of them presented in Phenotype II, whereas the rest presented in Phenotype I, despite profound hypoxemia and low $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio.

At that time, the initially presumed, novel presentation created serious distraction regarding major decisions such as patient triage and timely treatment, especially timing of intubation, an added challenge to healthcare systems facing crisis times. A reflection of peak phase of the COVID-19 pandemic, our work exhibits the role of initial clinical presentation and its assessment in disease progression. It is of interest in order to better understand the trajectory of this disease and its outcomes (intubation, mortality) in critically ill patients. This understanding might help clinicians avoid any delay in the assessment of COVID-19 progression, take timely treatment decision, especially on a ventilatory level, and accurately triage, determining correct patient orientation and level of care.

This heterogeneity of COVID-19 presentation during the first waves of the pandemic, ranging from silent hypoxemia to severe signs of acute respiratory failure, might be time-related, an evolution of pathophysiologic changes in different stages of the disease [18]. In our multivariate analysis, an independent predictor of hypoxemia with clinical signs or respiratory failure was the respiratory rate. Elevated respiratory rates and increased lung mechanics in Phenotype II patients compared to the silent hypoxemia, despite the same PaCO₂ (median 34 mmHg), is a potential sign of increased pulmonary dead space, corresponding to a transition to severe outcome with a tendency for decreased survival in Phenotype II. Therefore, silent to symptomatic hypoxemia in COVID-19 patients is more associated to a continuum of the disease rather than two distinct phenotypes, where an increase in respiratory mechanics and the appearance of clinical signs of respiratory distress might indicate a turning point in disease evolution and require rapid escalation of ventilation support.

4.2. *In the times of pandemic crisis*

The COVID-19 pandemic drowned medical systems worldwide under endless streams of pressure and challenges. Emergency and critical care systems were overwhelmed by surges of critically ill, deteriorating patients in need of adequate triage and intensive care. However, resources were inadequate, forcing hospitals to undergo a structural reorganization to accommodate for crisis times [22-23]. In uncharted medical territory, the shortage of reserves during the peak stages of the pandemic created vital dilemmas about ideal rationing and timely treatment. Healthcare systems were forced to develop mass triage strategies and crisis standards of care plans for allocation of resources [24]. In the times of pandemic crisis, decisions regarding patient triage were further clouded by this peculiar feature of COVID-19 prevalent in our cohort: silent and symptomatic hypoxemia.

At the time, patients were mainly managed following current guidelines, there was no alternative to prolonged mechanical ventilation and treatment relied on typical ARDS therapeutic

strategies as potential clinical benefits of a combined therapy using noninvasive ventilation were not yet validated due to the potential aerosolization of, then emerging and unknown, viral particles [25]. As elaborated in our analysis, when comparing different ED and ICU organ support strategies no significant differences were found between the two subgroups other than timing of endotracheal intubation which was further performed, earlier, in the ED for Phenotype II. At that time, patient triage, timely treatment, timing of intubation and ICU admission remained matter of debate in patients depending on their severity [13,26]. Yet, delaying timely treatment was associated with a poorer prognosis and increased mortality, partly because of delaying proper and timely treatment inflamed lungs in hypoxemic patients with vigorous spontaneous respiratory effort promotes self-inflicted lung injury [27]. In parallel, high demand on critical and emergency services also increased mortality for patients with critical COVID-19 both in early and later pandemic times [28].

4.3. *Beyond silent hypoxemia*

Authors found that the dissociation between the profound level of hypoxemia and the lack of clinical signs of respiratory distress was first associated to an imbalance of the processes inducing hypoxemia at the beginning of the disease and the initially preserved the lung mechanics with no increased airway resistance or dead space ventilation, hence not stimulating respiratory centers [31]. Yet, the mechanisms underlying oxygenation impairment in COVID-19 seem to, primarily, be the result of a mismatch between lung ventilation and perfusion ratio on which depends the adequacy of gas exchange [8,11]. Gas exchange impairments of severe COVID-19 patients are attributable to substantial endothelial damage, shunt due to gasless tissue as in all-cause ARDS, and a pathological lung hyperperfusion caused by thrombosis of diseased poorly ventilated lung region [6,7,32]. Consequently, mechanism leads to silent hypoxemia, progressing later towards symptomatic manifestation [32].

Another mechanism behind this clinical presentation is due to the idiosyncratic action of SARS-CoV-2 on receptors involved in chemosensitivity to oxygen [8,32]. Respiratory response to a decrease in oxygen blood tension is quantified by the hypoxic ventilatory response, a fundamental physiological response to hypoxia, aligning with physiology regardless of the cause of hypoxemia and largely mediated by the carotid chemoreceptors and regulated based on $p\text{CO}_2$ [11-17]. Hypocapnia induces respiratory alkalosis increasing arterial oxygen saturation [16-17]. Hypoxemia also stimulates carotid bodies chemoreceptors increasing respiratory drive, in contrast to the depressant effect of acute hypercapnia on central respiratory drive [16-17]. This is modeled by *Ottestad et al.* [16] in aviation medicine and hypobaric chambers experiments revealing that hypocapnic hypoxia is not usually accompanied by air hunger, all due to hypoxemia/hypocapnia syndrome resulting in silent hypoxemia [16]. In parallel, the lack of respiratory distress is partly accounted for by hypoxic ventilatory decline mediated by rapidly changing inhibitory responses to hypoxemia [17]. Other mechanisms such as central nervous system viral invasion has been put forward to explain silent hypoxemia, although scientific evidence is lacking [15]. Nevertheless, as discussed, according to the physiological hypoxic ventilatory response, the absence of respiratory distress despite severe hypoxemia is not specifically linked to COVID-19, but to other lung diseases as well [17]. However, silent hypoxemia phenomenon, which is recorded in nearly 10% of patients with non-COVID-19 related ARDS seems to be more prevalent in CARDS [33].

4.4. Limitations

This study has several limitations, first its retrospective nature, as it was difficult to build a prospective cohort in the peak phase of the outbreak. Second, the collected data could not be exhaustively detailed owing to crisis circumstances. Third, the size our population is relatively small. Consequently, our results might lack statistical power. We are aware of the limitations of a study based on the role of silent hypoxemia in critical patients where a lot of exhaustive data about ventilation parameter may be lacking. Now, two years after its onset, seemingly due to all the

novel virus variants, silent hypoxemia appears be less prevalent today than it was when the virus first emerged, and different stages of the disease are now faced differently, especially in their severe to critical forms. High-flow nasal oxygen and noninvasive ventilation along with awake prone position and careful monitoring are widely used nowadays to delay and avoid prolonged mechanical ventilation in COVID-19 patients. Regardless of the limitations, our first line clinical observations are clear: our research brings awareness to these phenotypes, along with knowledge of the events unfolded during the first stages of the COVID-19 pandemic. This may assist clinicians and shed light in making ICU admission decisions and hence better face the next health crisis when the system will be undoubtedly overflowing with surges of patients again.

5. Conclusion

Two clinical phenotypes were prevalent in critical COVID-19 in our cohort, since the first wave of the pandemic: silent hypoxemia and symptomatic hypoxemia. The dissociation between a profound level of hypoxemia and the lack, or presence, of clinical signs of respiratory distress, misleading clinicians, can be explained by various mechanisms, most of them physiological and unspecific to COVID-19. We found survival to be comparable in both phenotypes, with decreased survival in favor of patients with symptomatic hypoxemia. However, the spectrum of silent to symptomatic hypoxemia, rather than being two distinct clinical presentations, appears to be included in a continuum of disease progression which can brutally evolve into fatal acute respiratory failure. Hence patients in silent hypoxemia should be closely monitored as they can rapidly become critical.

Funding: None.

Ethics: This cohort study was approved by the local ethics committee of the University of Strasbourg, in France (reference CE: 2020-118). In agreement with the French legislation, the need for informed consent of patients whose data were entirely retrospectively studied was waived.

Data Availability Statement: All data generated or analysed as part of the study are included.

Conflicts of Interest: All authors declare no conflict of interest.

III. ARTICLE (*traduit, en français*)

Résumé

Introduction : Dès les premiers jours de la pandémie de COVID-19, un phénomène respiratoire a laissé perplexe les médecins de première ligne. Comprendre l'hypoxémie avec et sans signes cliniques d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) chez les COVID-19 critiques semble essentielle pour une prise en charge optimale de ces patients. Nous avons étudié l'hypoxémie silencieuse (phénotype I) comparée à l'hypoxémie symptomatique avec signes d'IRA (phénotype II) dans une population de patients atteints de COVID-19 grave aux urgences, en termes de caractéristiques cliniques, prise en charge, devenir et survie.

Méthodes : Cette étude multicentrique a été menée pendant la première vague de la pandémie de COVID-19, entre le 1^{er} mars et le 30 avril 2020. Les patients adultes qui se sont présentés aux urgences de neuf hôpitaux du Grand Est français pour une COVID-19 microbiologiquement confirmée, sévère ou grave, puis admis directement en médecine intensive-réanimation ont été rétrospectivement inclus.

Résultats : Au total, 423 patients critiques atteints de COVID-19 grave ont été inclus. Parmi eux, 56.1% présentaient une hypoxémie symptomatique avec des signes d'insuffisance respiratoire aiguë, tandis que 43.9% présentaient une hypoxémie silencieuse. Les patients présentant une hypoxémie et des signes d'insuffisance respiratoire aiguë étaient plus fréquemment intubés initialement aux urgences (46%, $p < 0.001$), alors que les patients présentant une hypoxémie silencieuse (56.5 %, $p < 0.001$) étaient intubés secondairement en réanimation. L'analyse univariée a révélé une mortalité en réanimation (29.2% contre 18.8 %, $p < 0.014$) et une mortalité intra-hospitalière (32.5 % contre 18.8 %, $p < 0.002$) plus élevées dans le phénotype II. Toutefois, l'analyse multivariée ne retrouvait pas de différence significative entre les deux phénotypes en ce qui concerne la mortalité et la durée du séjour en réanimation ou intra-hospitalière, avec une tendance de surmortalité pour le phénotype II. Par ailleurs, aucune différence significative n'est retrouvée en regard des données démographiques, des comorbidités, de la durée de ventilation mécanique et des stratégies de support d'organe en réanimation.

Conclusion : L'hypoxémie avec et sans signes cliniques d'IRA s'explique par divers mécanismes, la plupart physiologiques et non spécifiques à la COVID-19. La survie s'est finalement avérée assez comparable dans les deux phénotypes. Cependant, le spectre de l'hypoxémie silencieuse à l'hypoxémie symptomatique semble être inclus dans un continuum de progression de la maladie qui peut brutalement évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë fatale. Les patients en hypoxémie silencieuse doivent donc être étroitement surveillés car ils peuvent rapidement s'aggraver.

Mots-clés :

COVID-19, phénotypes, hypoxémie silencieuse, soins intensifs, syndrome de détresse respiratoire aiguë.

1. Introduction

En décembre 2019, un nouveau coronavirus, dit *severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2* (SARS-CoV-2), est identifié comme agent causal de la pandémie de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19), après son apparition à Wuhan, en Chine [1]. En juillet 2022, à l'échelle mondiale, la pandémie du COVID-19 cumule plus de 550 millions d'infection et plus de 6.3 millions de décès [2].

Le SARS-CoV-2 semble infecter les voies respiratoires de l'hôte en se liant principalement à l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2 (ACE2) pour l'entrée cellulaire. L'ACE est un récepteur largement distribué au niveau de divers tissus et cellules immunitaires, et corrélé à un éventail de symptômes et de dysfonctions d'organes lié au COVID-19 [3]. Une fois l'hôte infecté par le virus, la progression de la maladie résulte de l'interaction entre : les effets cytopathiques directs du SARS-CoV-2 [3], l'activation des médiateurs immunitaires [4], une dérégulation de la réponse immunitaire conduisant à un syndrome de libération de cytokines [5], une coagulopathie et un dysfonctionnement endothélial, dont une interaction entre l'immunité et la coagulation appelée immunothrombose [6-7]. Par conséquent, le SARS-CoV-2 peut générer des manifestations cliniques diverses, allant de l'infection asymptomatique jusqu'aux complications les plus critiques nécessitant une admission en réanimation. En effet, la plupart des patients positifs au SARS-CoV-2 sont asymptomatiques ou paucisymptomatiques, présentant des signes pseudo-grippaux. Certains développent des complications modérées, comme la pneumopathie virale hypoxémiante. Une minorité des patients présentent des complications graves comme le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [8-9]. Ces patients atteints de COVID-19 grave semblent avoir les critères classiques de SDRA, néanmoins avec une présentation particulière liée à la COVID-19 (CARDS) [8-9].

Dès le début de la pandémie de COVID-19, un phénomène respiratoire particulier a été observé, laissant perplexes les médecins de première ligne [10-11]. Certains patients atteints de COVID-19 grave présentent d'emblée une insuffisance respiratoire aiguë (IRA) associant une hypoxémie sévère à des signes cliniques de détresse respiratoire, et répondant aux critères standards du SDRA (Phénotype clinique II). D'autres patients présentent une hypoxémie sévère, mais sans aucun signe clinique de

détresse respiratoire (Phénotype clinique I). Malgré l'oxygène-réquerance, ces patients semblent asymptomatiques, calmes, coopérant et conversant [9]. Pour les cliniciens de première ligne, cette présentation atypique dissociant la sévérité de l'hypoxémie et la stabilité de la présentation clinique, a créé une sérieuse distraction concernant des décisions importantes concernant l'intubation endotrachéale, les stratégies de ventilation et l'orientation vers un service conventionnel versus une unité de soins intensifs ou de réanimation[13-14].

Deux ans après l'apparition du SARS-CoV-2, la littérature présente diverses théories, certaines spéculant et d'autres validant les mécanismes à l'origine de la dissociation entre l'hypoxémie sévère associée à l'absence, ou la présence, de signes cliniques d'IRA chez certains patients. Il pourrait s'agir d'une forme atypique de SDRA avec une présentation clinique résultant d'un déséquilibre des échanges gazeux pulmonaires dû à la modification des rapports de ventilation-perfusion [8,11]. Certaines hypothèses associent l'hypoxémie silencieuse au potentiel neuro-invasif du coronavirus [15]. D'autres auteurs exposent des notions de dysrégulation des chémorécepteurs, similaire à l'exposition l'hypoxie d'altitude, ainsi que divers autres mécanismes physiologiques de réponse et de déclin hypoxiques [16-17].

Au-delà des spéculations vis-à-vis des mécanismes sous-tendant ces deux phénotypes cliniques distincts, seules quelques études documentent les caractéristiques et le devenir de ces deux présentations de COVID-19 grave [18]. La bonne compréhension de l'hypoxémie avec ou sans signes cliniques de détresse respiratoire chez les patients gravement malades est essentielle pour une prise en charge adéquate et rapide. Par conséquent, dans une population de patients critiques atteints de COVID-19 au service des urgences, nous avons étudié les caractéristiques cliniques, la prise en charge et le devenir des patients présentant une hypoxémie silencieuse (phénotype I) par rapport à une hypoxémie symptomatique avec des signes cliniques d'IRA (phénotype II) ainsi que les facteurs associés à chaque présentation.

2. Méthodologie

2.1. Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, menée dans la région du Grand Est de la France, une zone fortement impactée par la pandémie de COVID-19 en Europe lors de la première vague. Cette étude multicentrique a été menée avec la participation de neuf hôpitaux : trois centres hospitaliers universitaires (CHRU de Strasbourg, CHRU de Nancy et CHU de Reims) et six centres hospitaliers généraux (Hôpital de Colmar, Hôpital de Haguenau, Hôpital de Mulhouse, Hôpital de Metz-Thionville, Hôpital Nord Franche-Comté et Hôpital de Verdun).

2.2. Population de l'étude

Entre le 1er mars et le 30 avril 2020, lors de la première vague de la pandémie de COVID-19, tous les patients adultes qui se sont présentés au service des urgences de ces neuf hôpitaux du Grand-Est français pour une infection à SARS-CoV-2 confirmée, avec complication sévère ou grave, puis directement admis en réanimation ont été inclus dans cette étude. En accord avec les recommandations actuelles et les définitions de l'OMS, la COVID-19 sévère a été défini par une fréquence respiratoire de 30 cycles/min ou plus et une saturation pulsée en oxygène de 90 à 93% ou moins. La COVID-19 grave a été définie par la survenue de complications telles qu'un SDRA [19]. Le diagnostic de l'infection à SARS-CoV-2 est confirmé par RT-PCR sur un prélèvement nasopharyngé. Les patients dont le diagnostic de COVID-19 n'a pas été biologiquement confirmé, ceux présentant une atteinte légère à modérée, ceux qui ont reçu des soins ambulatoires ou une hospitalisation dans une unité médicale conventionnelle ainsi que ceux qui ont été admis secondairement en réanimation ont tous été exclus de l'étude. Les patients qui ont fait l'objet, au cours de la prise en charge aux urgences, d'une limitation ou d'arrêt des soins ont également été exclus de l'étude.

Début 2020, des auteurs ont mis en évidence la présence de deux phénotypes cliniques dans la COVID-19 grave [10-11]. Le phénotype I correspond aux patients présentant une hypoxémie silencieuse, sans signe clinique d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA), et le phénotype II correspond

aux patients symptomatiques présentant à la fois des signes d'hypoxémie (cyanose, troubles de la conscience, saturation sanguine en oxygène inférieure à 90 %) et d'IRA (fréquence respiratoire supérieure à 30 cycles/min ou inférieure à 15 cycles/min, signes d'hypercapnie, diaphorèse, utilisation de muscles respiratoires accessoires tels que contraction sterno-cléido-mastoïdienne, rétraction intercostale ou mouvement paradoxal de l'abdomen).

2.3. Collection des données

Nous avons recueilli rétrospectivement les données démographiques, cliniques et biologiques des patients inclus dans l'étude via la relecture des dossiers médicaux puis nous avons standardisés les données dans un cahier d'observation. Nous avons enregistré les facteurs épidémiologiques primaires tels que l'âge et le sexe, ainsi que les comorbidités primaires telles que l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²), les antécédents de maladies cardiovasculaires ou respiratoires, le diabète de type 2, l'insuffisance rénale préexistante et tout antécédent de malignité ou d'immunodépression. Différents aspects de la gestion aux urgences ont été documentés, tels que les paramètres cliniques et l'appel à des stratégies précoces de support d'organes précoce, y compris l'intubation endotrachéale. La biologie a été également recueillie, y compris les gaz du sang artériel, la créatinine, la protéine C-réactive. Les résultats radiologiques ont été documentés, portant principalement sur l'extension des lésions pulmonaires. Le rapport entre pression artérielle et fractionné inspiré en oxygène ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) a été calculé dans les vingt-quatre premières heures de l'admission en réanimation, classifiant le SDRA selon la définition de Berlin [21]. Les stratégies de ventilation en réanimation ont été documentées, détaillant l'intubation trachéale, le recours au décubitus ventral et la durée de la ventilation mécanique. Différentes stratégies de support d'organes en réanimation ont également été documentées, notamment l'utilisation de l'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), l'épuration extrarénale, les vasopresseurs et la curarisation continue. La survenue de complications secondaires telles que des événements thromboemboliques a été relevée. Enfin, après avoir comparé les deux phénotypes cliniques, nous avons étudié la mortalité et la durée de séjour en réanimation et intra-hospitalière. Le suivi de la survie a été obtenu pour

l'ensemble de la population étudiée, ce qui nous a permis de générer une courbe de survie, visualisant la mortalité sur 120 jours.

2.4. Analyse statistique

Notre analyse comprend une partie descriptive et une partie analytique. Nous avons effectué une analyse statistique descriptive des variables quantitatives en donnant des fréquences et des pourcentages pour les variables catégorielles. L'analyse des variables continues a été effectuée en donnant la médiane, les premier et troisième quartiles et les moyennes ainsi que leurs écarts-types. Les comparaisons entre deux groupes de covariables continues ont été effectuées par le test de Mann-Whitney-U. Les comparaisons entre les variables catégorielles ont été effectuées à l'aide du test du Chi carré ou du test exact de Fisher dans le cas où les valeurs attendues dans l'une des cellules d'un tableau de contingence étaient inférieures à 5. Un modèle logistique multivarié a ensuite été réalisé avec les covariables statistiquement significatives et cliniquement pertinentes. Pour l'analyse de survie, les courbes de temps à l'événement ont été calculées à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier et ont été comparées à l'aide de tests Log-Rank. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel R 4.0.2 dans sa version la plus récente, ainsi qu'avec tous les logiciels nécessaires à la réalisation de cette enquête statistique. Les valeurs p étaient bilatérales et la signification statistique a été fixée à $p < 0.05$.

3. Résultats

3.1. Population d'étude

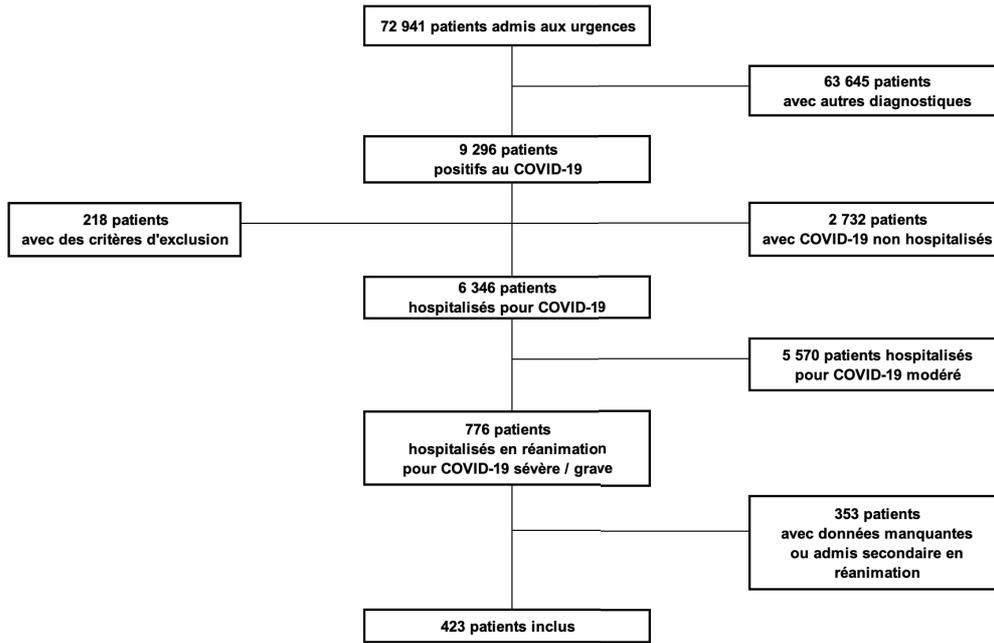
Entre le 1er mars et le 30 avril 2020, les services d'urgence des neuf centres de l'étude ont admis un total de 72 941 patients, dont 9 296 (12.7 %) diagnostiqués de COVID-19. Les services de réanimation des neuf centres ont pris en charge 776 de ces patients atteints de COVID-19 grave. In fine, après avoir exclu les patients dont les données étaient manquantes et ceux admis secondairement en réanimation, un total de 423 patients est inclus dans cette étude (figure 1).

3.2. Démographie, caractéristiques cliniques et prise en charge

L'âge médian de notre cohorte était de 66 ans (58-72 ans), et la plupart des patients étaient des hommes (73.5 %, IC 95 % : 69-77.7 %). Lors de leur admission aux urgences, la plupart des patients présentaient des paramètres respiratoires cliniques gravement altérés. La fréquence respiratoire médiane était de 30 cycles/min (24-35 cycles/min), et la saturation sanguine en oxygène médiane était de 90 % (84-94 %). Plus de la moitié de la population étudiée présentait des signes cliniques de détresse respiratoire aiguë (56 % de phénotype II, IC 95 % : 51.1-60.8 %), tandis que les 44 % restants (phénotype I, IC 95 % : 39.2-48.9 %) n'en présentaient aucun. En ce qui concerne les paramètres biologiques, les gaz du sang artériel ont révélé une pression artérielle d'oxygène médiane de 67 mmHg (55-81 mmHg) et une pression de dioxyde de carbone médiane de 34 mmHg (30-38 mmHg). La plupart des patients (85.3 %, IC 95 % : 75.8-95 %) ont été intubés dans les vingt premières heures de prise en charge, dont environ 53.3 % en réanimation contre 46.7 % aux urgences. Selon la définition de Berlin, la plupart de la population étudiée (91 %, IC 95 % : 87.7-93.5 %) répondait aux critères du SDRA dans les vingt-quatre premières heures de séjour en réanimation. Dans l'ensemble, la ventilation mécanique a duré pour une médiane de 14 jours (7-24 jours). En ce qui concerne les stratégies de support d'organes en réanimation, la plupart des patients ont été traités par décubitus ventral (62.5 %, IC 95 % : 57.6-67.1 %), par curarisation continue et par vasopresseurs (77.4 % et 78.2 % respectivement). Des complications secondaires telles que des événements thromboemboliques ont été rapportées dans 16.2% (IC 95% :

12.8-20%) des cas. Enfin, le séjour hospitalier médian est de 26 jours (13-43 jours) au total, dont 17 jours (8-30 jours) en réanimation. Les caractéristiques générales des patients sont résumées dans le Tableau 1.

Figure 1. Diagramme de flux



Abréviations : COVID-19= Coronavirus disease 2019

Table 1. Démographie, caractéristiques cliniques et prise en charge

Démographie	Patients n=423	Survivants n=311	Non-survivants n=112	valeur p
Age (années)	66 [58-72]	64.0 [56-71]	69 [64-74.3]	<0.001*
Homme	311 (73.5)	222 (71.4)	89 (79.5)	0.096
Comorbidités				
Hypertension	235 (55.6)	164 (52.7)	71 (63.4)	0.052
IMC > 30 (kg/m ²)	174 (42.1)	131 (43.0)	43 (39.8)	0.571
Atcd cardio-vasculaires	135 (31.9)	89 (28.6)	46 (41.1)	0.015*
Diabète de type 2	118 (27.9)	82 (26.4)	36 (32.1)	0.243
Insuffisance rénale chronique	69 (16.5)	45 (14.6)	24 (22.0)	0.071
Atcd néoplasiques ou d'ID	52 (12.3)	35 (11.3)	17 (15.2)	0.278
Atcd respiratoires	95 (22.5)	69 (22.2)	26 (23.2)	0.823
Gestion aux urgences				
Fréquence respiratoire (/min)	30 [24-35]	29 [24-35]	30 [24.5-35.5]	0.218
Première saturation en O ₂ (%)	90 [84-94]	91 [85-95]	88 [82-93]	0.005*
Besoin en O ₂ (L/min)	15 [6-15]	15 [6-15]	15 [9-15]	0.085
Fréquence cardiaque (/min)	93 [82-107]	93 [83-106.3]	94 [79- 107]	0.845
PAS (mmHg)	130 [115-142]	130 [115.8-142]	129 [113-145]	0.364
Score de Glasgow	15 [15-15]	15 [15-15]	15 [15-15]	0.213
Température (°C)	37.8 [37-38.6]	37.8 [37-38.6]	37.9 [36.9-38.5]	0.719
Durée depuis 1ers sympt (jours)	7 [5-10]	7 [5-10]	7.0 [4-8]	0.007*
Intubation aux urgences	159 (37.6)	103 (33.1)	56 (50.0)	0.002*
Phénotype I	186 (44.0)	151 (48.6)	35 (31.3)	0.002*
Phénotype II	237 (56.0)	160 (51.4)	77 (68.7)	0.002*
Biologie				
Créatinine (µmol/L)	84 [67-105]	80 [66-101.9]	93.0 [72-119]	0.001*
Lymphocytes (/µL)	780 [580-1110]	790 [600-1127.5]	725 [500-1063]	0.144
CRP (mg/L)	148.2 [83- 223]	147.2 [85.4-222.3]	153 [79- 223]	0.766
pH	7.46 [7.42-7.49]	7.46 [7.42-7.49]	7.46 [7.41-7.49]	0.456
PaO ₂ (mmHg)	67 [55-81]	68 [58-82]	63 [53-78]	0.037*
PaCO ₂ (mmHg)	34 [30-38]	34 [30-38]	33 [28-37]	0.116
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	23.5 [21.4-25.9]	23.8 [22.0-26.0]	23.0 [19.8-25.0]	0.009
Lactate (mmol/L)	1.4 [1.1-2]	1.4 [1-1.9]	1.6 [1.2-2.4]	0.002*
Imagerie				
Images typiques	223 (53.5)	170 (55.6)	53 (47.8)	0.158
Extension > 50%	140 (45.9)	107 (46.1)	33 (45.2)	0.891
Réanimation				
SAPS II	42 [32-54]	40 [30.5-51]	47 [39-58]	<0.001*
SDRA	372 (91.0)	268 (89.0)	104 (96.3)	0.024*
200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	35 (8.6)	31 (10.3)	4 (3.7)	1.000
100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	180 (44.0)	148 (49.2)	32 (29.6)	0.466
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100	157 (38.4)	89 (29.6)	68 (63.0)	<0.001*
Ventilation mécanique (jours)	14 [7-24]	15 [8-25]	12 [5-19.5]	0.014*

Décubitus ventral	263 (62.5)	183 (59.2)	80 (71.4)	0.022*
Curarisation	295 (77.4)	210 (75.3)	85 (83.3)	0.095
Trachéotomie	76 (23.3)	64 (27.1)	12 (13.3)	0.008*
Catécholamines	326 (78.2)	230 (75.2)	96 (86.5)	0.013*
ECMO	16 (3.8)	11 (3.5)	5 (4.5)	0.847
Épuration extra-rénale	59 (14.0)	31 (10.0)	28 (25.0)	<0.001*
Complication thromboembolique	68 (16.2)	46 (14.8)	22 (19.8)	0.221

Résultats

Durée de séjour	17 [8-30]	19 [10-31]	13 [6-24]	<0.001*
En réanimation (jours)				
Intra-hospitalier (jours)	26 [13-43]	30.0 [19-48]	13.5 [6-24.3]	<0.001*

Les données sont toutes exprimées en tant que médiane [Q1-Q3], moyenne \pm SD ou n/N (%) où *n* est le nombre total de patients. * $p < 0.05$

Le phénotype I est un phénotype clinique correspondant aux patients présentant une hypoxémie silencieuse, sans signes d'IRA. Le phénotype II est un phénotype clinique correspondant à des patients présentant à la fois une hypoxémie et des signes d'IRA.

Abréviations : Atcd= antécédents, IRA= insuffisance respiratoire aiguë, IMC= indice de masse corporelle, CRP= protéine C-réactive, ECMO= membrane d'oxygénation extracorporelle, ID= immunodéficience, L= litre, sympt= symptômes, min= minute, O2= oxygène, PAS= pression artérielle systolique, SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II, SDRA= syndrome de détresse respiratoire aiguë.

3.3. Survie

Au total, 423 patients atteints de COVID-19 grave ont été inclus dans notre étude, parmi lesquels un quart (26.5%, IC 95% : 22.3-31.0%) n'a pas survécu à l'hospitalisation. Après comparaison aux non-survivants, les survivants étaient significativement plus jeunes (64 ans vs 69 ans, $p < 0.001$). Les non-survivants présentaient plus de signes cliniques de détresse respiratoire aiguë ($p = 0.002$). Lors de la prise en charge aux urgences, ces derniers présentaient une hypoxie profonde avec une saturation en oxygène du sang plus faible (88% vs 91% pour les survivants, $p = 0.005$) et une hypoxémie plus sévère (63mmHg vs 68mmHg, $p = 0.037$), correspondant à des patients de phénotype II, contrairement aux survivants associés davantage à un phénotype clinique d'hypoxémie silencieuse. Les autres résultats cliniques, biologiques et radiologiques, ne différaient pas en fonction du statut de survie. Les non-survivants présentaient plus significativement plus de complications de type SDRA avec un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur à 300mmHg (96.3% vs 89%, $p = 0.024$). *De facto*, chez les non-survivants, l'utilisation de support vasopresseur était augmentée ($p = 0.013$) et l'intubation trachéale a été réalisée

principalement de façon précoce aux urgences ($p=0.002$). En réanimation, la ventilation en décubitus ventral était davantage utilisée chez les non-survivants par rapport aux survivants ($p=0.022$). Les survivants ont été sujet à une durée plus longue de ventilation mécanique ($p=0.0014$), de séjour en réanimation ($p<0.001$) et d'hospitalisation ($p<0.001$). Les résultats de l'analyse de survie globale sont résumés dans la Table 1.

3.4. Phénotype I versus Phénotype II : caractéristiques et prise en charge

Au total, plus de la moitié des patients présentaient un état d'hypoxie profonde et symptomatique avec des signes cliniques d'IRA (56.1% phénotype II), tandis que le reste se présentait dans un état d'hypoxémie silencieuse (43.9% phénotype I). En ce qui concerne les données démographiques, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes. Cependant, l'analyse de la population retrouve quelques différences significatives en ce qui concerne les comorbidités : les patients en hypoxémie silencieuse présentaient également significativement moins d'antécédents cardiovasculaires ($p=0.029$), de tumeurs malignes et d'immunosuppression ($p=0.041$). Sur le plan clinique, par rapport aux patients en hypoxémie silencieuse, ceux présentant une hypoxémie symptomatique avec des signes cliniques d'IRA présentaient une saturation sanguine en oxygène significativement plus faible (89 % contre 91 %, $p<0.001$), une fréquence respiratoire plus élevée (30/min contre 26/min, $p<0.001$) et un besoin en oxygène plus important (15L/min contre 12L/min, $p<0.001$).

L'analyse des gaz du sang artériel a révélé un syndrome d'hypoxémie/hypocapnie comparable dans les deux phénotypes I et II. La pression artérielle de l'oxygène et du dioxyde de carbone était à 67 mmHg et 34 mmHg respectivement pour les deux phénotypes cliniques, mais le pH artériel était significativement plus bas chez les patients du phénotype II ($p<0.001$). Ces patients présentaient également des lésions pulmonaires plus étendues au scanner thoracique (95 % contre 45 %, $p<0.001$). Par la suite, les patients présentant le phénotype II ont été pris en charge avec des stratégies de ventilation protectrice où les patients étaient principalement intubés au début de la prise en charge, aux urgences (46 % vs 26.9 %, $p<0.001$). Tandis que les patients présentant une hypoxémie silencieuse étaient, pour la majorité, intubés secondairement en réanimation (56.5 % vs 35.9 %, $p<0.001$). Aucune

différence significative n'a été trouvée vis-à-vis de la sévérité du SDRA entre les deux sous-groupes dans les premières 24 heures de prise en charge. La prise en charge en réanimation ne différait pas significativement entre les deux phénotypes, tout comme la durée de la ventilation mécanique et du séjour en réanimation. Les résultats de comparaison des deux phénotypes cliniques sont résumés dans la Table 2.

Table 2. Démographie, caractéristiques cliniques et prise en charge en fonction du phénotype clinique.

Démographie	PHENOTYPE I n=186	PHENOTYPE II n=237	p valeur
Age (années)	65 [57-71.8]	66 [59-72]	0.375
Homme	134 (72.0)	177 (74.7)	0.541
Comorbidités			
Hypertension	95 (51.1)	140 (59.1)	0.100
IMC > 30 (kg/m ²)	71 (38.6)	103 (45.0)	0.191
Atcd cardio-vasculaires	49 (26.3)	86 (36.3)	0.029*
Diabète de type 2	47 (25.3)	71 (30.0)	0.286
Insuffisance rénale chronique	28 (15.1)	41 (17.6)	0.501
Atcd néoplasiques ou d'ID	16 (8.6)	36 (15.2)	0.041*
Atcd respiratoires	42 (22.6)	53 (22.4)	0.958
Gestion aux urgences			
Fréquence respiratoire (/min)	26 [21-30]	30.0 [26-37]	<0.001*
Première saturation en O ₂ (%)	91.2 [87-95]	89 [82-93]	<0.001*
Besoins en O ₂ (L/min)	12 [4-15]	15 [9-15]	<0.001*
Fréquence cardiaque (/min)	93 [83-107]	94.5 [81-106.8]	0.788
PAS (mmHg)	129 [116-140]	130 [114-144]	0.993
Score de Glasgow	15 [15-15]	15 [15-15]	0.448
Température (°C)	37.9 [37.1-38.6]	37.8 [37-38.6]	0.612
État de choc	7 (3.8)	30 (12.7)	0.001*
Confusion	6 (3.2)	3 (1.3)	0.296
Durée depuis 1ers sympt (jours)	7 [5-10]	7 [4-10]	0.822
Intubation aux urgences	50 (26.9)	109 (46.0)	<0.001*
Biologie			
Créatinine (µmol/L)	84 [67-105]	84 [67-105]	0.966
CRP (mg/L)	133.8 [78.7-224.8]	154.4 [92.7-221.5]	0.393
Lymphocytes (/µL)	851.4±434.8	1029.5±840.0	0.006*
pH	7.47 [7.44-7.50]	7.46 [7.41-7.49]	<0.001*
PaO ₂ (mmHg)	67 [56-81]	67 [55-80]	0.648
PaCO ₂ (mmHg)	34 [30-37]	34 [30-39]	0.481
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	24 [22-26]	23 [20.9-25.4]	0.013*
Lactate (mmol/L)	1.3 [1.0-1.9]	1.5 [1.1-2.1]	0.071

Imagerie

Images typiques	101 (54.9)	122 (52.4)	0.607
Extension > 50%	45 (34.6)	95 (54.3)	<0.001*

Gestion en réanimation

SAPS II	41 [32-53]	42 [32-55]	0.422
Intubation en réanimation	105 (56.5)	87 (36.9)	<0.001*
SDRA	161 (90.5)	211 (91.3)	0.755
200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	17 (9.6)	18 (7.8)	1.000
100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	72 (40.5)	108 (46.8)	0.583
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100	72 (40.5)	85 (36.8)	1.000
Ventilation mécanique (jours)	14 [8-22]	13 [6-25]	0.750
Décubitus ventral	118 (63.8)	145 (61.4)	0.622
Curarisation	117 (74.5)	178 (79.5)	0.256
Trachéotomie	29 (20.3)	47 (25.7)	0.252
Catécholamines	144 (78.3)	182 (78.1)	0.971
Épuration extra-rénale	27 (14.5)	32 (13.5)	0.765
ECMO	5 (2.7)	11 (4.6)	0.296
Complication thromboembolique	27 (14.5)	41 (17.5)	0.417
Surinfection bactérienne	114 (61.3)	125 (52.7)	0.078

Résultats

Durée de séjour	17.5 [9.0-29.8]	17.0 [7.0-30.0]	0.829
En réanimation (jours)			
Intra-hospitalière (jours)	26.5 [16.0-42.5]	25.0 [12.0-43.0]	0.267
Mortalité en réanimation	35 (18.8)	69 (29.2)	0.014*
Mortalité intra-hospitalière	35 (18.8)	77 (32.5)	0.002*

Les données sont toutes exprimées en tant que médiane [Q1-Q3], moyenne ± SD ou n/N (%) où n est le nombre total de patients. * p < 0.05.

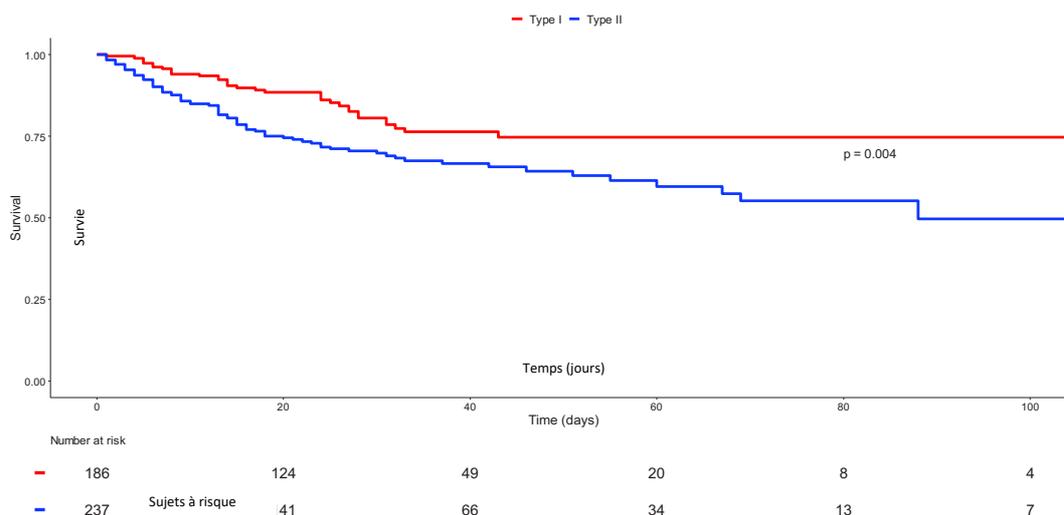
Le phénotype I est un phénotype clinique correspondant aux patients présentant une hypoxémie silencieuse, sans signes d'IRA. Le phénotype II est un phénotype clinique correspondant à des patients présentant à la fois une hypoxémie et des signes d'IRA.

Abréviations : Atcd= antécédents, IRA= insuffisance respiratoire aiguë, IMC= indice de masse corporelle, CRP= protéine C-réactive, ECMO= membrane d'oxygénation extracorporelle, ID= immunodéficience, L= litre, sympt= symptômes, O₂= oxygène, min= minute, PAS= pression artérielle systolique, SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II, SDRA= syndrome de détresse respiratoire aiguë.

3.5. Phénotype I versus Phénotype II : survie

L'analyse univariée initiale a révélé une mortalité plus élevée en réanimation (29.2 % contre 18.8 %, $p < 0.014$) et intra-hospitalière (32.5 % contre 18.8 %, $p < 0.002$) chez les patients présentant une hypoxémie symptomatique avec signes d'IRA par rapport à ceux présentant une hypoxémie silencieuse. Une courbe de survie a été générée pour ces deux groupes, permettant de visualiser et de comparer la survie sur 120 jours (figure 2, log-rank $p = 0.004$). La survie à 60 jours était plus faible pour les patients en hypoxémie avec signes de détresse respiratoire par rapport à ceux présentant un phénotype I, avec un taux de survie d'environ 59% et 75% respectivement. A 120 jours, le taux de survie est à environ 75% pour les patients en hypoxémie silencieuse, mais diminue à environ 40% pour les patients de phénotype II. Cependant, en comparant les taux de mortalité des deux phénotypes, l'analyse multivariée pas n'a pas révélé différence significative entre la mortalité en réanimation (aOR=2,385, IC 95% : 0.715-7.950, $p = 0.157$) et la mortalité intra-hospitalière (aOR=3.079, IC 95% : 0.932-10.171, $p = 0.065$). Néanmoins, l'analyse multivariée souligne une tendance à la surmortalité pour les patients de phénotype II. Les données d'analyse de survie sont résumées dans la Figure 2 et la Table 3.

Figure 2. Statut de survie en fonction du phénotype clinique



Courbes de Kaplan-Meier illustrant la probabilité de survie des patients présentant une hypoxémie silencieuse (Phénotype I en rouge) et de ceux présentant une hypoxémie avec des signes cliniques d'insuffisance respiratoire aiguë (Phénotype II en bleu). Log-rank $p = 0.04$.

3.6. Phénotype I versus Phénotype II : analyse multivariée

En comparant les valeurs ajustées, l'analyse multivariée des deux phénotypes cliniques a montré que presque toutes les caractéristiques démographiques et les comorbidités étaient similaires dans les deux groupes, sans différence significative. En ce qui concerne la gestion des urgences, les deux phénotypes présentaient des paramètres cliniques comparables, à l'exception de la fréquence respiratoire (aOR = 1,102, IC 95% : 1,043-1,166, p=0,001) qui était significativement associée au phénotype II. En ce qui concerne l'imagerie, nos résultats montrent que l'extension des lésions pulmonaires de plus de 50 % à la tomodensitométrie thoracique (aOR = 3,017, IC 95 % : 1,270-7,166, p=0,012) est davantage associée aux patients de phénotype II. En revanche, l'aspect typique des lésions COVID-19 (aOR=0,331, IC 95% : 0,128-0,857, p=0,023) était plus associé aux patients présentant une hypoxémie silencieuse. En ce qui concerne la prise en charge des patients aux urgences, l'intubation trachéale (aOR=3,844, IC 95% : 1,199-12,319, p=0,023) était davantage pratiquée lorsque les patients présentaient des signes d'IRA. En revanche, en comparant la durée de la ventilation mécanique, les différentes stratégies de support d'organe en réanimation, la mortalité et la durée du séjour (en réanimation et intra-hospitalière), aucune différence significative n'a été constatée entre les deux phénotypes cliniques. Les résultats de l'analyse multivariée sont résumés dans la Table 3.

Table 3. Analyse multivariée des facteurs associés aux différences entre les phénotypes cliniques

Démographie	aOR	95%IC	p valeur
Age (années)	1.001	[0.966-1.036]	0.975
Homme	0.619	[0.251-1.528]	0.298
Comorbidités			
Hypertension	1.876	[0.776-4.537]	0.162
Atcd cardio-vasculaires	2.302	[0.856-6.189]	0.098
Diabète de type 2	0.400	[0.148-1.083]	0.071
Insuffisance rénale chronique	0.670	[0.298-1.504]	0.332
Atcd néoplasiques ou d'ID	0.979	[0.322-2.977]	0.970
Atcd respiratoires	0.955	[0.353-2.585]	0.928
Gestion aux urgences			
Fréquence respiratoire (/min)	1.102	[1.043-1.166]	0.001*
Score de Glasgow	1.531	[0.918-2.555]	0.103
Première saturation en O ₂ (%)	0.963	[0.913-1.017]	0.175
Besoins en O ₂ (L/min)	0.979	[0.900-1.066]	0.632
Fréquence cardiaque (/min)	1.007	[0.981-1.035]	0.591
Pression artérielle systolique (mmHg)	1.006	[0.987-1.024]	0.549
Température (°C)	1.521	[1.011-2.288]	0.044*
État de choc	4.030	[0.750-21.650]	0.104
Confusion	0.128	[0.008-2.018]	0.144
Durée depuis 1ers sympt (jours)	0.929	[0.830-1.040]	0.199
Intubation aux urgences	3.844	[1.199-12.319]	0.023*
Biologie			
Créatinine (>100 µmol/L)	0.325	[0.105-1.008]	0.052
CRP (>100 mg/l)	0.792	[0.323-1.939]	0.609
Lymphocytes (1000/µL)	1.845	[0.799-4.261]	0.151
Lactate (mmol/l)	0.663	[0.384-1.146]	0.141
pH	0.171	[0.000-86.023]	0.578
pO ₂ (mmHg)	1.016	[1.002-1.031]	0.031*
pCO ₂ (mmHg)	1.027	[0.950-1.110]	0.501
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	0.857	[0.738-0.995]	0.043*
Imagerie			
Images scanographiques typiques	0.331	[0.128-0.857]	0.023*
Extension > 50%	3.017	[1.270-7.166]	0.012*
Gestion en réanimation			
SAPS II	0.990	[0.961-1.019]	0.492
SDRA			
200 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300	1.748	[0.354-8.624]	0.493
100 < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200	1.556	[0.457-5.303]	0.479
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100	0.518	[0.123-2.172]	0.368
Ventilation mécanique (jours)	1.027	[0.976-1.081]	0.306

Décubitus ventral	0.527	[0.211-1.312]	0.169
Épuration extra-rénale	1.835	[0.462-7.289]	0.388
ECMO	3.852	[0.516-28.747]	0.188
Complication thromboembolique	0.940	[0.321-2.756]	0.911
Résultats			
Durée de séjour en réanimation	0.978	[0.928-1.031]	0.405
Durée de séjour total	1.019	[0.981-1.057]	0.330
Mortalité en réanimation	2.385	[0.715-7.950]	0.157
Mortalité intra-hospitalière	3.079	[0.932-10.171]	0.065

* $p < 0.05$.

Le phénotype I est un phénotype clinique correspondant aux patients présentant une hypoxémie silencieuse, sans signes d'IRA. Le phénotype II est un phénotype clinique correspondant à des patients présentant à la fois une hypoxémie et des signes d'IRA.

Abréviations: Atcd= antécédents, IRA= insuffisance respiratoire aiguë, IMC= indice de masse corporelle, CRP= protéine C-réactive, ECMO= membrane d'oxygénation extracorporelle, ID= immunodéficience, L= litre, sympt= symptômes, O₂= oxygène, min= minute, SAPS II = Simplified Acute Physiology Score II, SDRA= syndrome de détresse respiratoire aiguë.

4. Discussion

4.1. Deux phénotypes cliniques dans la COVID-19 grave

Dès le début de la pandémie de COVID-19, un phénomène respiratoire particulier a laissé perplexe les médecins de première ligne et a fait l'objet d'une large couverture par les médias. Nos conclusions semblent simples et conformes à la littérature. Certains patients atteints de COVID-19 grave, aux urgences, ont été rapportés avec une présentation clinique atypique évoluant vers une forme de SDRA appelée CARDS, caractérisée par une hypoxémie sévère, mais avec une mécanique respiratoire presque normale et un volume courant pulmonaire élevé, une compliance pulmonaire élevée et une capacité de recrutement alvéolaire minimale malgré un rapport PaO₂/FiO₂ faible [29,11]. D'autres patients ont été rapportés avec une présentation clinique évoluant vers une forme plus typique de SDRA, caractérisée par une hypoxémie sévère et une mécanique respiratoire gravement altérée avec un faible volume de courant pulmonaire associé à un shunt intra-pulmonaire, une forte capacité de recrutement alvéolaire et une compliance minimale [11,30]. In fine, les 423 patients critiques COVID-19 étudiés dans cette cohorte étaient tous hypoxémiques et ont été stratifiés selon les phénotypes cliniques

susmentionnés : plus de la moitié d'entre eux présentaient le phénotype II, tandis que le reste présentait le phénotype I, malgré une hypoxémie sévère et un rapport PaO₂/FiO₂ très altéré.

À l'époque, cette présentation, initialement présumée spécifique au COVID-19, a créé une sérieuse distraction concernant les décisions importantes telles que le triage des patients et le traitement en temps opportun, en particulier l'intubation trachéale. Ceci créa un défi supplémentaire pour les systèmes de santé confrontés à des périodes de crise. Reflet du pic de la pandémie du COVID-19, notre travail montre le rôle de la présentation clinique initiale et de son évaluation dans la progression de la maladie. La compréhension de la trajectoire de cette maladie chez ces patients critiques pourrait aider les cliniciens à éviter tout retard dans l'évaluation de la progression de la COVID-19 ainsi que dans la prise de décisions thérapeutiques (en particulier sur le plan ventilatoire), et à effectuer un triage adéquat déterminant l'orientation correcte du patient et le niveau de soins.

Cette hétérogénéité de la présentation du COVID-19 pendant les premières vagues de la pandémie, allant d'une hypoxémie silencieuse à des signes sévères d'insuffisance respiratoire aiguë, pourrait être liée à la progression temporelle de la maladie, une évolution des changements physiopathologiques dans différents stades [18]. Dans l'analyse multivariée, la fréquence respiratoire était un facteur prédictif indépendant du phénotype II. Une fréquence respiratoire élevée et une mécanique pulmonaire accrue chez les patients de phénotype II par rapport à l'hypoxémie silencieuse, malgré la même PaCO₂ (médiane 34 mmHg), sont un signe potentiel d'espace mort pulmonaire accru, correspondant à une transition vers une progression sévère et une tendance à une survie diminuée dans le Phénotype II. Par conséquent, l'hypoxémie silencieuse devenant symptomatique chez les patients COVID-19 est plutôt associée à un continuum de la maladie qu'à deux phénotypes distincts. Dans ce contexte, une augmentation de la mécanique respiratoire et l'apparition de signes cliniques de détresse respiratoire pourraient indiquer un tournant dans l'évolution de la maladie et nécessiter une escalade thérapeutique rapide.

4.2. La période de crise

Pendant la période de crise sanitaire, les systèmes de soins étaient submergés par des vagues de patients en état critique dont le triage était primordial, qui se détériorait rapidement et imprévisiblement. Cependant, la pénurie de ressources matérielles et humaine a contraint les hôpitaux à procéder à une réorganisation structurelle pour s'adapter au manque de moyens [22-23]. La pénurie de ressources pendant les premières vagues de la pandémie a créé des dilemmes concernant le rationnement et le délai de traitement. Les systèmes de santé ont été contraints d'élaborer des stratégies de triage de masse et des plans situation sanitaires exceptionnelles pour l'allocation des soins [24]. Et, en période de crise pandémique, les décisions concernant le triage des patients ont été obscurcies par cette présentation particulière du COVID-19 grave observée dans cette cohorte: l'hypoxémie silencieuse et symptomatique.

À l'époque, les patients étaient principalement pris en charge conformément aux recommandations locales, il n'y avait pas d'alternative à la ventilation mécanique prolongée et le traitement reposait sur les stratégies thérapeutiques du SDRA. La ventilation non invasive n'était pas encore validée à cause de l'aérosolisation potentielle de particules virales émergentes et inconnues [25]. Comme nous l'avons expliqué dans notre analyse, en comparant les différentes stratégies de prise en charge dans les services d'urgence et la réanimation, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux sous-groupes, à l'exception de l'intubation trachéale, qui a été effectuée plus tôt dans les services d'urgence pour le phénotype II. À cette époque, le triage des patients, le traitement en temps opportun, l'intubation trachéale et de l'admission en réanimation restaient des sujets de débat en fonction de la gravité des patients [13,26]. Pourtant, le fait de retarder le traitement, notamment l'intubation trachéale, était associé à un pronostic plus défavorable et à une mortalité accrue, en partie à cause du fait que, chez les patients hypoxémiques et présentant une inflammation pulmonaire, un effort respiratoire spontané excessif favorise les lésions pulmonaires auto-infligées [27]. Parallèlement, la forte demande de services de soins intensifs et d'urgence a également augmenté la mortalité des patients atteints de COVID-19 critique, tant au début qu'à la fin de la pandémie [28].

4.3. Au-delà de l'hypoxémie silencieuse

La dissociation entre la profondeur d'hypoxémie et l'absence de signes cliniques d'IRA était d'abord associée à un déséquilibre des processus induisant l'hypoxémie au début de la maladie et à la mécanique pulmonaire initialement préservée, sans augmentation de la résistance des voies aériennes ou de l'espace mort, donc sans stimulation des centres respiratoires [31]. Pourtant, les mécanismes sous-jacents à l'altération de l'oxygénation dans la COVID-19 semblent être, principalement, le résultat d'un déséquilibre des échanges gazeux pulmonaires dû à la modification des rapports de ventilation-perfusion [8,11]. L'altération des échanges gazeux dans le COVID-19 grave est attribuable à : des lésions endothéliales substantielles, un effet shunt comme dans le SDRA toutes causes confondues, et une hyperperfusion pulmonaire pathologique causée par la survenue de thrombose dans une région pulmonaire infectée et mal ventilée [6,7,32]. Par conséquent, ce mécanisme entraîne une hypoxémie silencieuse, qui évolue ensuite vers une manifestation clinique plus bruyante et symptomatique [32].

Un autre mécanisme à l'origine de cette présentation clinique est dû à l'action idiosyncrasique du SRAS-CoV-2 sur les chémo- et baro-récepteurs impliqués dans la sensibilité à l'oxygène [8,32]. La réponse respiratoire à une diminution de la pression artérielle en oxygène est quantifiée par la réponse ventilatoire hypoxique, une réponse physiologique fondamentale à l'hypoxie, conforme quelle que soit la cause. Cette réponse est largement médiée par les chémorécepteurs carotidiens et régulée en fonction de la pCO₂ [11-17]. L'hypocapnie induit une alcalose respiratoire qui augmente la saturation artérielle en oxygène [16-17]. L'hypoxémie stimule également les récepteurs carotidiens, augmentant les efforts respiratoires, contrairement à l'effet dépresseur central de l'hypercapnie aiguë induisant une hypoventilation alvéolaire [16-17]. Ceci est modélisé par *Ottestad et al.* [16] en médecine aéronautique et par des expériences en chambre hypobare révélant que l'hypoxie hypocapnique n'est généralement pas accompagnée d'une dyspnée, dû au syndrome hypoxémie/hypocapnie résultant en une hypoxémie silencieuse [16]. En parallèle, l'absence de détresse respiratoire s'explique en partie par un déclin ventilatoire hypoxique médié par des réponses inhibitrices à l'hypoxémie qui varient rapidement [17]. D'autres mécanismes tels que l'invasion inflammatoire virale du système nerveux central ont été

avancés pour expliquer l'hypoxémie silencieuse, bien que les preuves scientifiques manquent [15]. Néanmoins la réponse ventilatoire hypoxique physiologique explique l'absence de détresse respiratoire malgré une hypoxémie sévère et n'est pas spécifiquement liée au COVID-19, mais également à d'autres affections pulmonaires [17]. Cependant, le phénomène d'hypoxémie silencieuse, documenté chez près de 10 % des patients souffrant d'un SDRA non lié à COVID-19, semble être plus répandu dans le SDRA lié au COVID-19 (CARDS) [33].

4.4. Limites

Cette étude présente plusieurs limites, tout d'abord sa nature rétrospective, car il était difficile de constituer une cohorte prospective en période de pandémie. Deuxièmement, les données recueillies n'ont pas pu être détaillées de manière exhaustive en raison des circonstances de la crise. Troisièmement, l'effectif de notre population est relativement faible. Par conséquent, nos résultats pourraient manquer de puissance statistique. Nous sommes conscients des limites que posent une étude basée sur le rôle de l'hypoxémie silencieuse chez les patients critiques, où de nombreuses données exhaustives sur les paramètres de ventilation peuvent manquer. Aujourd'hui, deux ans après son apparition, possiblement en raison des nouveaux variant, l'hypoxémie silencieuse semble moins répandue qu'au moment de l'apparition du virus, et les différents stades de la maladie sont désormais pris en charge différemment, en particulier dans leurs formes graves. L'oxygène nasal à haut débit, la ventilation non invasive ainsi que les séances de décubitus ventral vigile et la surveillance continue rapprochée sont largement utilisés de nos jours pour retarder et éviter la ventilation mécanique prolongée chez les patients atteints de COVID-19 grave. Indépendamment de ces limites, nos observations cliniques de première ligne sont claires : nos résultats sensibilisent à l'existence de ces phénotypes cliniques dans le COVID-19 grave, et marquent la connaissance des événements qui se sont déroulés pendant les premiers stades de la pandémie de COVID-19. Cela peut aider les cliniciens et les éclairer dans leur triage des patients aux urgences et guider leur décision d'admission en réanimation, ainsi mieux faire face à la prochaine crise sanitaire lorsque le système sera sans doute à nouveau submergé par des flots de patients critiques.

5. Conclusion

L'hypoxémie silencieuse ou symptomatique, avec signes d'IRA, s'explique par divers mécanismes, la plupart physiologiques et non spécifiques au COVID-19. Nous avons constaté que la survie était finalement assez comparable pour les deux phénotypes et semblait moindre en cas d'hypoxémie symptomatique. Cependant, le spectre de l'hypoxémie silencieuse à l'hypoxémie symptomatique semble être inclus dans un continuum de progression de la maladie qui peut brutalement évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë fatale. Les patients en hypoxémie silencieuse doivent donc être étroitement surveillés car ils peuvent rapidement s'aggraver.

Financement : Aucun.

Éthique : Cette étude de cohorte a été approuvée par le comité d'éthique local de l'Université de Strasbourg, en France (référence CE : 2020-118). En accord avec la loi française, la nécessité d'un consentement éclairé des patients dont les données ont été entièrement étudiées de manière rétrospective est non avenue.

Déclaration de disponibilité des données : Toutes les données générées ou analysées dans le cadre de l'étude sont incluses.

Conflits d'intérêts : Tous les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

IV. CONCLUSION GÉNÉRALE

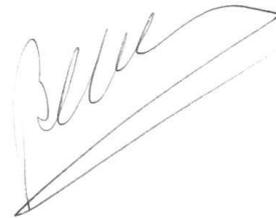
Dès le début de la pandémie, les soignants en première ligne ont été confrontés, notamment au cours de la première vague de COVID-19, à deux phénotypes cliniques : l'hypoxémie silencieuse et l'hypoxémie symptomatique avec manifestation sévère d'insuffisance respiratoire aiguë. La dissociation entre la sévérité de l'hypoxémie et l'absence, ou la présence, de signes cliniques de détresse respiratoire a grandement décontenancé les cliniciens. Cette présentation peut s'expliquer par divers mécanismes, la plupart physiologiques et non spécifiques au COVID-19. Nous avons constaté que la survie était finalement assez comparable pour les deux phénotypes et semblait moindre en cas d'hypoxémie symptomatique. Cependant, la présentation clinique de ces patients graves allant de l'hypoxémie silencieuse à l'hypoxémie symptomatique, plutôt que d'être deux phénotypes cliniques distincts, semble s'inclure dans un continuum de progression de la maladie pouvant brutalement évoluer vers une insuffisance respiratoire aiguë fatale. Ainsi, les patients en hypoxémie silencieuse doivent être étroitement surveillés car leur état peut s'aggraver et rapidement devenir critique.

VU

Strasbourg, le 21 juillet 2022

Le président du jury de thèse

Professeur Pascal Bilbault



VU et approuvé
 Strasbourg, le 25 JUIL. 2022
 Le Doyen de la Faculté de
 Médecine, Maieutique et Sciences de la Santé
 Professeur Jean SIBILLA



V. BIBLIOGRAPHIE

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239–42.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int>
3. Cousin VL, Giraud R, Bendjelid K. Pathophysiology of COVID-19: Everywhere You Look You Will See ACE2! *Front Med (Lausanne)*. 2021 Aug 27;8:694029.
4. Dorward DA, Russell CD, Um IH, Elshani M, Armstrong SD, Penrice-Randal R, et al. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Jan 15;203(2):192–201.
5. Hsu RJ, Yu WC, Peng GR, Ye CH, Hu S, Chong PCT, et al. The Role of Cytokines and Chemokines in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infections. *Front Immunol*. 2022;13:832394.
6. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jul 9;383(2):120–8.
7. Milross L, Majo J, Cooper N, Kaye PM, Bayraktar O, Filby A, et al. Post-mortem lung tissue: the fossil record of the pathophysiology and immunopathology of severe COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2022 Jan;10(1):95–106.
8. Camporota L, Cronin JN, Busana M, Gattinoni L, Formenti F. Pathophysiology of coronavirus-19 disease acute lung injury. *Current Opinion in Critical Care*. 2022 Feb;28(1):9.
9. Peltan ID, Caldwell E, Admon AJ, Attia EF, Gundel SJ, Mathews KS, et al. Characteristics and Outcomes of US Patients Hospitalized With COVID-19. *Am J Crit Care*. 2022 Mar 1;31(2):146–
10. Azoulay E, Zafrani L, Mirouse A, Lengliné E, Darmon M, Chevret S. Clinical phenotypes of critically ill COVID-19 patients. *Intensive Care Med*. 2020 Aug 1;46(8):1651–2.
11. Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I, Busana M, Palermo P, Lazzari S, et al. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. *Eur Respir Rev*. 2021 Dec 31;30(162):210138.
12. Simonson TS, Baker TL, Banzett RB, Bishop T, Dempsey JA, Feldman JL, et al. Silent hypoxaemia in COVID-19 patients. *J Physiol*. 2021 Feb;599(4):1057–65.
13. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Caution about early intubation and mechanical ventilation in COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020 Jun 9;10(1):78
14. Goligher EC, Ranieri VM, Slutsky AS. Is severe COVID-19 pneumonia a typical or atypical form of ARDS? And does it matter? *Intensive Care Med*. 2021 Jan 1;47(1):83–5.
15. Tavčar P, Potokar M, Kolenc M, Korva M, Avšič-Županc T, Zorec R, et al. Neurotropic Viruses, Astrocytes, and COVID-19. *Frontiers in Cellular Neuroscience* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 9];15.

16. Ottestad W, Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br J Anaesth*. 2020 Sep;125(3):e280–1.
17. Kallet R, Branson RD, Lipnick MS. Respiratory Drive, Dyspnea and Silent Hypoxemia: A Physiological Review in the Context of Coronavirus Disease 2019. *Respiratory Care* [Internet]. 2022 May 2 [cited 2022 Jun 11]
18. Busana M, Gasperetti A, Giosa L, Forleo GB, Schiavone M, Mitacchione G, et al. Prevalence and outcome of silent hypoxemia in COVID-19. *Minerva Anestesiologica*. 2021;87(3):9.
19. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. *Clinical Spectrum* [Internet]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/overview/clinical-spectrum/>
20. Le Gall J-R, Lemeshow S, Saulnier F. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993 Dec 22;270(24):2957
21. The ARDS Definition Task Force*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
22. Ranney ML, Griffeth V, Jha AK. Critical Supply Shortages - The Need for Ventilators and Personal Protective Equipment during the Covid-19 Pandemic. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):e41.
23. Riviello ED, Dechen T, O'Donoghue AL, Cocchi MN, Hayes MM, Molina RL, et al. Assessment of a Crisis Standards of Care Scoring System for Resource Prioritization and Estimated Excess Mortality by Race, Ethnicity, and Socially Vulnerable Area During a Regional Surge in COVID-19. *JAMA Network Open*. 2022 Mar 15;5(3):e221744.
24. Ammar MA, Sacha GL, Welch SC, Bass SN, Kane-Gill SL, Duggal A, et al. Sedation, Analgesia, and Paralysis in COVID-19 Patients in the Setting of Drug Shortages. *J Intensive Care Med*. 2021 Feb;36(2):157–74.
25. Xu DY, Dai B, Tan W, Zhao HW, Wang W, Kang J. Effectiveness of the use of a high-flow nasal cannula to treat COVID-19 patients and risk factors for failure: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2022 Dec;16:17534666221091932.
26. González J, Benítez ID, de Gonzalo-Calvo D, Torres G, de Batlle J, Gómez S, et al. Impact of time to intubation on mortality and pulmonary sequelae in critically ill patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2022 Jan 10;26(1):18.
27. Le Terrier C, Suh N, Wozniak H, Boroli F, Giudicelli-Bailly A, Sangla F, et al. Delayed intubation is associated with mortality in patients with severe COVID-19: A single-centre observational study in Switzerland. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*. 2022 Aug 1;41(4):101092.

28. Bravata DM, Perkins AJ, Myers LJ, Arling G, Zhang Y, Zillich AJ, et al. Association of Intensive Care Unit Patient Load and Demand With Mortality Rates in US Department of Veterans Affairs Hospitals During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2021 Jan 19;4(1):e2034266.
 29. Pan C, Chen L, Lu C, Zhang W, Xia JA, Sklar MC, et al. Lung Recruitability in COVID-19-associated Acute Respiratory Distress Syndrome: A Single-Center Observational Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 May 15;201(10):1294–7.
 30. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):622–37.
 31. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020 Dec;21(1):198.
 32. Busana M, Giosa L, Cressoni M, Gasperetti A, Di Girolamo L, Martinelli A, et al. The impact of ventilation–perfusion inequality in COVID-19: a computational model. *J Appl Physiol (1985)*. 2021 Mar 1;130(3):865–76.
- Panwar R, Madotto F, Laffey JG, van Haren FMP. Compliance Phenotypes in Early Acute Respiratory Distress Syndrome before the COVID-19 Pandemic. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Nov;202(9):1244–52.

VI. ATTESTATION SUR L'HONNEUR

DÉCLARATION 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 : Alamé Prénom : Karine

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 :

à STRASBOURG, le 10 Sept 2022

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