

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

ANNÉE : 2022

N° :179

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLOME DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

D.E.S d'Anesthésie Réanimation

PAR

DUCARUGE Pierre

Né le 08 avril 1995 à Niederkorn au Luxembourg

**ÉTUDE DES ATTEINTES NEUROLOGIQUES SÉVÈRES LIÉES AU
SARS-COV-2 EN RÉANIMATION ET DE LEUR ÉVOLUTION À 3
MOIS LORS DE LA 1ERE VAGUE AU CHU DE STRASBOURG**

Président de thèse : Professeur Olivier COLLANGE

Directeur de thèse : Docteur Walid OULEHRI

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- **Président de l'Université**
- **Doyen de la Faculté**
- **Premier Doyen de la Faculté**
- **Doyens honoraires :** (1976-1983)
(1983-1989)
(1989-1994)
(1994-2001)
(2001-2011)
- **Chargé de mission auprès du Doyen**
- **Responsable Administratif**

M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LODES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
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	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RPô 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	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô 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	NRPô 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	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô 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	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô 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	RPô 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	NRPô 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	NRPô 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 / P0215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô 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	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / 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	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas M0016 / P0220	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôp. de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 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	RP0 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	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Oncologie-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	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAUHAC Benoit P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence P0202	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 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	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 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	NRP0 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	RP0 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	NRP0 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	RP0 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	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 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	NRP0 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	NRP0 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	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie II / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP0 NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/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'Hépto-Gastro-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 / GBMC	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 Gérald 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'Hépto-Gastro-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	NRPô 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	NRPô 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
Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)
Cons. : Consultanat 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	NRPô 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 Hépato-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)

MO142	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	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
	CERALINE 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 Hautepierre	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-YOUCEF 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 Hautepierre	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 Hautepierre	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 Hautepierre	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
LHERMITTE 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)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de 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 M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de 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)

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

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (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)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

10

(* 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 (Cardiologue) / 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
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

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

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08

- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68

- 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
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque »

REMERCIEMENTS

Je tiens ici à remercier les personnes qui ont participé, de près ou de loin, à la réalisation de cette thèse, et plus largement à ceux qui m'ont accompagné tout au long de ce doux cursus médical.

À Monsieur le Professeur Olivier Collange,

Merci de me faire l'immense honneur de présider ce jury. Au delà de l'aide portée pour la réalisation de ce travail dont tu es à l'origine, je tenais à te remercier pour l'ensemble conseils, théoriques ou pratiques, ainsi que pour la patience dont tu as pu faire preuve pour les néo-internes que nous étions. Merci pour ton implication et ton accompagnement tout au long de mon internat.

Au Docteur Walid Oulehri,

Je te suis profondément reconnaissant d'avoir accepté de diriger ce travail. Je ne saurai ici te remercier suffisamment pour tous les moments consacrés à l'élaboration de cette thèse, qui te doit beaucoup. Mes déboires scientifiques ne sont pas parvenues à enrayer ton enthousiasme et ta bonne humeur. Merci pour ta disponibilité et tes conseils. Je te souhaite le meilleur pour l'aventure professionnelle mais aussi personnelle qui t'attend.

À Monsieur le Professeur Mathieu Anheim,

Merci tout d'abord d'avoir accepté de juger ce travail.

Votre sens clinique et vos qualités humaines m'auront marqué au cours de mes études. La bienveillance dont vous faites preuve au chevet des patients fut la même que celle que vous usiez pour encadrer les externes que nous étions dans votre service. Merci pour cela.

À Monsieur le Professeur Paul-Michel Mertes,

Pour votre enseignement, toujours captivant, de l'Anesthésie et de la Réanimation en particulier lorsqu'il s'agit de cardiologie et d'hémodynamique. Mais aussi et surtout pour votre investissement dans la formation des internes d'Anesthésie-Réanimation de Strasbourg. Merci de nous avoir accompagné tout au long de notre cursus et de nous permettre de réaliser nos projets personnels et professionnels dans les meilleures conditions. Votre présence et votre engagement à nos côtés imposent ma plus grande gratitude.

Aux équipes qui m'ont accueilli au cours de mes différents stages

Aux équipes médicales et paramédicales de la réanimation chirurgicale de Colmar,

Merci d'avoir guidé mes premiers pas de réanimateur. Votre accueil a rapidement dissipé les doutes restants quant au choix de ma spécialité. Mention spéciale à Gauthier qui a su jouer le rôle de grand frère (qu'il continue d'ailleurs de jouer). Tes conseils avisés et tes blagues (douteuses) n'auront eu d'égal que ton style vestimentaire à vélo (tout aussi douteux).

À l'équipe d'Anesthésie du T2/IHU/CECA,

Merci aux médecins mais aussi et surtout à l'équipe d'IADE, pour nous avoir enseigné les rudiments de l'anesthésie, avec une patience certaine (et nécessaire). Merci Céline d'avoir dépensé tant d'énergie à faire de nous des êtres moins indisciplinés, exception faite des déboires musicales.

Merci à mes co-internes, avec qui la terrasse de l'IHU entre deux vvp manquées, restera évidemment comme un des moments forts de mon internat.

Aux équipes médicales et paramédicales de la réanimation polyvalente du NHC,

Cette année passée à vos côtés fut intense mais riche en enseignements, tant sur le plan médical qu'humain. Merci aux médecins pour le savoir qu'ils ont su nous partager (+ pour les photos ancestrales de permis), et aux paramédicaux pour la rigueur et l'anticipation qu'ils ont su nous apprendre. L'humanité et l'investissement dont vous avez fait preuve pour soigner au mieux les patients lors de la première vague de Covid m'auront marqué.

Je n'oublierai pas de mentionner mes co-internes, les *Bonhommes du 2131*. Bien que pas toujours dans la règle, vous avez été d'un soutien et d'un humour que je qualifierai d'indispensable. Je ne saurai même par où commencer pour conter vos âneries.

À l'équipe d'anesthésie du PFME de Colmar,

Merci de m'avoir fait passer à Colmar 5 mois plus légers après ces quelques mois de covid. J'y ai rencontré une équipe d'IADEs et d'Anesthésistes aux allures de petite famille. Merci à Imelda, Matthieu, Jacky, Marie-Mad, Maria, Esther, Jean-Marie, Claude, Lydia, Florence, et les Dominiques de m'avoir enseigné les joies de l'anesthésie pédiatriques et gynéco-obstétricale. Merci à Thomas pour ces multiples gardes humoristiques, tes qualités médicales et ta compassion resteront pour moi un exemple.

Aux équipes médicales et paramédicales de la réa med de Mulhouse,

Merci d'avoir à toute l'équipe d'avoir réalisé ce que j'estimais peu probable : me faire venir avec plaisir en réanimation médicale. Votre équipe, puits de sciences multiples et variées m'aura fait passer un joli semestre enneigé. Merci à Khaldoun, Joy, Luis, Antoine, Laure, Carmen, AnneFlo, Mathieu et Pierre pour leur accueil, leur humour de toute circonstance, et leurs enseignements convaincus malgré notre étiquette d'AR. Merci pour cette mise en confiance permanente, qui nous a permis de réaliser nos premières gardes séniorisées. À mes co-internes d'horizons et d'humeurs variés, merci pour les anecdotes improbables du lundi et pour la bonne humeur quotidienne et que vous avez su instauré.

Aux équipes médicales et paramédicales de la réa chirurgicale de Hautepierre,

Merci aux médecins pour tout le temps que vous avez consacré à nous enseigner les méandres de la neuroréa et de l'accueil des polytrau. Merci à l'équipe paramédicale pour votre bonne humeur en toute circonstance, et votre pugnacité dans les soins, j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci Gaëlle pour les innombrables encouragements et pour les repas de garde tendance vegan. Merci Fanny pour la jovialité et le dynamisme que tu incarnes. Merci à vous deux pour votre investissement dans notre formation, on n'aura pas toujours tout compris mais on aura beaucoup ri. Merci à cette équipe de co-interne complètement barjo, vous étiez stupéfiants d'imagination. Mention spéciale à Bastien, je ne te féliciterai jamais assez pour ce staff qui restera dans nos mémoires.

À l'équipe d'anesthésie du T1 et aux équipes de la réanimation cardiovasculaire et thoracique du NHC,

Merci aux anesthésistes pour votre accueil, votre pédagogie, et pour avoir su nous partager votre enthousiasme pour la chirurgie cardiothoracique et vasculaire. Merci aux IADEs pour votre soutien, y compris quand l'atmosphère se faisait hostile.

1^{ère} mention spéciale à Thomas, pour ta passion pour l'AR, tout aussi communicative que ton rire qui m'aura suivi tout au long de mon internat. 2^{ème} mention pour Simon, pour ton encadrement bienveillant, ton optimisme et pour ces moments en dehors du bloc.

Merci à mes co-internes de bureau où le café a coulé à flot de part et d'autre du sapin. Les premeds infernales n'auront pas eu raison de votre bonne humeur, et j'aurai passé 6 mois d'hiver bien chaleureux.

Merci à toute l'équipe de réa cardio pour votre accueil, que ce soit pour les gardes ou pour ces soirées de foot où la mauvaise foi était évidemment la règle.

À l'équipe d'anesthésie de Haute-pierre,

Merci à la petite famille de l'ORL (IADEs, médecins et IBODEs) pour son chaleureux accueil et son ambiance terroir. J'ai pris grand plaisir à travailler à vos côtés durant ces 3 mois qui me parurent bien courts.

Merci aussi à l'équipe du 3^{ème} pour votre encadrement et votre patience lors de nos balbutiements échoguidés. Si j'ai pu finir ce travail dans de bonnes conditions, c'est aussi grâce à vous.

À mes co-internes de promo,

Merci de m'avoir accompagné durant ces 4 années qui ont filé à une vitesse folle. On n'était pas les meilleurs, mais on n'était pas les moins drôles. Anne-Laure pour ce flot d'anecdotes toujours bien senties, Antoine pour ta bonne humeur (et parce qu'il faut toujours garder contact avec les futurs gagnants de l'euro million), Dewey pour ta passion des lagomorphes, Béa pour ta bienveillance, Dorine pour ton rire sérotoninergique, Eliott pour ton enthousiasme, Juliette pour ces deux semestres où j'ai pu découvrir ta gentillesse inconditionnelle, Ugo pour ton humour, Léo parce qu'on en a fait du chemin depuis les bancs de TD de P2, Mathieu pour ton investissement à ce que nos soirées soient mémorables. Aux deux sudistes, Matéo pour avoir si bien incarné ton rôle de prince de la ville, et Richert pour ces précieux moments partagés sur la terrasse de l'IHU, au SUC ou autour d'un café.

Charlotte, pour cette complicité qui dure depuis notre semestre colmarien. Ta personnalité, ton humour (à narines déployées) et les moments qu'on a pu partagés me font espérer que notre amitié ne s'arrête pas de si tôt.

Bastoc, déjà parce que tu refusais catégoriquement qu'on t'appelle de la sorte, mais aussi pour nos conversations diverses et variées, autour d'un café, d'un resto ou d'un footing. Merci pour tout.

Ludo, parce que je ne savais pas dans quelle catégorie te remercier, je le fais ici. Merci pour les 4 années (et les autres) qu'on a passé ensemble. Que ce soit lors d'innombrables stages en commun, lors d'aventure en montagne, ou lors de situations incongrues (une armoire? une truite?). Merci pour ton altruisme, mais aussi pour ta folie débordante. Merci d'avoir rendu cet internat aussi folklore.

À mes copains lorrains,

A Charles, Clara, Olivier, Etienne, Yannis, Sophie, Daphnée, Brice et les autres. On se voit parfois moins depuis quelques années, mais votre amitié aura compté pour arriver jusqu'à ce jour.

À mes copains d'externat et d'ailleurs

Aux coloquintiers mais aussi à tous les autres. Merci Lotzi, Julia, Étienne, Valérie, Charlotte, Morue, Vautour, Pol, Tristan, Margaux, Arthur, Edgar, Priscillia, Jean, Maé, PA, Céline. Merci pour ces folles années, rythmées par nos jeudis soirs et par les durs lendemains à la BU.

Merci Nono et Thomas pour ce trio de P1, que nous n'oublierons pas de si tôt.

Merci Grosos pour ces moments, tant pour nos loisirs que pour avoir été un si bon compagnon de polardise. Merci Camille et Margaux, toujours indissociables mais aussi indispensables. Nos fous rires réguliers auront contribué (ou pas) à ma santé mentale.

Merci Arthur pour cette amitié qui dure malgré la distance. Notre cause commune nous aura créé bien des tourments, mais nous aura aussi fait passer de mémorables instants.

À toi Mulo, merci pour ces années d'externat, des heures sombres à la BU entre fous rires et doutes, jusqu'à ces deux mois au Vietnam où les souvenirs se sont empilés, je te remercie pour l'ensemble de ton œuvre. Puisse tu papuler comme tu le mérites.

À Greg, merci pour cette amitié. Pour ton imagination dans la sotiserie, pour ce voyage au Viet et toutes les anecdotes qui en découlent. Pour ton soutien durant l'internat et pour le futur. Merci pour ta générosité, je suis fier que tu aies réussi ce que tu as entrepris.

À William, pour ta présence et pour notre complicité depuis le début. Si j'en suis arrivé là, c'est aussi grâce à ton soutien. Merci pour tout.

À ma famille,

À mon père, qui me fait le plaisir de traverser la France pour assister à cette soutenance. Tout n'a pas toujours été facile, mais je te remercie d'être là.

Merci à mes grands-parents, à mon oncle, à ma tante et à mes cousins d'être présents.

À Pauline, puisque c'est une décision qui fait jurisprudence, tu es affiliée à notre famille. Merci pour ta présence, et pour tout ce qu'on a vécu ces dernières années.

À mon grand-père, qui m'a guidé sur cette vocation, et qui aurait très probablement aimé assister à ce moment. À ma grand-mère, pour son amour inconditionnel et sa générosité sans limite. Merci pour tout ce que vous avez fait pour nous. Nos réussites sont les vôtres.

À Sylvie, Luc, Elsa et Julien, merci d'avoir si chaleureusement accueilli le Lorrain que je suis dans votre famille. Merci de m'avoir fait découvrir le bon vivre de Buhl et la beauté de la Martinique (ou bien l'inverse je ne sais plus). Merci pour votre présence aujourd'hui, et pour tout le reste.

À Annick, Ariane et Charles, merci pour tous ces moments de bonheur partagés en famille. Merci pour ces fêtes de famille gargantuesques. C'est un plaisir de grandir (ou vieillir, déjà?) à vos côtés.

À mes sœurs, que je n'échangerai contre rien au monde (si, si, je l'ai écrit). À Alexia, pour avoir été ma grande petite sœur, et pour être redevenue ma grande sœur, accomplie en tous points (coucou Félix). Merci pour ton soutien, ta présence et tes fous rires fabuleux. À Laure, merci d'avoir été cette épaule sur laquelle nous reposer, merci pour notre complicité et pour ton naturel (pas merci pour les chats). Je suis fier de vous et je vous aime.
PS : Cela dit, merci à mes beaux-frères de les supporter toutes les deux.

À ma mère, merci de m'avoir toujours encouragé dans mes projets, quels qu'ils soient. Je ne saurai ici te remercier suffisamment pour l'amour que tu nous portes, que tu as su nous montrer, et que j'espère nous te rendons. Merci cependant de ne pas juger trop sévèrement l'orthographe et la grammaire parfois approximatives de ce travail. Merci pour ta bienveillance, toujours.

Mario, merci de si bien t'occuper d'elle.

À celle qui partage ma vie et qui fait mon bonheur au quotidien, je te remercie de m'avoir supporté tout au long de cette thèse qui te doit beaucoup, et plus largement au cours ces cinq années que nous avons passé ensemble. Merci de rire à mes pitreries et de me faire autant rire. Merci pour la confiance que tu as su me donner, merci pour l'harmonie que tu apportes dans notre couple. Merci d'être la personne que tu es. Merci pour l'amour qui nous unit. Merci pour l'aventure que nous vivons et pour celle qui nous attend.
Je t'aime Anouk.

Merci à tous ceux que j'ai oublié (oups) mais avec qui j'ai fait un bout de chemin. Donc si vous vous sentez concernés, c'est aussi pour vous !

ABRÉVIATIONS

ACFA : Arythmie cardiaque par fibrillation atriale

ANS : Atteinte neurologique sévère

AINS : Anti inflammatoires non stéroïdiens

AOMI : Arthériopathie oblitérante des membres inférieurs

AVC : Accidentss Vasculaire Cérébral

ACC : Anticoagulant circulant

BHE : Barrière hémato encéphalique

CHU : Centre Hospitalo Universitaire

CIVD : Coagulation intravasculaire disséminée

CM : Composante mentale du score SF-36

CP : Composante physique du score SF-36

CPT : Capacité pulmonaire totale

CRP : *C reactive protein*

DLCO : Capacité de diffusion du monoxyde de carbone

DV : Décubitus ventral

DXA : Absorptiométrie biphotonique à rayon X

ECMO : *extracorporeal membrane oxygenation*

EER : Epuration extra rénale

EFR : Epreuves fonctionelles respiratoires

EP : Embolie pulmonaire

ET : Ecart type

HUS : Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

IANS : Indemne d'atteinte neurologique sévère

IEC : Médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion

IMC : Indice de masse corporelle

IRA : Insuffisance rénale aigue

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

LDH : Lactate deshydrogénase

MERS-CoV : *Middle East respiratory syndrome-related coronavirus*

MTEV : Maladie thrombo embolique veineuse

NHC : Nouvel Hôpital Civil

PAVM : Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

PNMR : Polyneuromyopathie de réanimation

PNN : Polynucléaires neutrophiles

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe

SIADH : Syndrome de Sécrétion Inappropriée de l'Hormone Antidiurétique

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Système Nerveux Périphérique

TVP : Thrombose veineuse profonde

USI : Unité de Soins Intensifs

VM : Ventilation mécanique

TABLE DES MATIÈRES

SERMENT D'HIPPOCRATE.....	12
REMERCIEMENTS.....	13
ABRÉVIATIONS.....	20
TABLE DES MATIÈRES.....	23
INTRODUCTION.....	27
I. SARS-CoV-2	29
1) Historique	29
2) Classification et Taxonomie des Coronavirus humains	30
3) Structure et mode d'action	33
4) Transmission	35
5) Formes cliniques des atteintes liées au CoV-2	35
6) Traitement.....	39
II. ATTEINTE NEUROLOGIQUE LIÉE AU SARS-CoV-2.....	43
1) Le Neuro-Covid.....	43
2) Atteinte neurologiques liées au CoV-2 hors NeuroCovid	48
3) Physiopathologie de l'atteinte neurologique.....	49
III. ATTEINTES NEUROLOGIQUES LIÉES À LA RÉANIMATION.....	53
1) La neuromyopathie de réanimation.....	53
2) Le retard de réveil.....	56
3) La dysfonction cognitive aigue.....	57

IV. CONTEXTE DE L'ETUDE.....	58
MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	59
I. DESIGN DE L'ÉTUDE	60
II. POPULATION ÉTUDIÉE.....	61
1) Critères d'inclusion	61
2) Critères d'exclusion	61
III. CONSTITUTION DES GROUPES ANS et IANS	62
1) Déroulement pratique de l'étude.....	62
2) Critères utilisés pour définir les groupes.....	63
IV. DÉROULEMENT PRATIQUE DE L'ÉTUDE	65
1) Analyse principale	65
2) Analyse secondaire	68
3) Recueil de données complémentaires	71
V. ANALYSE STATISTIQUE	72
RÉSULTATS	73
I. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE.....	74
II. ANALYSE PRINCIPALE : RECHERCHE DES FACTEURS ASSOCIÉS À UNE ATTEINTE NEUROLOGIQUE SÉVÈRE EN RÉANIMATION	78
1) Caractéristiques démographiques	78
2) Caractéristiques réanimatoires	79
3) Biologie à l'admission en réanimation	80
4) Traitements.....	82
5) Antécédents.....	82
6) Durée d'hospitalisation	83

7) Imagerie cérébrale et ponction lombaire dans le groupe avec ANS.....	85
III. ANALYSE SECONDAIRE : ÉVALUATION DU DEVENIR À M3	87
1) La fonction respiratoire	89
2) Sequelles neurologiques.....	90
3) Capacité fonctionnelle	91
4) Évaluation neuropsychologique.....	94
5) Évaluation psychiatrique.....	95
6) Résultats biologiques à M3.....	96
7) Évaluation de la qualité de vie à M3	97
DISCUSSION	98
I. ÉTIOLOGIE DES ATTEINTES NEUROLOGIQUES SÉVÈRES	101
1) La gravité de l'atteinte respiratoire	102
2) Le rôle de la micro et de la macro angiopathie, place de l'imagerie cérébrale	103
3) La part de l'invasion virale par rapport à l'inflammation du tissu cérébral	105
4) L'insuffisance rénale.....	107
5) La part liée à la réanimation	108
II. ÉVOLUTION DE LA COHORTE À 3 MOIS DE LA SORTIE DE RÉANIMATION	111
1) Evaluation respiratoire	111
2) Evaluation neurologique et fonctionnelle.....	112
3) Evaluation neuropsychologique et psychiatrique.....	114
4) Évaluation biologique	115
5) Évaluation de la qualité de vie	116
III. PERSPECTIVE POUR LES PATIENTS AVEC ANS	117
IV. POINTS FORTS/LIMITES DE L'ÉTUDE	118

CONCLUSION.....120

ANNEXES.....125

BIBLIOGRAPHIE130

INTRODUCTION

En décembre 2019, à Wuhan (province de Hubei, en Chine), une épidémie de pneumopathie d'allure virale et d'étiologie inconnue fait son apparition. En janvier 2020 est mis en évidence dans un prélèvement de liquide broncho-alvéolaire, un nouveau virus de la famille des coronavirus appelé *coronavirus 2 (Cov-2)*. Ce dernier est responsable d'une atteinte principalement pulmonaire pouvant entraîner un syndrome de détresse respiratoire aigu ou SARS-CoV-2. L'épidémie s'étend alors à toute la Chine puis gagne progressivement l'Europe, et l'OMS déclare l'état de pandémie mondiale le 11 mars 2020.

Le premier cas de COVID-19 en France est officiellement détecté le 24 janvier 2020. La première vague de contamination qui touche la région Grand Est fait suite à un rassemblement religieux dans le département du Haut Rhin du 17 au 21 février 2020. Elle sature le système de santé de cette région sans toucher le reste de la France.

Le 12 mars 2020, les premières mesures de confinement sont décidées par le gouvernement Français pour faire face à l'afflux de patients dans les Hôpitaux. Par la suite d'autres gouvernements prendront cette décision à travers le monde.

Au total en mai 2022, 528 millions de patients ont été infectés par le SARS-CoV-2 et 6,33 millions de décès lui sont attribués (1).

I. SARS-CoV-2

1) Historique

Les coronavirus sont des virus qui infectent l'Homme ainsi que diverses espèces animales (oiseaux et mammifères principalement). Ils ont tout d'abord été décrits chez les animaux, et sont isolés pour la première fois en 1960 par culture cellulaire à partir de sécrétions respiratoires d'individus infectés. La première appellation « coronavirus » a lieu dans le 1^{er} rapport du Comité International de taxonomie des virus en 1971. (2)

L'intérêt scientifique à leur égard s'émeuse ensuite progressivement pendant 40 ans.

La première pandémie du 21^e siècle leur donne un regain d'intérêt : en mars 2003 est identifié un premier coronavirus responsable d'une atteinte respiratoire sévère chez l'Homme. Il est ainsi nommé « *severe acute respiratory syndrome-related coronavirus* », abrégé par le terme « *SARS-CoV* » (3)

D'autres épidémies suivront avec la mise en évidence d'autres coronavirus aux Pays-Bas et à Hong-Kong (HCoV-NL63 et HCoV-HKU1).

En 2012 en Arabie saoudite est découvert un coronavirus qui circule quasi-exclusivement dans la péninsule arabique, et qui sera nommée MERS-CoV pour *Middle East*

respiratory syndrome-related coronavirus. Il touche 2500 personnes avec une mortalité estimée à 35% (4).

Leur fort pouvoir d'émergence est confirmé par l'apparition au 21^e siècle d'un troisième coronavirus responsable d'atteinte respiratoire sévère : le coronavirus 2. La pathologie qui en découle est nommée Coronavirus disease-2019 ou COVID-19, à l'origine de la pandémie qui a frappé le monde à partir de décembre 2019.

2) Classification et Taxonomie des Coronavirus humains

Les Coronavirus appartiennent à l'ordre des *Nidovirales*, à la famille des *Coronaviridae* et à la sous-famille des *Coronavirinae*. Parmi les *Coronavirinae*, on distingue 4 genres de virus : les *Alphacoronavirus* et les *Betacoronavirus* qui infectent principalement les mammifères, ainsi que les *Gammacoronavirus* et les *Deltacoronavirus* qui infectent principalement les oiseaux (Figure 1).

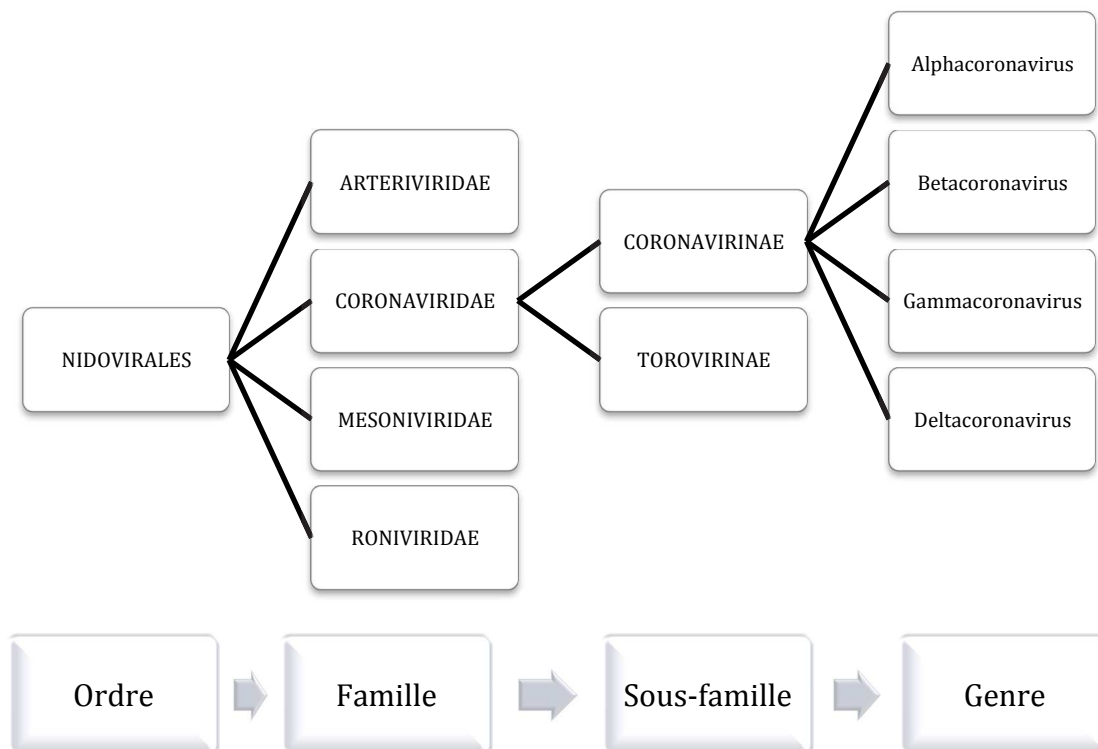


Figure 1 : Taxonomie des Coronavirus d'après l'article de Segondy M et al. (4)

Les sept coronavirus responsables d'infections humaines se répartissent dans les genres *Alphacoronavirus* et *Betacoronavirus* (Tableau 1). (4)

Genre	Sous-Genre	Espèce
Alphacoronavirus	Duvinacovirus	HCoV-229E
	Setracovirus	HCoV-NL63
Betacoronavirus	Embecovirus	HCoV-OC43
	Merbecovirus	HCoV-HKUI
	Sarbecovirus	Mers-CoV
		Sars-CoV-1
		Sars-CoV-2

Tableau 1. Classification des coronavirus infectant l'Homme

Les coronavirus, y compris humains, ont une origine animale. Ils proviennent d'un réservoir composé par des rongeurs et des chauves souris. C'est à partir d'hôtes intermédiaires qu'ils se transmettent à l'homme (Tableau 2)

Espèce	Hôte naturel	Hôte intermédiaire
HCoV-229E	Chauves-souris	Dromadaire
HCoV-NL63	Chauves-souris	?
HCoV-OC43	Rongeurs	Bovins
HCoV-HKU1	Rongeurs	?
Mers-CoV	Chauves-souris	Dromadaire
Sars-CoV-1	Chauves-souris	Civette palmiste masquée
Sars-CoV-2	Chauves-souris	Pangolin ?

Tableau 2. Hôtes naturels et intermédiaires des coronavirus infectant l'homme d'après l'article de Segondy M et al. (4)

Quatre de ces virus sont endémiques et sont responsables d'affections respiratoires bénignes : l'HCoV-229E, l'HCoV-NL63, l'HCoV-OC43 et l'HCoV-HKU1.

Les autres coronavirus humains (HCoV) ont émergé récemment et sont hautement pathogènes pour l'Homme, ce sont le Sars-CoV, le Mers-CoV et le Sars-CoV-2.

3) Structure et mode d'action

Les coronavirus doivent leur nom à leur aspect en microscopie électronique : ce sont des virus dits « enveloppés » par de multiples spicules (protéines S), qui leur confèrent une couronne en surface (Figure 2). Une particule virale mesure de 100 à 150 nm. Leur génome est constitué d'ARN de polarité positive, d'une taille de l'ordre de 30 kilobases, ce qui en fait le génome le plus grand parmi les virus à ARN. (5)

La particule virale est formée par une nucléocapside, composée de la protéine N, elle-même reliée à l'ARN génomique. L'enveloppe du virus est composée par 3 glycoprotéines d'enveloppe qui sont reliées à la protéine N : ce sont les protéines E, M et S. Certains coronavirus possèdent une glycoprotéine d'enveloppe supplémentaire : l'hémagglutinine-estérase (HE).

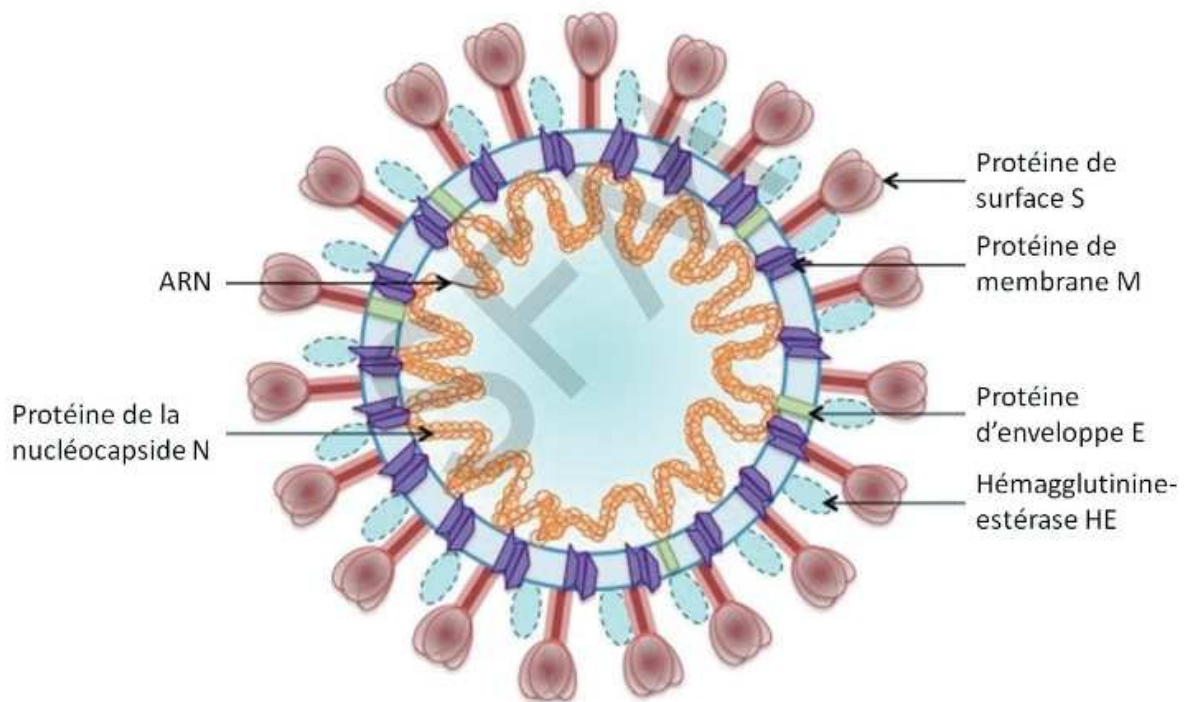


Figure 2 : Structure des Coronavirus (Source : Société Française de Microbiologie)

La protéine S est essentielle pour le cycle viral. Elle permet l'adhésion à la cellule cible, détermine ainsi le tropisme tissulaire des coronavirus (CoV) ainsi que leur spectre d'hôte. Elle est la cible de la réponse immunitaire humorale et cellulaire, et induit la formation d'anticorps neutralisants. La région du génome qui code pour cette protéine est constituée de régions *hypervariables*: elle est donc aussi à l'origine de la forte capacité de mutation des coronavirus.

4) *Transmission*

Le caractère enveloppé des virus leur confère une fragilité dans le milieu extérieur. L'enveloppe virale est indispensable au pouvoir infectieux, mais est dégradée par la chaleur, la dessiccation, les détergents et les solvants. La transmission interhumaine a donc lieu le plus souvent entre individus par voie respiratoire, via des gouttelettes de plus de 5µm de diamètre émises lors de la toux ou d'éternuements. Une transmission aérienne via des aérosols de moins de 5µm de diamètre est évoquée mais semble moins certaine. Le CoV-2 persiste par ailleurs pendant 8h sur des surfaces inertes, ouvrant la voie à une transmission par des surfaces souillées par des liquides biologiques humains. Les patients infectés présentent une contagiosité maximale pendant les quatre jours entourant le début des symptômes.

5) *Formes cliniques des atteintes liées au CoV-2*

Le CoV-2 est responsable de la maladie appelée Covid-19, dont l'atteinte est polymorphe. Le récepteur humain sur lequel se fixe le virus est la protéine *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), présente sur l'ensemble du tractus respiratoire (sur les pneumocytes de type 2), sur les cellules du tractus gastro-intestinal et sur les cellules endothéliales.

80% des patients développent une forme asymptomatique ou des symptômes bénins de la maladie, 15% des patients nécessitant une hospitalisation et 5% présentent une forme sévère de la maladie nécessitant une hospitalisation en réanimation (6)

Chez les patients symptomatiques, la période d'incubation dure moins de 14 jours (médiane de 5 jours).

Différentes formes cliniques sont observées lors d'une infection à SARS-CoV-2 :

- L'atteinte **respiratoire** est marquée par une évolution en trois phases : une première phase d'incubation, suivie d'une deuxième phase symptomatique. On observe le plus souvent une toux (75%) fébrile (80%), d'abord sèche puis avec expectorations. La dyspnée est de gravité variable selon l'évolution de la maladie, en allant de la virose respiratoire bénigne jusqu'à la détresse respiratoire. L'ensemble du tractus respiratoire est touché (Figure 3). La troisième phase de l'atteinte respiratoire correspond au développement d'un SDRA avec un délai médian de 8 jours après le début des symptômes. C'est cette atteinte qui fait toute la gravité de la maladie avec une mortalité à ce stade estimée à 50%. L'atteinte radiologique met en évidence au scanner des images en verre dépoli (dit de « *crazy paving* ») bilatérales, multifocales, asymétriques, prédominant dans les régions périphériques postérieures et basales (7,8).

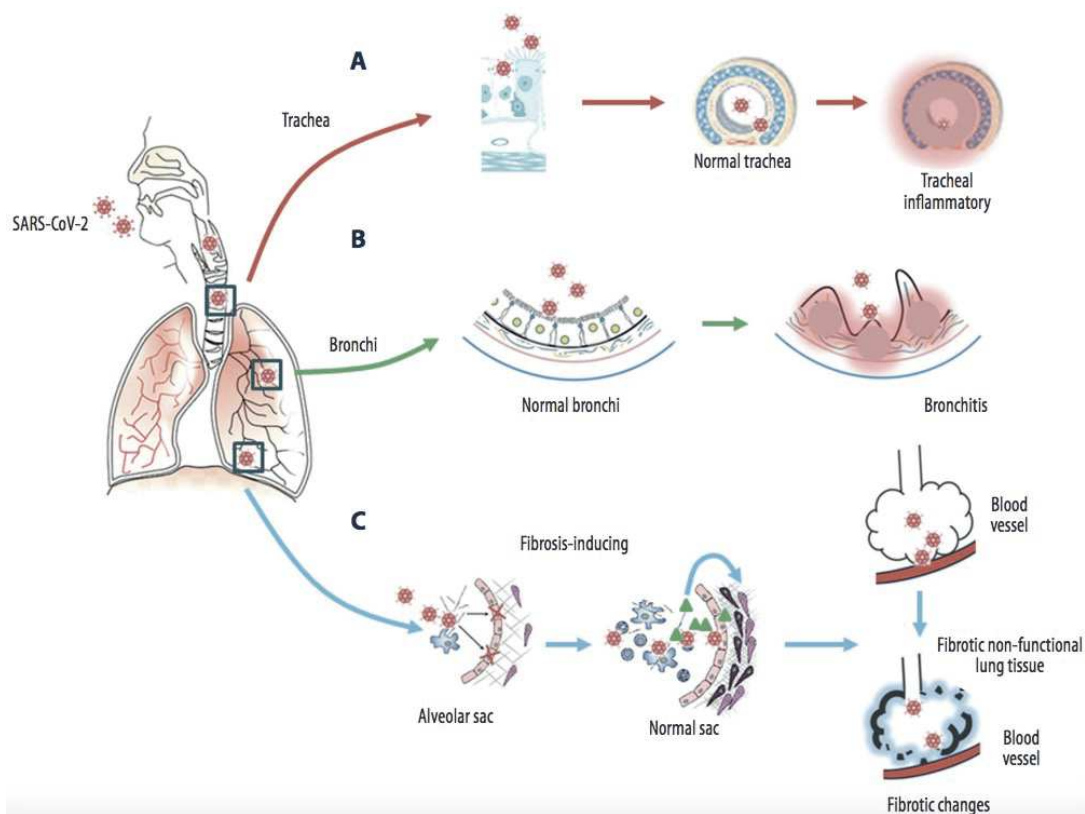


Figure 3: Physiopathologie de l'atteinte respiratoire d'après l'article de Wang F et al. (9)

- L'atteinte **neurologique** : il existe un risque majoré d'atteintes neurologiques sévères (ANS) lors d'une infection au SARS-CoV-2. Quatre tableaux principaux sont observés : il s'agit d'encéphalopathie, d'accidents vasculaires cérébraux, d'atteintes neuro inflammatoires centrales et de syndrome de Guillain Barré. Leur description sera réalisée ci-après.
- L'atteinte **vasculaire** : il existe un risque majoré d'événement thromboembolique veineux à type de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire : de 5 à 10% de malade hospitalisé en secteur conventionnel et entre 25 et 50% pour les formes graves hospitalisées en réanimation. Les D-dimères sont alors presque

systématiquement élevés. Une majoration des cas de thromboses artérielles a également été décrite. (10)

- L'atteinte **myocardique** : 20% des patients hospitalisés pour la covid19 présentent une élévation des troponines, associée à un moins bon pronostic. Les étiologies associées à l'élévation de ce marqueur sont les infarctus de type 1 (par occlusion coronarienne) ou 2 (par augmentation des besoins ou par diminution des apports en oxygène aux myocytes), les myocardopathies de stress (Tako Tsubo), et les myocardites virales (11)
- L'atteinte **digestive** est marquée par une anorexie et une agueusie (50%), des diarrhées (47%), des nausées et des vomissements (32%), des douleurs abdominales, et une cytolysé hépatique (25%). (12)
- L'atteinte **biologique** est fréquente dans les formes symptomatiques : on retrouve un syndrome inflammatoire avec hyperleucocytose et élévation des polynucléaires neutrophiles (PNN), une lymphopénie, une élévation de la *C reactive protein* (CRP), une hyperferritinémie, une hypoalbuminémie, une élévation de la lactate deshydrogénase (LDH) (40%) et du fibrinogène. Une alcalose respiratoire est fréquemment mise en évidence, expliquée par la polypnée. Il existe des troubles de l'hémostase, notamment dans les formes sévères.
- **D'autres atteintes** sont parfois retrouvées, en particulier ophtalmologiques (conjonctivite) ou cutanées. Il existe un faible risque d'insuffisance rénale à la phase initiale mais ce risque est majoré dans les formes graves, avec une origine probablement multifactorielle.

6) Traitement

Il n'existe pas, en janvier 2020, de traitement antiviral spécifique reconnu par la communauté scientifique contre les coronavirus. Plusieurs traitements sont mis à l'épreuve afin de répondre à l'urgence sanitaire.

a. Traitements curatifs

L'essai clinique DISCOVERY (13) est une étude randomisée et contrôlée qui visait à tester 5 groupes de traitement : le Remdesivir, le lopinavir/ritonavir, le lopinavir/ritonavir avec interféron bêta (qui sont des inhibiteurs de la réplication virale), l'hydroxychloroquine (inhibiteur de la pénétration cellulaire par le virus (14)) et un groupe contrôle sans traitement spécifique. L'étude fut prématurément interrompue pour cause de futilité et de sécurité. (15)

Le premier traitement efficace reconnu en septembre 2020 est la corticothérapie par dexaméthasone à la dose de 6mg/j pour une durée de 10 jours. Elle permet une réduction significative de la mortalité dans les formes respiratoires graves liées au Sars-CoV-2 (16).

En février 2022, la HAS reconnaît les traitements médicamenteux suivant comme efficace contre le Sars-CoV-2 (17) :

- la *dexaméthasone* (anti inflammatoire stéroïdien) dans les formes graves avec oxygénorequérance
- le *PF-07321332/ritonavir (Paxlovid)* (inhibiteur de la réplication virale): dans les formes sans oxygénorequérance à risque élevé d'évoluer vers une forme grave
- le *tocilizumab* (inhibiteur de l'interleukine 6) dans les formes oxygénorequérantes traitées par corticothérapies systémiques, à l'exclusion des patients traités par ventilation mécanique invasive
- le *Sotrovimab*, et le *Casirivimab-imdevimab* (anticorps monoclonaux ciblant la protéine S du virus) dans les formes sans oxygénorequérance à risque élevée d'évoluer vers une forme grave
- le *Tixagévimab* et le *cilgavimab* (anticorps monoclonaux ciblant le domaine de liaison de la protéine S du virus), en prophylaxie pré-exposition de la covid-19 chez les patients adultes de 18 ans et plus immunodéprimés et faibles répondeurs à la vaccination, ou présentant une contre indication vaccinale.

Sont reconnus comme ayant un service médical rendu insuffisant :

- *XAV-19 : Immunoglobuline G porcine anti SARS-Cov-2*
- le *molnupiravir*
- le *remdesivir*

b. Les traitements préventifs

Il n'existe pas de traitement préventif reconnu contre la Covid-19 au début de la pandémie. La communauté scientifique et médicale entame des travaux de recherche dès l'émergence de la maladie, et la première vaccination contre la Covid-19 a lieu le 27 décembre 2020 soit 1 an après le début de l'épidémie en Chine.

Différents procédés de vaccination sont mis à jour : les vaccins dits « classiques » avec virus inactivés ou recombinants et les vaccins dits « à ARNmessenger » qui synthétisent la protéine S du virus.

En 2022, 5 vaccins sont recommandés par l'agence européenne de médecine :

- *Tozinameran (Comirnaty®), de BioNTech and Pfizer)*
- *Nuvaxovid (Novavax ®)*
- *Elasomeran (Spikevax® de Moderna)*
- *ChAdOx1-S (Vaxzevria®, d'AstreZeneca)*
- *Ad26.COV2-S [recombinant] (Covid-19 Vaccine Janssen ®)*

La HAS indique le 10 janvier 2022 que la vaccination est efficace à plus de 90% pour réduire les formes graves de Covid-19 (décrit comme les hospitalisations et les décès pour Covid-19), à condition de bénéficier d'un schéma vaccinal avec 2 doses pour la plupart des vaccins.

En raison d'une baisse de l'immunité dès 3 mois après un schéma vaccinal composé de deux doses, une dose de rappel permet d'abaisser la mortalité de 85% par rapport à l'absence de rappel vaccinal. (18)

II. ATTEINTE NEUROLOGIQUE LIÉE AU SARS-CoV-2

Le terme « *neurocovid* » désigne l'ensemble des atteintes neurologiques induites par une infection au CoV-2. Il touche 0,9% des patients, dont 8 à 13% des patients hospitalisés. Les atteintes sont de gravité variable, et sont à l'origine d'une majoration du risque de mortalité (19). On distingue 4 tableaux neurologiques principaux : l'encéphalopathie associée au Covid-19, les accidents vasculaires cérébraux, les atteintes neuro inflammatoires centrales et les polyradiculonévrites. Leurs conséquences en terme de handicap à long terme et les facteurs prédisposants sont peu connus à ce jour.

1) *Le Neuro-Covid*

a. Atteintes fréquentes

i. Encéphalopathie associée au Covid-19

Allant de l'état confusionnel jusqu'au coma, c'est une des complications neurologiques les plus courantes chez les patients hospitalisés en soins intensifs (20). Elle peut être d'origines diverses : désordre métabolique, médicamenteuse, hypoxique, micro ou macro vasculaire, ou encore infectieuse.

Une cohorte strasbourgeoise de 58 patients rapportait en mars 2020 14% d'états confusionnels à l'admission en réanimation pour détresse respiratoire liée au covid19 et 67% à la levée de la sédation (21). Dans une autre étude strasbourgeoise, la confusion était présente chez 85% des patients au cours d'un séjour en réanimation, avec altération du pronostic en terme de morbidité et de mortalité (22).

Deux profils d'encéphalopathies sont observés dans le cadre d'une forme sévère de SARS-CoV-2:

- **Un état confusionnel:** hypo ou hyperactif, caractérisé par une agitation psychomotrice ou par des phases stuporeuses, une inversion du cycle nyctéméral et un possible onirisme. Il est fréquemment observé dans la phase qui précède les formes respiratoires sévères.
- **Retard de réveil en soins intensifs:** observé chez les patients ayant présenté un SDRA sévère, il se caractérise par un coma non expliqué par le contexte réanimatoire (hypoxique, métabolique, médicamenteuse). Son évolution est variable allant de la récupération quasi complète jusqu'au mutisme akinétique (tableau caractérisé par l'absence d'initiation du mouvement volontaire et de la parole chez un patient éveillé). Les facteurs prédisposants ne sont pas à ce jour connus.

Dans le cadre d'une encéphalopathie associée au Covid-19, l'EEG met en évidence un ralentissement global, thêta ou delta aspécifique (23).

L'IRM cérébrale associée à cette encéphalopathie met en évidence différents patterns (24) :

- des microhémorragies de la substance blanche, notamment du splénium du corps calleux (figure 4)
- des lésions localisées dans le lobe temporal médial
- la présence de lésions sustentorielles hyperT2, hypoADC avec prise de contraste au gadolinium
- une prise de contraste leptoméningée

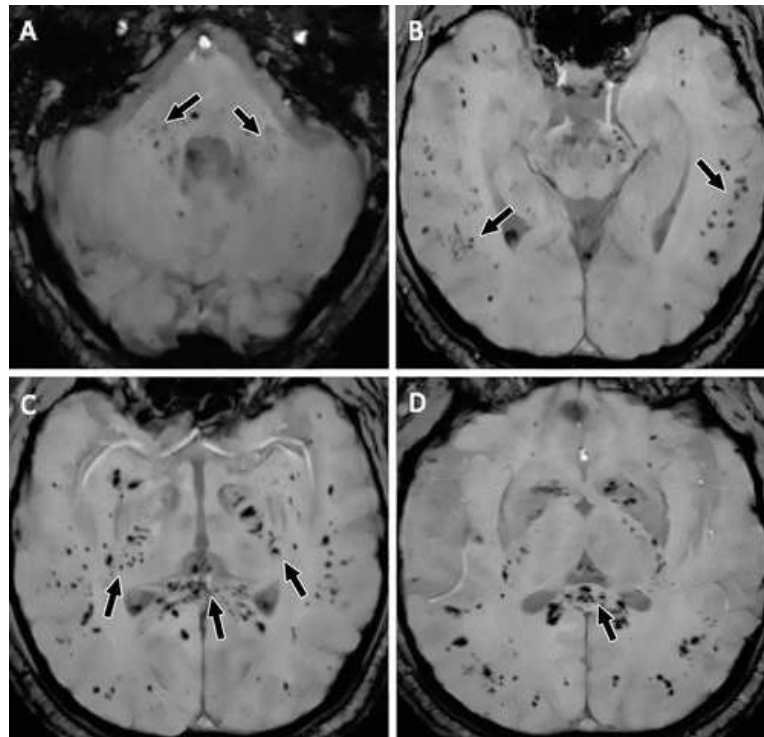


Figure 4 : IRM cérébrale d'un patient présentant une ANS liée au SARS-CoV-2. Multiples microhémorragies de la substance blanche, notamment du corps calleux, de la capsule interne, et des pédoncules cérébraux (19)

Des cas particuliers d'encéphalopathies nécrosantes aiguës, liée au SARS-CoV-2, ont été décrits (25): il s'agit à l'imagerie de multiples lésions nécrotico-hémorragiques, oedémateuses, bilatérales, touchant notamment le thalamus et le putamen.

La ponction lombaire met le plus souvent en évidence une altération de la BHE marquée par une hyperprotéinorachie (augmentation du quotient d'albumine) et une augmentation de la synthèse intrathécale de cytokines pro inflammatoires (26). On note parfois une augmentation de la cellularité, et des bandes oligoclonales d'immunoglobulines évoquant un profil en miroir (27). La détection du CoV-2 dans le liquide rachidien est rare mais est recensée dans la littérature (28). Il n'y a pas de synthèse intrathécale d'anticorps anti SARS CoV-2.

ii. Accident vasculaire cérébral

Au cours d'une infection à la Covid-19, le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique semble multiplié par 5 avec une augmentation de leur gravité (attestée par l'élévation du score NIHSS) (29). Le territoire touché est celui des artères de gros et de moyen calibre, avec une atteinte fréquente sur de multiples territoires. Les thrombus surviennent sur des artères saines ou sur rupture de plaque d'athérome. Le bilan étiologique est fréquemment négatif à l'exclusion de l'infection virale (30). Les formes hémorragiques des AVC semblent également augmentées, bien que l'anticoagulation

utilisée pour les formes graves rend difficile l'interprétation des données cliniques (31,32).

De rares cas de thrombophlébite cérébrale sont également décrits (33)

b. Atteintes rares

i. Atteinte neuro-inflammatoire centrale

De mécanisme immun, il en existe des tableaux multiples (34,35):

- Encéphalite, méningite, myélite
- Encéphalomyélite aiguë disséminée
- Encéphalite aiguë nécrosante
- Leuco encéphalopathie aiguë hémorragique de Hurst
- Myoclonus et syndrome parkinsoniens aigus

ii. Syndrome de Guillain-Barré

Ce syndrome est fréquemment déclenché dans les suites d'une infection virale ou bactérienne (*CMV, EBV, Campylobacter jejuni*). Les lésions démyélinisantes caractéristiques de ce syndrome sont en rapport avec la production et le passage dans les espaces

endoneuronaux d'anticorps, de cytokines et de protéinases, la lésion finale étant réalisée par le macrophage.

L'atteinte la plus fréquente liée au CoV-2 est la forme classique, sensitivomotrice (36). Elle est le plus souvent associée à une atteinte respiratoire sévère avec recours à la ventilation mécanique dans environ 30% des cas (36).

D'autres formes, plus rares, sont également décrites :

- les formes axonales
- le syndrome de Miller-Fisher
- la diplégie faciale
- les formes avec atteinte prédominante de nerfs crâniens
-

2) Atteinte neurologiques liées au CoV-2 hors NeuroCovid

Il existe des signes fonctionnels neurologiques dont le mécanisme principal ne semble pas être lié à une atteinte directe du système nerveux (37,38). On distingue :

- des céphalées, des vertiges, des myalgies
- des troubles du goût et de l'odorat
- syndrome de fatigue chronique post covid19, parfois appelé « covid long »

3) Physiopathologie de l'atteinte neurologique

Les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte neurologique demeurent imparfaitement connus à ce jour. Lorsque sont pratiquées des autopsies de patient décédés de la Covid19, le virus responsable est identifié dans le tissu cérébral ainsi que dans d'autres organes (notamment le poumon (39), le cœur, le rein), témoignant du caractère multi systémique de cette infection (40).

a. Invasion du SNC

Concernant le mécanisme de la pénétration du parenchyme cérébral par le SARS-CoV-2, différentes hypothèses sont actuellement retenues (Figure 5) :

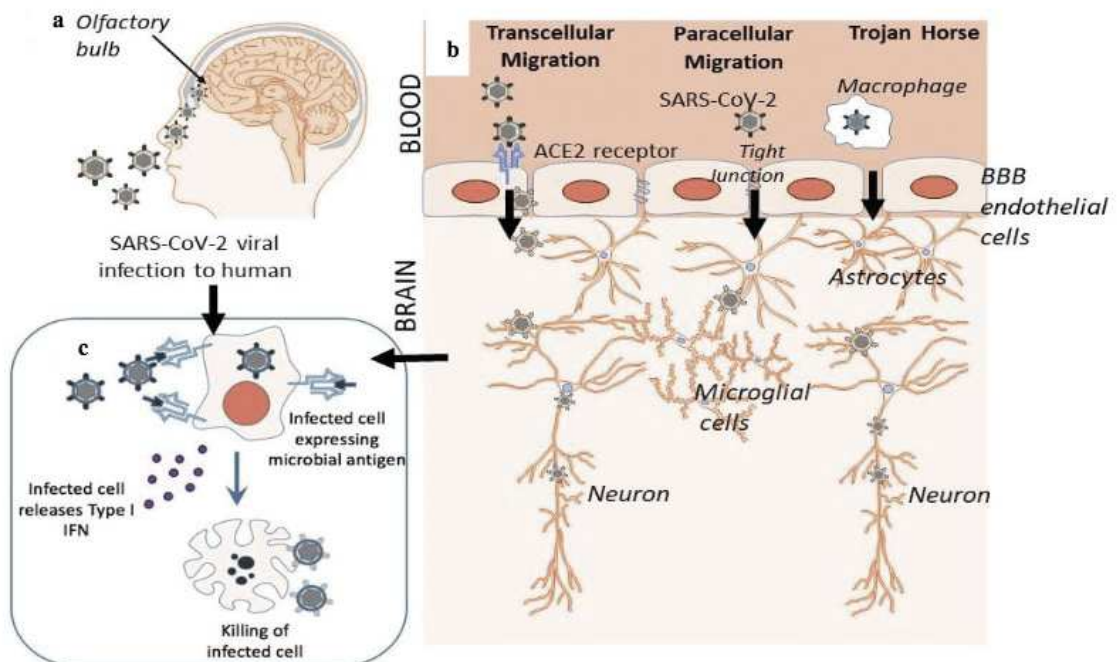


Figure 5 : Physiopathologie de l'invasion du système nerveux central (41)

- L'hypothèse hématogène:

- Le passage **transcellulaire** : liaison du CoV-2 au récepteur ACE2 des cellules endothéliales de la BHE, sans réplication mais avec transport du virus dans l'espace cérébral.
- Le passage **paracellulaire** : l'inflammation massive décrite comme un « orage cytokinique » déclenché par la virémie augmente la perméabilité des espaces paracellulaires, à l'origine d'un passage direct du virus dans le cerveau.
- *L'infection des cellules immunitaires*, hypothèse du « **cheval de Troie** » : en pénétrant dans les monocytes, les granulocytes et les lymphocytes via le récepteur ACE2, le virus passe la BHE.

- L'Hypothèse nerveuse :

Le CoV-2 pourrait pénétrer le SNC à partir des nerfs périphériques par voie rétrograde, en pénétrant par voie axonale et en remontant le long des microtubules. Cette théorie a été particulièrement décrite pour expliquer l'anosmie qui pourrait être liée à l'atteinte du bulbe olfactif. Cependant, des données récentes suggèrent que le CoV-2 ne serait pas un virus neurotrophe et que l'atteinte olfactive est liée en réalité à une atteinte indirecte du SNP via les cellules de soutien de la muqueuse olfactive (« *sustentacular cells* »). Celles ci expriment en effet des protéines d'attache du virus dont ACE2. (42)

b. Physiopathologie de l'encéphalopathie associée au SARS-CoV-2

Fréquemment observée en soins intensifs, l'encéphalopathie associée au CoV-2 n'est pas complètement expliquée à ce jour. Différents facteurs semblent participer, dans une proportion variable :

- **L'hypoxémie** : fréquente et profonde en USI, elle est induite par la pneumopathie à SARS-CoV-2. L'hypoxémie est un facteur de risque indépendant de déficit neuropsychologique. (43)
- **Les thromboses macro ou microcirculatoires** : estimées à environ 16% des cas, elles sont à l'origine d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) (44). Une encéphalopathie est alors parfois associée.
- **L'inflammation du SNC** : une dysfonction de l'endothélium vasculaire, par l'inflammation systémique ou par le virus lui-même, avec altération de la BHE est une hypothèse actuellement explorée. L'endothélium développerait des caractéristiques pro-thrombotiques et pro-inflammatoires, à l'origine d'un dysfonctionnement cérébral (45). Le concept de « Cytokine storm » ou « orage cytokinique » est décrit dans les formes graves de SARS-CoV-2. Il s'agit d'un état d'inflammation systémique avec dysfonction du système immunitaire et sécrétion massive de cytokines pro inflammatoires (IL4,IL10), à l'origine d'une défaillance multiviscérale, notamment cérébrale (46). On observe également une lymphopénie portant sur les Lymphocytes CD4+ et CD8+, fragilisant le système immunitaire.

- **L'Atteinte immune** : une autre hypothèse est celle d'une atteinte dysimmunitaire. Le délai des symptômes parfois tardifs par rapport à l'infection et la réponse aux traitements immunomodulateurs est en faveur de ce mécanisme (47).
- **Le caractère neuropathologique direct du virus**, hypothèse qui semble à ce jour moins probable.
- **L'Insuffisance rénale aigue (IRA)**: 20% des patients hospitalisés pour une pneumopathie à covid-19 et 50% des patients en soins intensifs développent une IRA. Sa relation avec l'atteinte neurologique est multifactorielle. Il peut en résulter une accumulation de médicaments, de cytokine pro-inflammatoires ou de troubles électrolytiques. Il peut également survenir une augmentation de la perméabilité de la BHE via l'accumulation de toxines urémiques, avec passage de molécules neurotoxiques. (48)
- **Thérapeutiques médicamenteuses** administrées en soins intensifs : en réanimation chirurgicale, la sédation médicamenteuse est classiquement réalisée par des molécules à $\frac{1}{2}$ vie d'élimination courte (comme le rémifentanil et le propofol), afin d'obtenir des réveils dits « rapides ». Le contexte d'urgence sanitaire ainsi que les pénuries médicamenteuses durant la première vague de l'épidémie de Covid, ont poussé les praticiens à réaliser des sédations avec des molécules à $\frac{1}{2}$ vie d'élimination longue, telles que le midazolam et le sufentanil. Ces modifications thérapeutiques peuvent être à l'origine de l'encéphalopathie observée en USI. (49)

- **L'Hyponatrémie** : environ un quart des patients hospitalisés en USI développent une hyponatrémie par SIADH (50), pouvant être à l'origine d'une altération de la vigilance (51).

III. ATTEINTES NEUROLOGIQUES LIÉES À LA RÉANIMATION

Lors d'une hospitalisation en réanimation, des complications neurologiques propre à la réanimation peuvent survenir, indépendamment du motif d'admission.

Leur fréquence et leur gravité dépendent du terrain, et de la lourdeur des soins dispensés. Nous nous intéresserons dans ce travail à trois d'entre elles : la neuromyopathie de réanimation, le retard de réveil et la dysfonction cognitive aigue. Ces situations sont celles qui sont le plus souvent rencontrées et qui altèrent le pronostic fonctionnel ainsi que la qualité de vie des patients.

1) *La neuromyopathie de réanimation*

La polyneuropathie de réanimation (PNMR) est l'atteinte neurologique la plus fréquemment observée en réanimation (environ **50%** des patients de réanimation après 7 jours de VM) (52). Elle survient chez des patients atteints d'une affection aigue mettant en jeu le pronostic vital, avec nécessité de prise en charge en USI. Les patients sont le plus

souvent indemnes de toute atteinte neurologique préalable. Elle traduit une défaillance multiviscérale qui affecte également le système neuromusculaire et squelettique. Elle est aggravée par les traitements invasifs employés en réanimation, avec comme principaux déterminants la sédation et l'immobilisation prolongée. Le système neuromusculaire peut être atteint à différents étages : l'axone, la jonction neuromusculaire et le myocyte lui-même (53).

Cette neuropathie se traduit cliniquement par une faiblesse musculaire affectant les 4 membres de manière homogène, avec à la phase aiguë une atteinte plutôt rhizomélisque (épaules et hanches). Les formes cliniques vont de la tétraparésie modérée jusqu'à la tétraplégie complète, avec muscles de la face en général préservés. Les réflexes ostéotendineux sont affaiblis, voire abolis, mais peuvent être conservés. Des troubles sensitifs peuvent parfois exister, lorsque l'atteinte est axonale.

L'atteinte respiratoire est fréquente par le biais d'une atteinte du muscle diaphragmatique, et grève le pronostic de cette pathologie. On observe en effet une augmentation de la durée de VM (54). La présence d'une PNMR est par ailleurs associée à une augmentation de la mortalité en USI d'un facteur allant de 3 à 7 (55).

Le diagnostic de la maladie est clinique, orienté par le contexte. La force musculaire est estimée par le score MRC, qui mesure la force musculaire, cotée de 0 à 5 dans 3 segments (proximal, intermédiaire, distal) sur chacun des 4 membres. La PNMR est avérée lorsque le score MRC est <48, complété par une dynamométrie tenue à la main (<11kg pour les hommes et <7kg pour les femmes) (56). Lorsqu'un électromyogramme (EMG) est réalisé,

il met en évidence une baisse du potentiel d'action musculaire lors de la stimulation nerveuse, et la présence d'activité électrique musculaire spontanée dans différents territoires musculaires.

Il existe des facteurs significativement associés à la survenue ou à une aggravation de la PNMR (52). Certains sont inhérents à la situation clinique, quand d'autres sont accessibles à une stratégie de prévention :

- La défaillance multiviscérale prolongée
- Le Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS)
- La sédation prolongée
- L'inactivité musculaire prolongée
- L'hyperglycémie
- La nutrition parentérale précoce
- L'utilisation de corticoïdes
- La curarisation prolongée

Dans le cas du SARS-CoV-2, il a été mis en évidence qu'un âge plus élevé avec ventilation mécanique prolongée était également un facteur de mauvais pronostic, avec une PNMR associée à mortalité plus élevée à la sortie de réanimation (55,57).

Lorsqu'un membre est immobilisé dans un plâtre durant 7 jours, sa force musculaire décroît de 25%. Les patients ventilés en réanimation sont souvent complètement immobiles toute la durée du sevrage de la VM, expliquant l'intérêt d'une mobilisation précoce en réanimation, qui est l'axe principal de prévention de la PNMR.

2) *Le retard de réveil*

Lors d'une détresse respiratoire, une ventilation mécanique est souvent nécessaire, sous couvert d'un traitement sédatif permettant de faciliter l'assistance respiratoire. Lorsque le stade d'insuffisance respiratoire est résolu, l'état du patient permet d'envisager un sevrage de la sédation avec comme objectif un retour à un état d'éveil et de conscience.

Le retard de réveil est bien décrit après une anesthésie générale dans le cadre d'une chirurgie programmée (58). Il n'existe cependant pas dans la littérature de consensus pour définir le retard de réveil en réanimation. Ce délai semble propre à chaque situation clinique.

Le retard de réveil se définit comme un trouble persistant de l'éveil ou de la conscience après l'interruption de la sédation en réanimation. Une étude en neuroréanimation s'intéressant à cette thématique choisissait quant à elle un délai arbitraire de 48-72h après l'arrêt de la sédation pour obtenir l'éveil (59).

Pour rappel, l'éveil est défini par la constatation de l'ouverture des yeux. La conscience quant à elle, est l'ensemble des sentiments et des pensées d'une personne et comprend la connaissance de sa propre existence, ses sensations, la perception et l'interprétation de son environnement et de son monde intérieur.

3) *La dysfonction cognitive aigue*

Au cours d'une hospitalisation en soins intensifs, une dysfonction cognitive aigue est parfois observée. Elle peut survenir du fait d'une agression neurologique ou systémique, et est fréquemment observé lors de la phase de réveil. Elle survient en moyenne dans 1/3 des hospitalisations en soins intensifs (60).

Cette dysfonction (appelée *delirium* en anglais) s'apparente en partie à un syndrome confusionnel qui fluctue dans le temps, une inversion du rythme nyctéméral, un défaut d'attention, une désorientation temporo-spatiale et une désorganisation de la pensée. Des hallucinations visuelles et auditives sont fréquentes.

Le comportement est altéré et peut prendre la forme d'une prostration avec indifférence (hypoactivité). Il prend dans d'autres situations la forme d'une intense agitation avec opposition (hyperactivité).

IV. CONTEXTE DE L'ETUDE

Au début du mois de mars 2020, le CHU de Strasbourg fait face à un afflux massif de patients, au cours de ce qui sera la première vague de Covid-19. En avril 2020, 155 patients sont hospitalisés simultanément dans les réanimations des hôpitaux universitaires de Strasbourg, saturant le système de soin, et faisant apparaître les pénuries de personnel et de médicaments. Au delà de leur nombre, ces hospitalisations sont longues avec une durée moyenne de séjour de 14,5 jours à Strasbourg (61). Cette durée peut être expliquée par la sévérité des SDRA, par leur évolution lente, et par les multiples complications rencontrées au cours de cette pathologie, en particulier neurologique.

Il est fréquent d'observer des complications neurologiques (décrites ci dessus) au cours ou au décours d'un séjour en réanimation. Cependant, les équipes médicales et paramédicales étaient particulièrement intriguées par la fréquence élevée des atteintes neurologiques rencontrées dans cette pathologie, qui semble à première vue respiratoire. Lors de la réalisation de ce travail, plusieurs études s'étaient intéressées aux atteintes neurologiques du SARS-CoV-2 dans la période qui précède le SDRA, notamment l'anosmie, et la dysgueusie. Peu d'études font état des complications neurologiques observées en réanimation lors de la phase aiguë ou lors de la résolution du SDRA, et encore moins d'études décrivent leur évolution à distance.

L'objectif de ce travail était double. Il s'agissait d'évaluer les facteurs associés à une atteinte neurologique sévère (ANS) en réanimation lors d'un SDRA à SARS-CoV-2, et de décrire ces atteintes neurologique sévères à 3 mois de la sortie de réanimation.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. DESIGN DE L'ÉTUDE

Cette étude était une étude prospective mono centrique, comparative sur patients associée à une recherche non interventionnelle impliquant la personne humaine.

Elle était rétrospective pour l'analyse des facteurs associés à une atteinte neurologique sévère en réanimation. Elle comportait une deuxième partie prospective pour l'étude des facteurs associés à une atteinte neurologique sévère à 3 mois de la sortie de réanimation.

L'étude a été réalisée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki et a fait l'objet d'un projet de recherche interne aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) approuvé par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) de Strasbourg (RNI 2020- HUS N°7890). Un consentement écrit a été obtenu pour chacun des patients participant à cette étude.

II. POPULATION ÉTUDIÉE

1) Critères d'inclusion

Le recrutement a été réalisé lors de la première vague au CHU de Strasbourg, du 4 mars 2020 au 23 juin 2020. Les patients recrutés étaient ceux atteints d'une forme sévère de pneumopathie liée au SARS-CoV-2, ayant nécessité une hospitalisation au sein des réanimations chirurgicales des HUS. Il s'agissait de patients majeurs et affiliés à un régime de Sécurité sociale.

La forme sévère de pneumopathie liée au SARS CoV-2 était définie par l'hospitalisation en réanimation pour détresse respiratoire attribuée au CoV-2, attestée par la positivité d'un test RT - PCR par frottis nasopharyngé, ou par prélèvement respiratoire profond.

2) Critères d'exclusion

Les patients exclus de cette étude étaient les patients mineurs, ainsi que les personnes sous tutelle, curatelle ou présentant une sauvegarde de justice. Ont également été exclus les patients décédés au cours de leur hospitalisation en réanimation pour lesquels il n'était pas possible de statuer sur le statut neurologique.

III. CONSTITUTION DES GROUPES ANS et IANS

1) *Déroulement pratique de l'étude*

Lorsque l'amélioration des patients sur le plan respiratoire permettant l'arrêt des traitements sédatifs, un examen neurologique était réalisé par le réanimateur. Si une atteinte neurologique sévère inhabituelle était suspectée, un neurologue était sollicité. Celui ci classait alors les patients en deux groupes:

- Une population présentant une atteinte neurologique sévère (**ANS**)
- Une population indemne d'atteinte neurologique sévère (**IANS**)

Trois critères pouvaient définir cette atteinte neurologique sévère :

- Un déficit moteur modéré ou sévère défini par une force motrice $\leq 3/5$
- Un réveil pathologique à l'arrêt des sédations regroupant différents items :
 - Des troubles de la conscience avec score de RASS < -2
 - Une dysfonction cognitive aigue/delirium
- Une suspicion de Polyradiculonévrite aigue (syndrome de Guillain Barré)

La présence d'un seul de ces critères était suffisante pour appartenir au groupe avec ANS.

2) Critères utilisés pour définir les groupes

a. Échelle de sédation RASS

La description de l'état d'éveil était réalisée selon l'échelle de sédation « The Richmond Agitation–Sedation Scale », choisi pour sa reproductibilité et son utilisation adaptée au patient intubé et ventilé (62) (Tableau 1)

Celle ci comprend différents items de 4 à -5 évaluant l'état d'éveil du patient :

Score	Niveau	Comportement
4	Combatif	Combatif, danger immédiat envers l'équipe
3	Très agité	Tire, arrache tuyaux ou cathéters et/ou agressif envers l'équipe.
2	Agité	Mouvements fréquents sans but précis et/ou désadaptation aurespirateur
1	Ne tient pas en place	Anxieux ou craintif, mais mouvements orientés, peu fréquents, non vigoureux, non agressif.
0	Éveillé et calme	
-1	Somnolent	Pas complètement éveillé, mais reste éveillé avec contact visuel à l'appel (> 10s).
-2	Diminution légère de la vigilance	Reste éveillé brièvement avec contact visuel à l'appel (< 10s).
-3	Diminution modérée de la vigilance	N'importe quel mouvement à l'appel (ex. : ouverture des yeux), mais pas de contact visuel.
-4	Diminution profonde de la vigilance	Aucun mouvement à l'appel, n'importe quel mouvement à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum).
-5	Non réveillable	Aucun mouvement, ni à l'appel, ni à la stimulation physique (friction non nociceptive de l'épaule ou du sternum)

Tableau 1 : Représentation de l'échelle de sédation RASS

b. Evaluation de la force motrice

La force motrice était évaluée par un score de cotation musculaire allant de 0 à 5 selon la description suivante :

- 0 : absence de contraction
- 1 : contraction sans effet moteur
- 2 : contraction avec déplacement (mais pas contre la pesanteur)
- 3 : contraction contre la pesanteur
- 4 : contraction contre résistance
- 5 : normal

Celle ci était évaluée aux membres supérieurs et inférieurs par un neurologue.

c. Suspicion de Polyradiculonévrite aigue

Les critères définissant la suspicion de syndrome de Guillain Barré étaient laissés à la discrétion du neurologue. Cette suspicion reposait sur un faisceau d'arguments clinico biologique.

IV. DÉROULEMENT PRATIQUE DE L'ÉTUDE

1) Analyse principale

Le recueil de données s'est déroulé de mars 2020 à février 2022 partir des dossiers médicaux issus des logiciels ICCA® (Philips) et Dxcare® (Dedalus Healthcare).

Après la répartition des patients dans le groupe ANS et IANS en fonction de leur statut neurologique, différentes caractéristiques ont été recueillies à partir de leurs dossiers médicaux afin de déterminer des facteurs prédictifs d'atteintes neurologiques.

Les facteurs recueillis étaient multiples car la physiopathologie de l'atteinte neurologique liée à une affection sévère à SARS-CoV-2 était encore mal élucidée. Ainsi nous avons coligé :

- Les caractéristiques du patient :
 - Age
 - Sexe
 - BMI
- Le score IGS 2 à l'admission : évaluant le risque de mortalité à 24h de l'admission en USI selon des critères clinico-biologiques

- Les critères cliniques de réanimation :
 - durée de sédation
 - durée de curarisation
 - Rapport PaO₂/FiO₂ le plus bas
 - Nombre de décubitus ventraux
 - Présence d'une ECMO
 - Durée totale de ventilation mécanique invasive
 - Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
 - Choc septique
 - Trachéotomie
 - Epuration extra rénale
- La présence éventuelle des antécédents suivants :
 - Une hypertension artérielle
 - Un diabète
 - Un tabagisme
 - Un éthyisme chronique
 - Une insuffisance respiratoire chronique
 - Une insuffisance cardiaque chronique
 - Une insuffisance rénale chronique
 - Un accident vasculaire cérébral
 - Une coronaropathie
 - Une artériopathie oblitérante des membres inférieurs

- Arythmie cardiaque par fibrillation atriale
- Une maladie thromboembolique veineuse
- Une maladie auto-immune
- Les traitements chroniques du patient avant son hospitalisation :
 - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
 - Anti inflammatoire non stéroïdiens
 - Aspirine
 - Corticothérapie systémique préalable
- La biologie à l'admission en réanimation :
 - Gazométrie et lactatémie artérielle
 - Ionogramme sanguin
 - Urée/Créatinémie
 - CRP/PCT
 - Hémoglobine
 - Plaquettes
 - Leucocytes (avec analyse des lymphocytes, monocytes, et des différents polynucléaires)
 - TP/rTCA
 - Fibrinogène
 - Facteur V
 - D-dimères

2) Analyse secondaire

Les patients inclus étaient convoqués à 3 mois de la sortie de réanimation en consultation de suivi post réanimation. Les séquelles d'une affection sévère à SARS-CoV-2 étaient inconnues mais probablement multiples. Différents intervenants étaient donc impliqués pour le suivi de ces séquelles : il s'agissait d'un suivi organisé par l'équipe de réanimation chirurgicale mais associée à des pneumologues, neurologues, médecins spécialiste en médecine physique et réadaptation, neuropsychologues et psychiatres.

Ces différentes consultations ont permis de recueillir les données suivantes :

- L'indice de masse corporelle (IMC)
- Les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR)
 - Présence d'un trouble diffusif (DLCO<70%)
 - Présence d'un trouble restrictif (CPT<80%)
- Un prélèvement biologique avec les taux plasmatiques de :
 - CRP
 - Leucocytes
 - Polynucléaires neutrophiles
 - Lymphocytes
 - Fibrinogène
 - Ferritine
 - Plaquettes

- Hémoglobine
- La présence éventuelle d'un anticoagulant circulant
- Capacité fonctionnelle des patients. Elle permet d'évaluer l'état clinique des patients, nécessaire à la réalisation de tâches quotidiennes de la vie (porter, tirer, soulever,...).

La capacité fonctionnelle était évaluée selon 3 paramètres :

- La force motrice évaluée par le score MRC
- La distance maximale lors du test de marche de 6 minutes et le pourcentage théorique réalisé en fonction du sexe et de l'âge du patient. C'est évalué la distance parcourue par le patient durant 6 minutes, reflétant sa capacité fonctionnelle. La valeur absolue est recueillie, ainsi que son pourcentage par rapport à la distance théorique attendue pour l'âge, le sexe, le poids et la taille du patient. Le pourcentage considéré comme normal est de 82% de la distance théorique.
- Présence éventuelle d'une sarcopénie définie par un Hand grip test pathologique associée à une amyotrophie au scanner DXA (63).
- La présence d'une atteinte neurologique centrale ou périphérique, et la présence d'une asthénie
- Les troubles neuropsychologiques étaient recensés par les neuropsychologues avec dépistage des troubles suivants :
 - Troubles mnésiques par les 5 mots et les 5 figures de Dubois
 - Troubles de la mémoire de travail par le test de mémoire de chiffre

- Troubles exécutifs par le test FAB (*Frontal Assessment Battery*)
- Les troubles psychiatriques évalués par les psychiatres sont les suivants:
 - Troubles du sommeil par le score ISI (*Insomnia Severity Index*)
 - Cauchemars par le score NDQ (*Nightmare Distress Questionnaire*)
 - Anxiété et dépression par le score HAD (*Hospital Anxiety and Depression*)
 - Syndrome de stress post traumatique (complet ou partiel) selon les items post traumatiques du DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual, fifth version*)
- La qualité de vie était estimée par le biais du questionnaire SF-36, qui est l'un des plus utilisés dans la littérature pour cette évaluation. Il s'agit d'un score évaluant la santé physique et mentale d'un individu grâce à 36 items regroupés en 8 dimensions (cf annexe) (64) :
 - La fonction physique
 - Les limitations liées à l'état physique
 - Les douleurs physiques
 - La santé générale
 - La vitalité
 - Le bien-être social
 - La santé mentale
 - Les limitations liées à la santé mentale

Ces huit dimensions sont regroupées en deux composantes principales permettant de décrire la qualité de vie: la composante *physique* (CP) et la composante *mentale* (CM).

Chacune des réponses est pondérée selon un algorithme complexe, permettant d'obtenir un score de 0 à 100, pour chacune des dimensions et des composantes.

Plus le score est élevé, plus la qualité de vie est bonne. (65)

3) Recueil de données complémentaires

Au cours du séjour en réanimation, d'autres examens complémentaires ont été réalisés dans le groupe avec ANS (IRM cérébrale et ponction lombaire). L'indication était laissée à la discrétion des praticiens. Afin de décrire de manière exhaustive les ANS observées dans notre cohorte, ces examens ont été recueillis. Leur analyse s'est faite de manière descriptive, et non comparative car peu d'examens avaient pu être réalisés dans ce contexte infectieux à risque élevé de contagion. Concernant les IRM cérébrales, leur interprétation a été réalisée par un neuroradiologue, et leur description a été réalisée en regroupant les différentes anomalies recensées.

V. ANALYSE STATISTIQUE

Les variables continues sont décrites en présentant la médiane avec l'écart-interquartile (EIQ). Les variables catégorielles sont décrites en présentant les effectifs et pourcentages. L'étude comparative des caractéristiques des deux groupes a été effectuée grâce à un test du Khi2 ou un test exact de Fisher pour les variables catégorielles, et par un test non paramétrique de Mann & Whitney pour les variables continues. Les huit sous-échelles du SF-36, à trois mois après la sortie de réanimation, ont été comparées entre les deux groupes en utilisant le test de Mann & Whitney. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R. version 4.1.0. R Core Team (2021).

RÉSULTATS

I. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE

Entre le 4 mars et le 23 juin 2020, 155 patients éligibles ont été hospitalisés dans les réanimations chirurgicales du NHC de Strasbourg pour une pneumopathie grave à SARS-CoV-2. Parmi eux, 24 patients ont été exclus car ils sont décédés sans avoir pu être évalués sur le plan neurologique. 22 (16,8%) des patients ont présenté une ANS et 109 (83,2%) étaient IANS. Sur les 131 patients sortis de réanimation plusieurs patients n'ont pas été vus en consultation à 3 mois pour différents motifs : 20 ont été perdus de vue, 4 étaient toujours hospitalisés, 1 patient est décédé et 3 patients ont refusé d'être suivis. Finalement, 14/131 (10,7%) patients de la population présentant une ANS et 89/131 (67,9%) patients IANS ont été vus en consultation à 3 mois.

La répartition de la population est décrite dans le diagramme de flux ci dessous (*Figure 6*).

Les caractéristiques démographiques de la population étudiée sont quant à elles détaillées dans le Tableau 2.

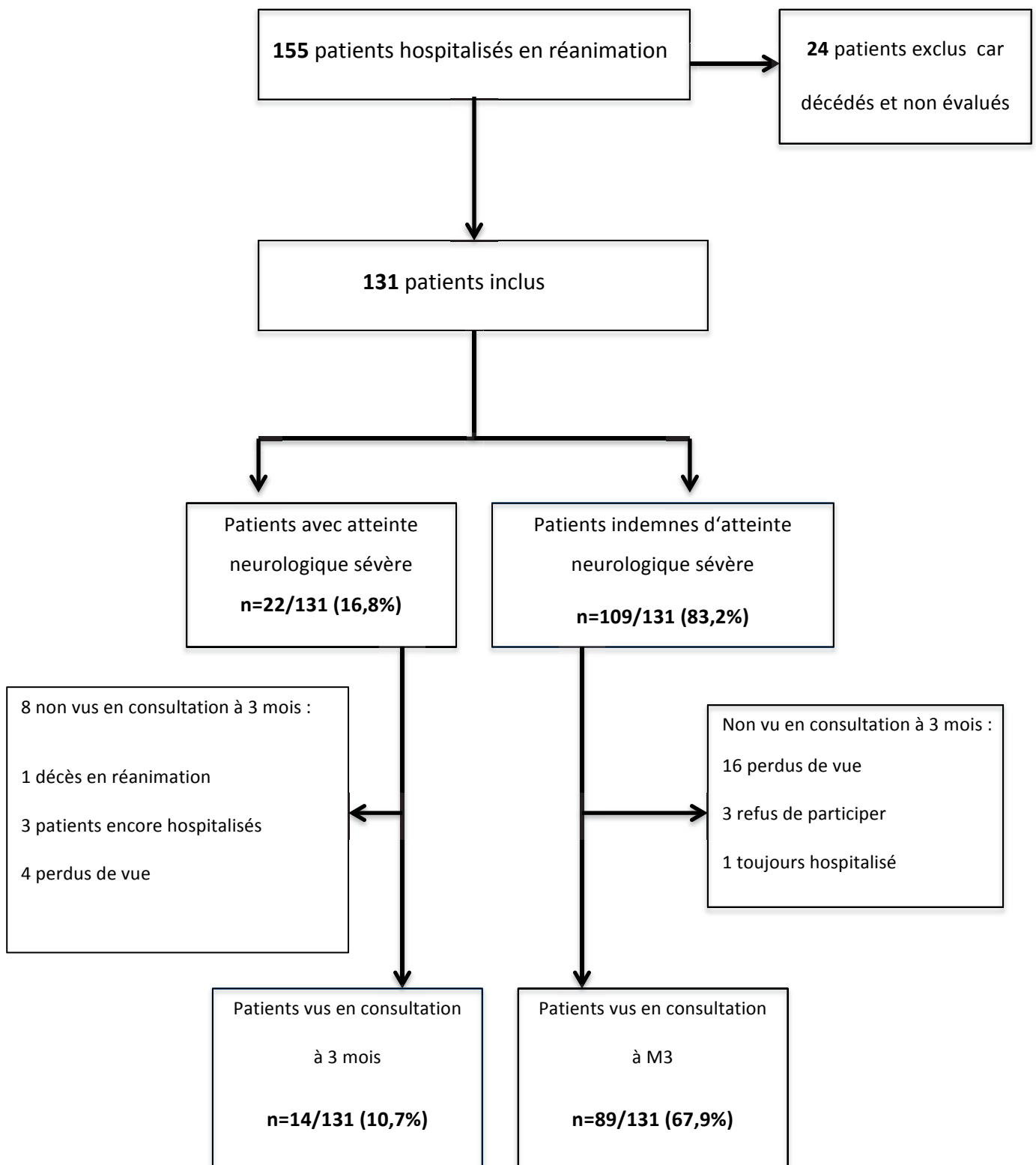


Figure 6: Diagramme de flux

Nombre de patients		131
Sexe, no. (%)		
	Masculin	96 (73,28%)
	Féminin	35 (26,72%)
IMC kg/m ² moyen (ET)		29,34 (5,47)
IGS 2 moyen (ET)		44,9 (14,16)
Antécédents, no. (%)		
	Hypertension artérielle	67 (51,15%)
	Diabète	31 (23,66%)
	Tabagisme	4 (3,05%)
	Ethylisme chronique	2 (1,53%)
	Insuffisance respiratoire chronique	22 (16,79%)
	Insuffisance cardiaque chronique	5 (3,82%)
	Insuffisance rénale chronique	8 (6,11%)
	AOMI	1 (0,76%)
	AVC ischémique	8 (6,11%)
	ACFA	9 (6,87%)
	MTEV	7 (5,34%)
	Maladie auto immune	4 (3,05%)
Traitements au long cours, no. (%)		
	IEC	47 (35,88%)
	AINS	2 (1,53%)
	Corticothérapie systémique	3 (2,3%)
	Aspirine	26 (19,84%)
Critères de gravité en réanimation		
	Durée sédation moyenne (en jours)	13,45 (12,8)
	Durée curarisation moyenne (en jours)	6,27 (7,4)
	Moyenne du rapport PaO ₂ /FiO ₂ le plus bas	106 (41,7)
	Moyenne du nombre de DV	1,7 (2,25)
	Patients intubés	121 (92,4%)
	Durée moyenne de ventilation invasive (en jours)	21,87 (15,9)
	Trachéotomie	27 (20,6%)
	Présence d'une ECMO	10 (7,63%)
	EER	23 (17,56%)
	PAVM	63 (48,1%)
	Choc septique	84 (64,12%)
Traitement spécifique antiviral, no.(%)		
	Remdesivir	3 (2,29%)
	Lopinavir/ritonavir	70 (53,4%)
	Hydroxychloroquine	29 (22,14%)
	Tocilizumab	12 (9,16%)
	Interferon Beta	4 (3,05%)
Durée moyenne d'hospitalisation		
	En réanimation	21,22 (22,8)
	Totale	35,41 (39,8)

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la population étudiée.

Le délai moyen entre l'hospitalisation en réanimation et la consultation par le neurologue était de 24,1 jours (écart type ou ET = 7,9).

Vingt-deux patients ont présenté une atteinte neurologique sévère à l'arrêt de la sédation, dont la répartition est la suivante (Figure 7) :

- Présence d'un réveil pathologique isolé (RASS < -2) : 3/22 (**13,6%**) dont 2 (**9%**) patients ayant présenté une crise d'épilepsie
- Déficit moteur modéré à sévère, isolé : 10/22 (**45,5%**)
- Atteinte mixte (réveil pathologique et déficit moteur modéré à sévère) : 6/22 (**27,3%**) dont un patient ayant présenté une crise d'épilepsie
- Suspicion de polyradiculonévrite aiguë : 3/22 (**13,6%**)

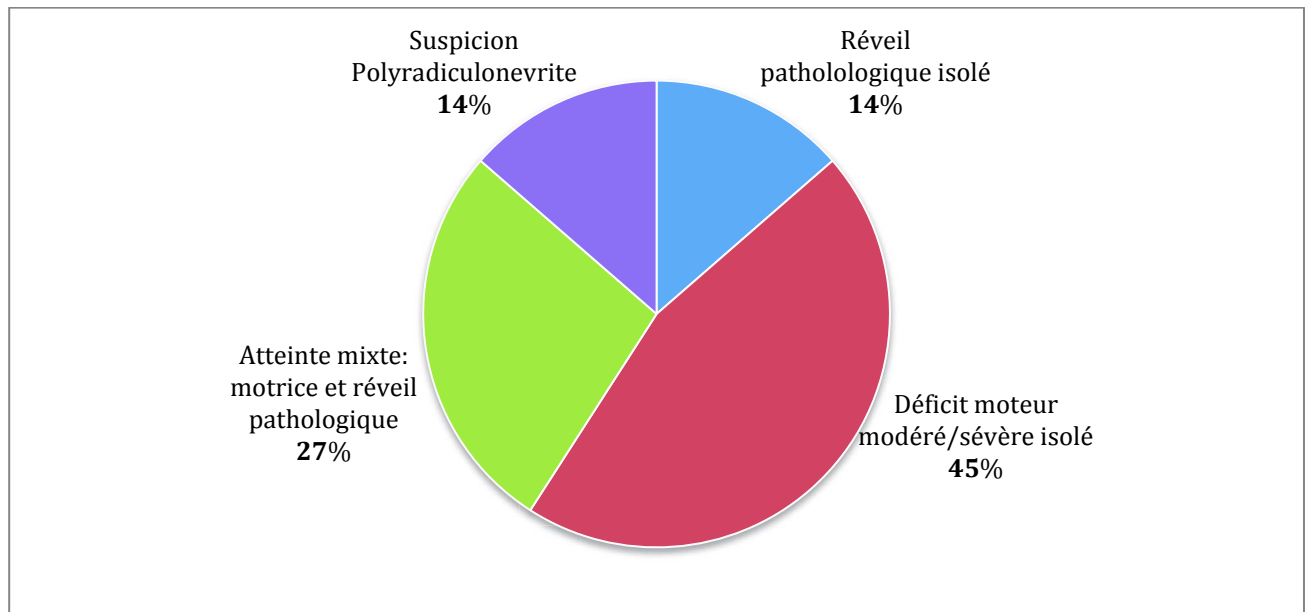


Figure 7: Répartition des atteintes neurologiques sévères

II. ANALYSE PRINCIPALE : RECHERCHE DES FACTEURS ASSOCIÉS À UNE ATTEINTE NEUROLOGIQUE SÉVÈRE EN RÉANIMATION

1) Caractéristiques démographiques

L'âge, le sexe et l'IMC ne semblent pas différer entre les deux populations de cette cohorte.

Le score IGS 2 est un score de gravité basé sur les caractéristiques clinico-biologiques des 24 premières heures de patients admis en soins critiques. Il prédit la probabilité de mortalité intra hospitalière. Cette probabilité est significativement plus élevée dedans le groupe présentant une ANS : 45,5 [40.00, 61.25] contre 40 [34.00, 51.00] dans le groupe IANS ($p=0,024$) (Tableau 3).

	ANS	IANS	p-value
n	22	109	
Age	69.00 [60.50, 72.00]	66.00 [57.00, 71.00]	0,336
Sexe = Hommes	14 (63,6)	82 (75,2)	0,392
BMI	29.00 [28.25, 33.50]	28.00 [25.00, 32.00]	0.083
Score IGS 2	45.50 [40.00, 61.25]	40.00 [34.00, 51.00]	0.024

Tableau 3 : Caractéristiques démographiques des groupes étudiés

2) Caractéristiques réanimatoires

La comparaison des critères de gravité de réanimation est présentée dans le Tableau 4.

Les patients ayant une ANS présentent plusieurs caractéristiques réanimatoires prolongées par rapport aux patients IANS, notamment concernant les durées de sédation

(25.00 [21.25, 30.00] vs 9.00 [4.00, 15.00], $p<0,001$), de curarisation (9.00 [7.25, 12.00] vs 2.00 [1.00, 8.00], $p<0,001$) et de ventilation mécanique (34.50 [29.75, 46.75] vs 14.00 [9.00, 20.75], $p<0,001$).

L'atteinte respiratoire semble plus sévère dans les groupes ayant une ANS, avec une moyenne du rapport Pa/FiO₂ plus basse que dans le groupe IANS (73.50 [61.00, 87.50] vs 104.00 [83.00, 137.00], $p<0,001$) et un nombre de décubitus ventral plus élevé en moyenne (2.00 [1.00, 4.00] vs 0.00 [0.00, 3.00], $p=0,004$).

Le groupe avec ANS a présenté une proportion d'insuffisance rénale nécessitant une épuration extra rénale plus importante (50% vs 11,1%, $p<0,001$), et plus de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (95,5% vs 38,9%, $p<0,001$). La nécessité d'ECMO, la présence d'un choc septique, la présence d'un traitement antiviral spécifique ou la corticothérapie préalable n'étaient pas statistiquement différentes entre les groupes.

	ANS	IANS	p-value
n	22	109	
Durée de sédation	25.00 [21.25, 30.00]	9.00 [4.00, 15.00]	<0.001
Durée de curarisation	9.00 [7.25, 12.00]	2.00 [1.00, 8.00]	<0.001
Durée de ventilation	34.50 [29.75, 46.75]	14.00 [9.00, 20.75]	<0.001
Rapport Pa/FiO2 le plus bas	73.50 [61.00, 87.50]	104.00 [83.00, 137.00]	<0.001
Nombre de DV	2.00 [1.00, 4.00]	0.00 [0.00, 3.00]	0.004
ECMO	3 (13,6)	7 (6,5)	0,478
EER	11 (50.0)	12 (11.1)	<0.001
PAVM	21 (95.5)	42 (38.9)	<0.001
Choc septique	18 (81.8)	66 (61.1)	0.108
Traitement anti-Covid	17 (77.3)	86 (79.6)	1
Corticothérapie	6 (27.3)	13 (12.0)	0,13

Tableau 4 : caractéristiques réanimatoires des groupes étudiés

3) Biologie à l'admission en réanimation

Dans la population présentant une ANS, il était observé une majoration syndrome inflammatoire par rapport au groupe IANS, marquée par une majoration de l'hyperleucocytose (9.57G/L [7.03, 12.42] vs 8.13 [5.36, 10.41], p=0,036) portant sur les PNN (7.81 G/L [5.61, 10.78] vs 6.04 G/L [4.52, 8.76], p=0,046).

Certaines tendances apparaissent, comme la PCT plus élevée (0.95ng/mL [0.34, 2.69] vs 0.45 ng/mL [0.21, 1.23], p=0,080) et une anémie qui semblent plus marquées (11.15g/dL [9.50, 12.80] vs 12.20 [11.05, 13.10], p=0,074) mais sans différence significative (Tableau 5).

Concernant l'hémostase, les patients développant une ANS présentaient des D-dimères plus élevés à l'admission (3715ng/mL [2385.00, 7940.00] vs 1690ng/mL [1120.00, 3060.00], $p < 0,001$). Les autres paramètres explorant l'hémostase n'étaient pas significativement différents.

	ANS	IANS	p-value
n	22	109	
pH	7.38 [7.33, 7.42]	7.41 [7.36, 7.44]	0.237
PaO2	80.00 [72.35, 90.15]	84.30 [72.45, 98.80]	0.300
PaCO2	41.55 [37.30, 45.00]	40.10 [36.50, 44.30]	0.441
HCO3-	24.55 [22.10, 27.80]	24.90 [22.90, 26.75]	0.980
Na	137.00 [136.00, 138.75]	136.00 [134.00, 138.00]	0.213
K	3.82 [3.36, 4.18]	3.76 [3.49, 4.02]	0.775
Albumine	32.50 [29.25, 34.00]	33.00 [29.50, 35.50]	0.277
Urée	6.95 [5.62, 13.15]	7.10 [5.30, 9.47]	0.576
Créatinémie	68.25 [51.65, 146.82]	72.05 [54.88, 98.15]	0.602
Lactate	1.10 [0.78, 1.65]	0.98 [0.71, 1.14]	0.083
CRP	77.45 [38.12, 243.25]	85.10 [53.90, 161.90]	0.921
PCT	0.95 [0.34, 2.69]	0.45 [0.21, 1.23]	0.080
Hémoglobine	11.15 [9.50, 12.80]	12.20 [11.05, 13.10]	0,074
Plaquettes	225.50 [195.75, 264.75]	238.00 [163.00, 308.00]	0.657
TP	82.50 [71.00, 88.00]	84.00 [75.00, 91.00]	0.235
rTCA	1.20 [1.10, 1.48]	1.20 [1.10, 1.30]	0.385
Fibrinogène	6.96 (1.70)	6.85 (1.37)	0.758
Facteur V	127.50 [118.00, 136.00]	125.00 [110.50, 140.00]	0.892
D.dimères	3715.00 [2385.00, 7940.00]	1690.00 [1120.00, 3060.00]	<0.001
Leucocytes	9.57 [7.03, 12.42]	8.13 [5.36, 10.41]	0.036
Lymphocytes	0.84 [0.71, 1.20]	0.98 [0.65, 1.19]	0.949
Monocytes	0.46 [0.30, 0.68]	0.38 [0.26, 0.56]	0.225
PNN	7.81 [5.61, 10.78]	6.04 [4.52, 8.76]	0.046
PNE	0.12 [0.01, 0.18]	0.05 [0.01, 0.11]	0.314
PNB	0.03 [0.01, 0.05]	0.02 [0.01, 0.03]	0.587

Tableau 5 : Caractéristiques biologique des groupes étudiés

4) Traitements

Les quatre prises de traitements étudiées dans cette étude ne semblaient pas différer entre les deux groupes (Tableau 6).

	ANS	IANS	p-value
IEC	8 (36,4%)	39 (37,4%)	1
AINS	1 (4,5%)	1 (1%)	0,777
Corticothérapie systémique	0 (0%)	3 (2,9%)	0,971
Aspirine	3 (13,6%)	23 (22,1%)	0,547

Tableau 6 : Traitements des groupes étudiés

5) Antécédents

Lorsque sont comparées les antécédents des deux populations, aucune différence significative n'apparaît (Tableau 7). La faible proportion de fumeurs dans cette cohorte hospitalisée en réanimation est cependant remarquable: seuls 4 patients sur 132 étaient des fumeurs, soit 3% de la cohorte. La présence d'une insuffisance cardiaque, respiratoire ou rénale avant l'hospitalisation n'était pas associée au risque de développer une ANS.

	ANS	IANS	p-value
HTA	11 (50%)	56 (53,8%)	0,926
Diabète	5 (22,7%)	26 (25%)	1
Tabagisme	0 (0%)	4 (3,8%)	0,791
Ethylisme chronique	1 (4,5%)	1 (1%)	0,777
Insuffisance respiratoire chronique	4 (18,2%)	18 (17,3%)	1
Insuffisance cardiaque chronique	0 (0%)	5 (4,8%)	0,654
Insuffisance rénale chronique	2 (9,1%)	6 (5,8%)	0,921

Cardiopathie ischémique	2 (9,1%)	12 (11,5%)	1
AOMI	0 (0%)	1 (1%)	1
AVC ischémique	2 (9,1%)	6 (5,8%)	0,921
ACFA	2 (9,1%)	7 (6,7%)	1
ATCD MTEV	1 (4,5%)	6 (5,8%)	1
Maladie Auto-immune	1 (4,5%)	3 (2,9%)	1

Tableau 7 : Antécédents des groupes étudiés

6) Durée d'hospitalisation

La durée de séjour en réanimation était prolongée, avec une durée moyenne sur l'ensemble de la cohorte de 21,23 jours (ET= 22,8). Les patients avec ANS ont cependant été hospitalisés plus longtemps en réanimation que les patients IANS, avec des durées moyennes respectives de 48,64 (ET=24,48) contre 15,7 jours (ET=18,1), $p < 0,001$. (Figure 8)

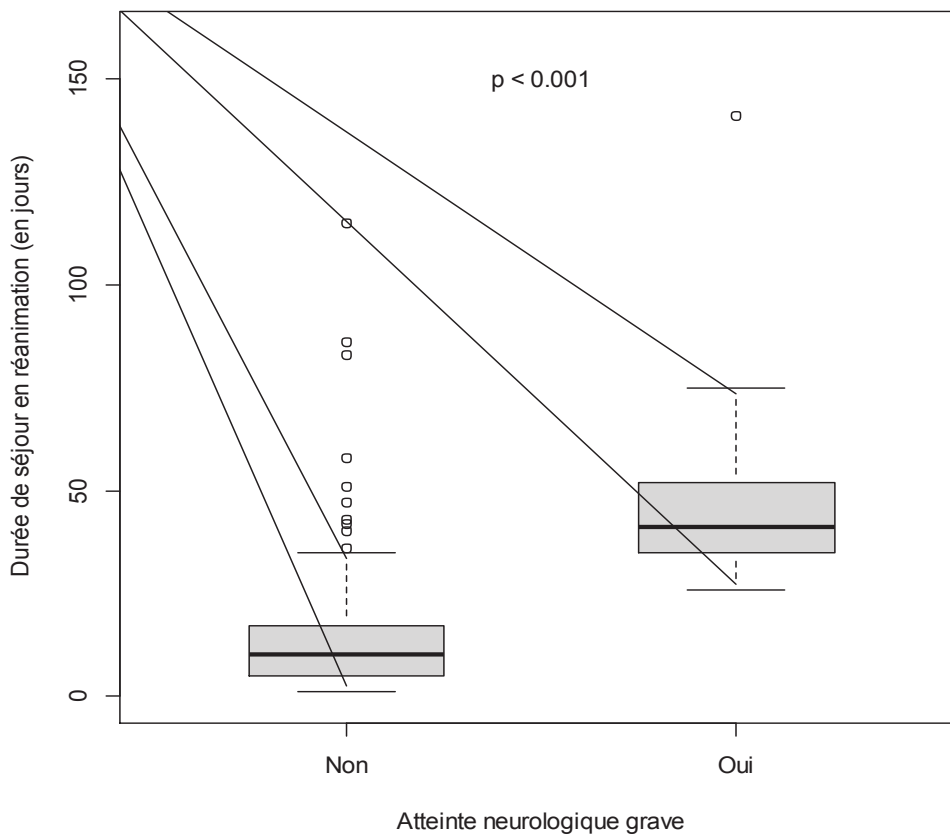


Figure 8 : Diagramme en boîte représentant les durées de séjour en réanimation selon le statut neurologique

La durée totale d'hospitalisation (réanimation et secteur conventionnel inclus) fait état de la même tendance. La durée d'hospitalisation totale moyenne pour l'ensemble de la cohorte est de 35,41 jours (ET = 39,8). Chez les patients avec ANS, elle était de 77 jours (ET = 56,8) contre 27,02 jours (ET = 29,3) chez les patients IANS ($p < 0,001$) (Figure 9).

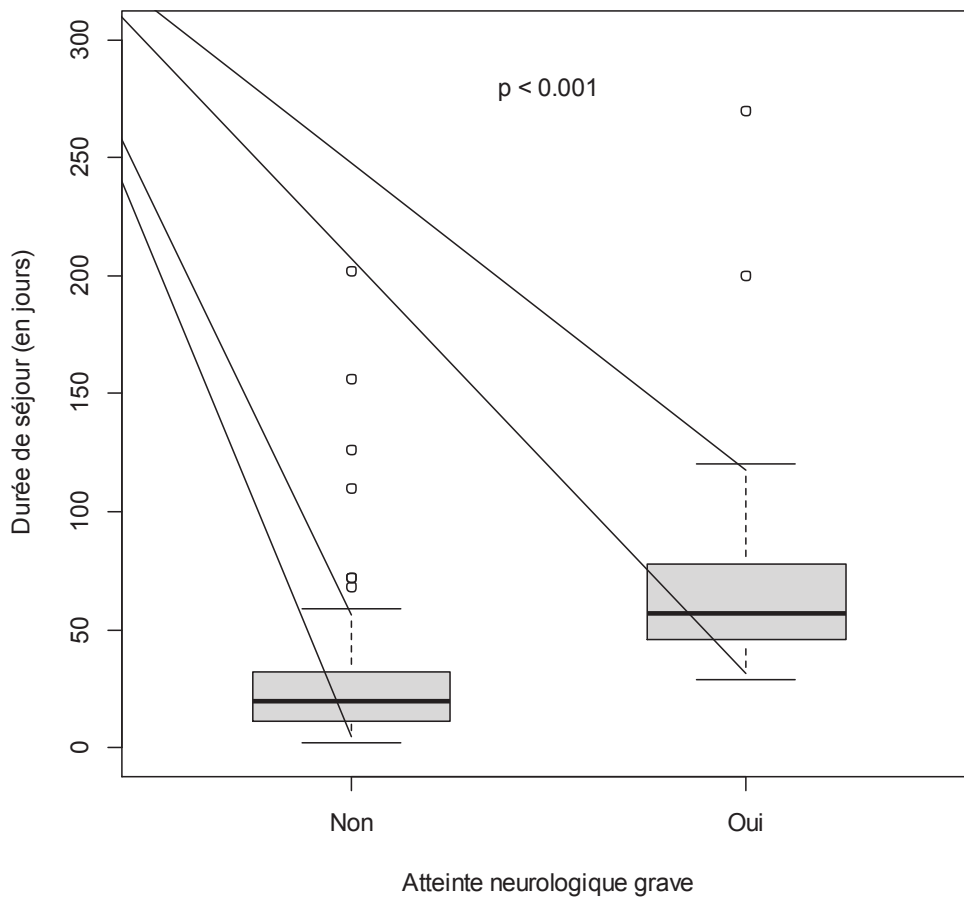


Figure 9 : Diagramme en boîte représentant les durées totales d'hospitalisation selon le statut neurologique

7) Imagerie cérébrale et ponction lombaire dans le groupe avec ANS

a. Imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale par IRM a été réalisée chez 15 patients (68,2%) de la cohorte avec ANS. Les anomalies les plus fréquemment observées sont représentées dans la

Figure 10. Il s'agissait principalement d'épaississement des leptoméninges évoquant une leptoméningite (33,3%), de lésions micro/macro hémorragiques (46,7%), d'hypersignaux de la substance blanche (46,7%) et de lésions ischémiques (33,3%). Trois patients (20%) présentaient des aspects d'encéphalite nécrotico hémorragique. Deux patients (13,3%) présentaient une IRM cérébrale normale.

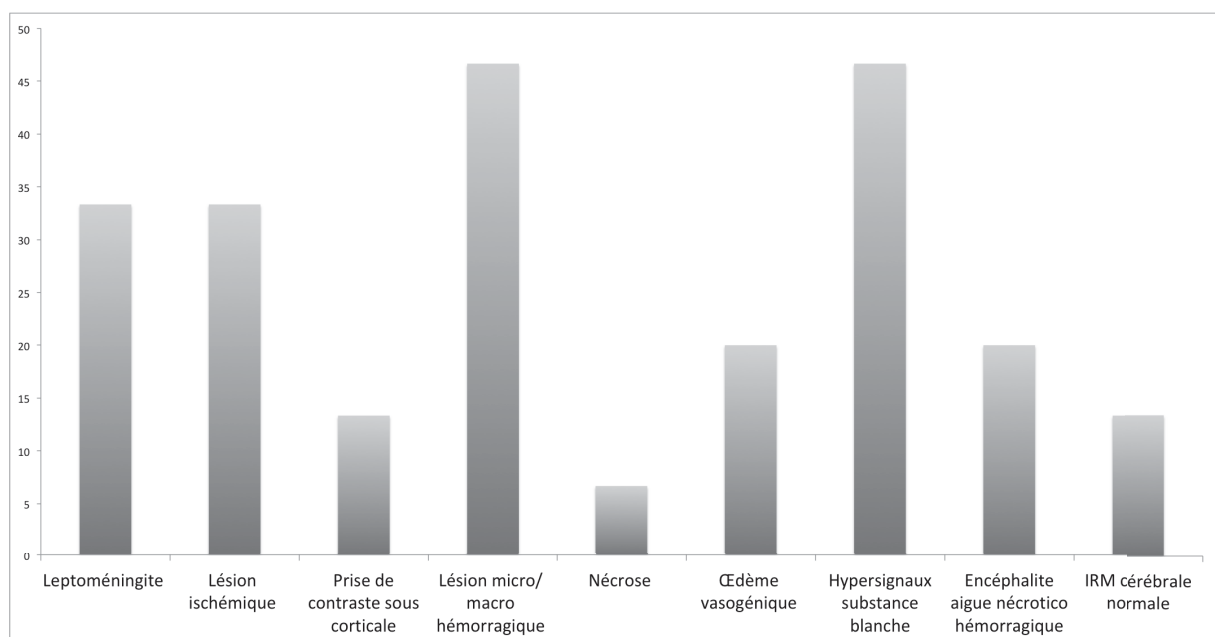


Figure 10 : Anomalies constatées à l'IRM cérébrale dans le groupe avec ANS

b. Ponctions lombaires

Les ponctions lombaires ont été réalisées chez 14 patients (63,6% de la cohorte). Seules 2 présentaient une PCR COVID positive en intrathécal (14,3%). 5 d'entre elles présentaient une leucocytose augmentée, évoquant un profil pro inflammatoire. Une protéinorachie augmentée (>0,4g/L) était retrouvée chez 4 patients (28,6%).

III. ANALYSE SECONDAIRE : ÉVALUATION DU DEVENIR À M3

Nous nous intéresserons dans cette partie aux caractéristiques clinico biologiques des patients de la cohorte, recueillies à 3 mois de la sortie de réanimation (M3). Les effectifs présents pour les différentes évaluations sont représentés dans le Tableau 8.

Evaluation	Total	ANS	IANS
Effectifs à M3	103	14	89
Respiratoire (EFR)			
Troubles diffusifs	48	6 (42,9%)	42 (47,2%)
Troubles restrictifs	48	6 (42,9%)	42 (47,2%)
Neurologique			
Examen neurologique	32	10 (71,4%)	22 (24,2%)
Asthénie	102	14 (100%)	88 (98,9%)
Capacité fonctionnelle			
Sarcopénie	88	12 (85,7%)	76 (85,4%)
Test marche 6 minutes	86	7 (50%)	79 (88,8%)
Score MRC membre sup	100	14 (100%)	86 (96,6%)
Score MRC membre inf	99	13 (92,9%)	86 (96,6%)
Neuropsychologique			
Troubles mnésiques	54	9 (64,3%)	45 (50,6%)
Troubles mémoire de travail	51	9 (64,3%)	42 (47,2%)
Troubles exécutifs	49	8 (57,1%)	41 (46,1%)
Psychiatrique			
Troubles du sommeil	59	8 (57,1%)	51 (57,3%)
Cauchemars	59	8 (57,1%)	51 (57,3%)
Anxiété	52	8 (57,1%)	44 (49,4%)
Dépression	52	8 (57,1%)	44 (49,4%)
PTSD	53	8 (57,1%)	45 (50,6%)
PTSD partiel	53	8 (57,1%)	45 (50,6%)
Biologie à M3			
CRP	99	14 (100%)	85 (95,5%)
Leucocytes	103	14 (100%)	89 (100%)
PNN	103	14 (100%)	89 (100%)
Lymphocytes	103	14 (100%)	89 (100%)
Fibrinogène	100	14 (100%)	86 (96,6%)
D dimères	100	14 (100%)	86 (96,6%)
ACC	96	14 (100%)	84 (94,4%)
Ferritine	102	14 (100%)	88 (98,9%)
Hémoglobine	102	14 (100%)	88 (98,9%)
Plaquettes	102	14 (100%)	88 (98,9%)
Score SF 36	103	14 (100%)	89 (100%)

Tableau 8 : Effectifs évalués en consultation à 3 mois de la sortie de réanimation.

1) La fonction respiratoire

L'analyse des capacités respiratoires par les EFR (Figure 11) mettent en évidence la présence d'une forte proportion de trouble de la diffusion chez les patients ayant présenté une ANS (85%), par rapport aux patients IANS (40,5%) ($p=0,026$).

Il n'y a pas de différence concernant la présence ou non d'un trouble restrictif ($p=0,614$).

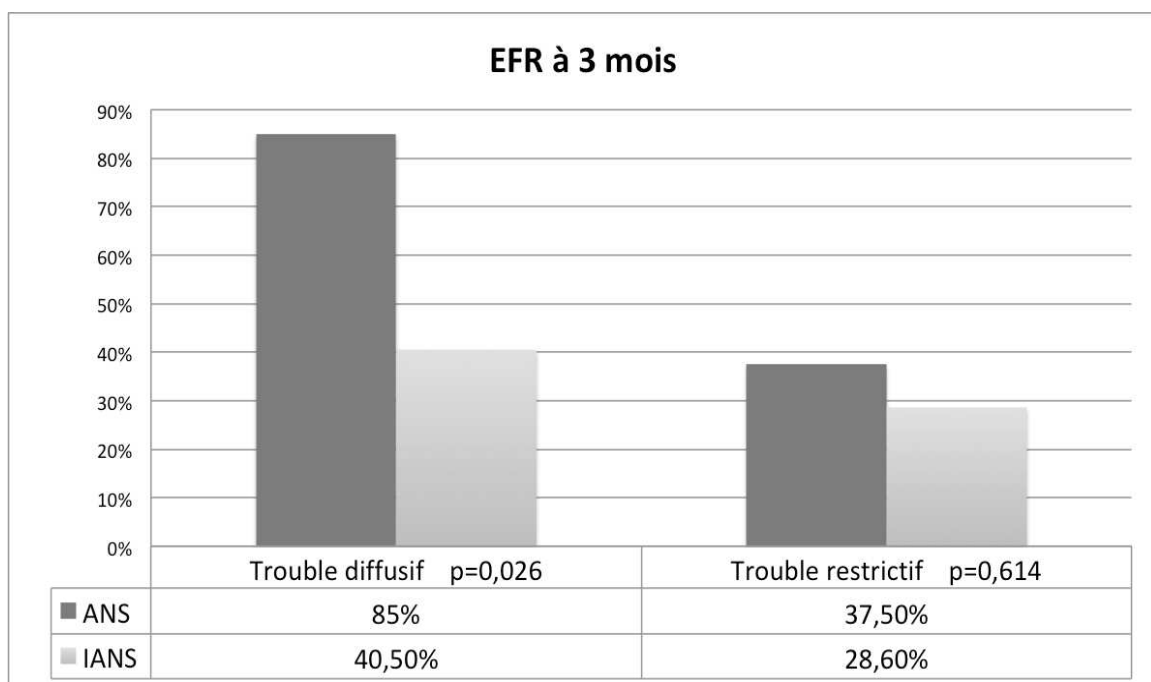


Figure 11 : Histogramme représentant les EFR réalisées à 3 mois de la sortie de réanimation

2) Sequelles neurologiques

a. Examen neurologique à M3

22 (24,2%) patients ont été évalués sur le plan neurologique dans le groupe IANS contre 10 (74,1%) dans le groupe avec ANS.

L'étude des sequelles neurologiques par un neurologue à 3 mois a mis en évidence une augmentation significative des atteintes neurologiques centrales dans le groupe ayant présenté une ANS en réanimation : 80% contre 9,10% pour le groupe IANS ($p<0,001$).

(Figure 12)

Il n'y a pas de différence concernant l'atteinte neurologique périphérique entre les deux cohortes ($p=0,355$). (Figure 13)

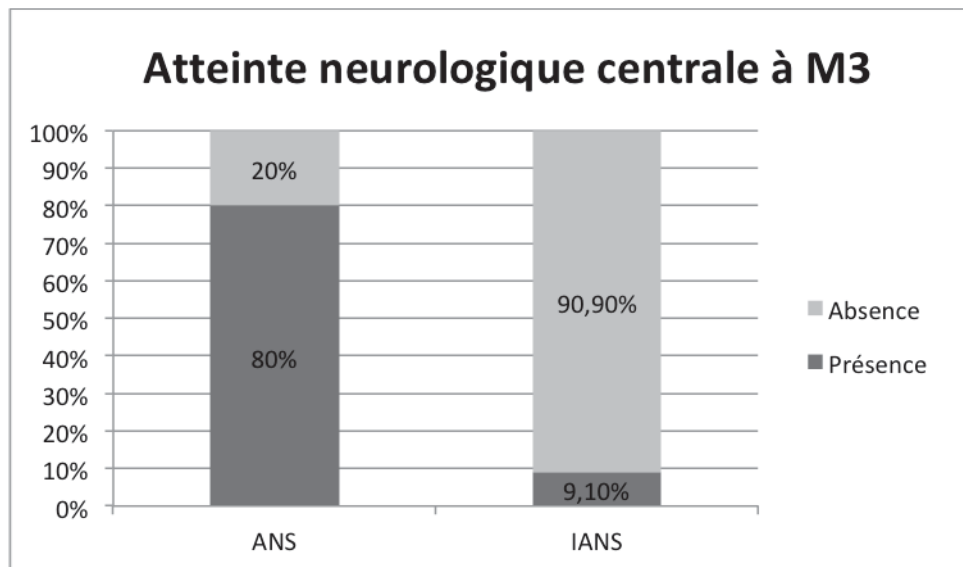


Figure 12 : Histogramme représentant l'atteinte neurologique centrale à 3 mois de la sortie de réanimation selon l'atteinte initiale ($p<0,001$)

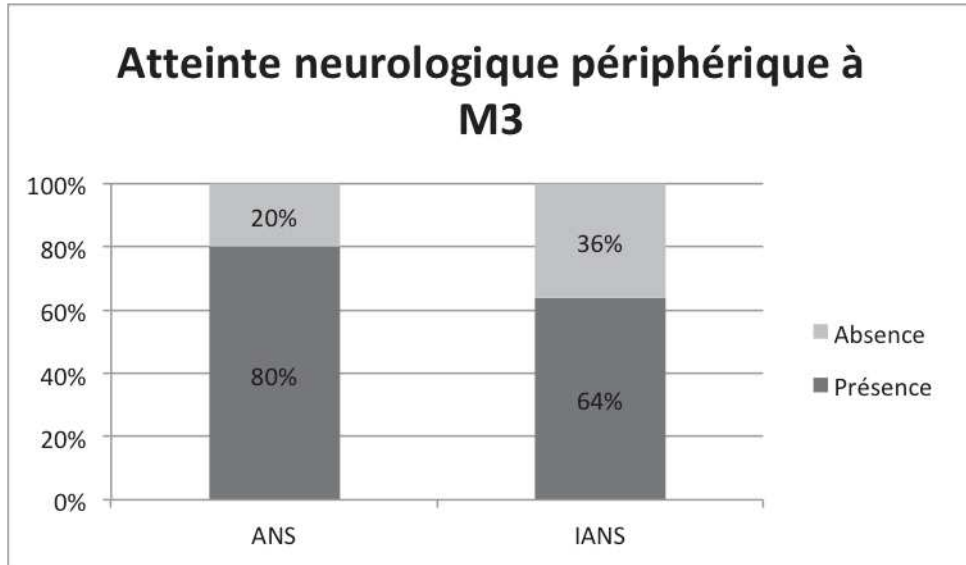


Figure 13 : Histogramme représentant l'atteinte neurologique périphérique à 3 mois de la sortie de réanimation selon l'atteinte initiale ($p=0,355$)

b. Asthénie

L'asthénie, évaluée chez 102 patients, n'était pas différente entre les 2 groupes à 3 mois. 53,4% des patients IANS et 64,3% ayant présenté une ANS décrivaient une asthénie à l'interrogatoire à M3 ($p=0,447$).

3) Capacité fonctionnelle

L'évaluation de la capacité fonctionnelle regroupait 3 évaluations, que sont l'évaluation de la force musculaire par le score MRC, le test de marche des 6 minutes et la sarcopénie.

a. Score MRC

L'analyse du score MRC au membre supérieur et inférieur entre les deux groupes ne met pas en évidence de différence statistiquement significative à 3 mois (Figure 15).

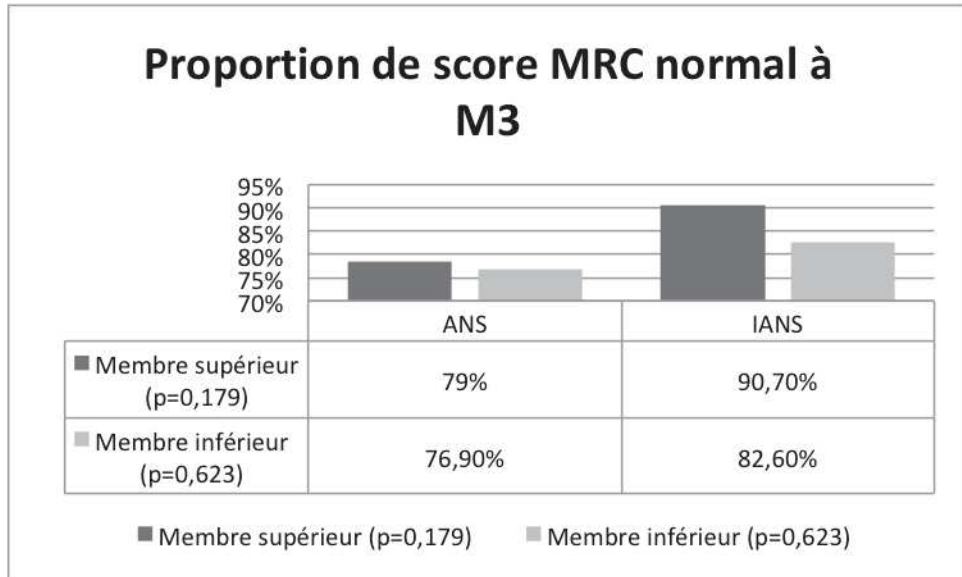


Figure 15 : Histogramme représentant la proportion de score MRC normal à M3

b. Test de marche des 6 minutes

Les patients ayant présenté une ANS ont parcouru une distance médiane de 340m [287.50, 430.00] contre 405m [357.00, 472.25] pour les patients IANS. La médiane du pourcentage théorique réalisé était de 66,6% pour le groupe avec ANS contre 78% pour le groupe IANS. Il n'y avait pas de différence significative pour ce test entre les deux groupes (p=0,169).

c. Sarcopénie

Dans notre cohorte, l'évaluation de la force musculaire par dynamométrie (Hand grip test) met en évidence une force musculaire moyenne significativement diminuée dans le groupe avec ANS à M3 : 21,5kg (ET= 8,8) vs 29,7kg (ET=9,8) **$p=0,006$** . (Figure 14).

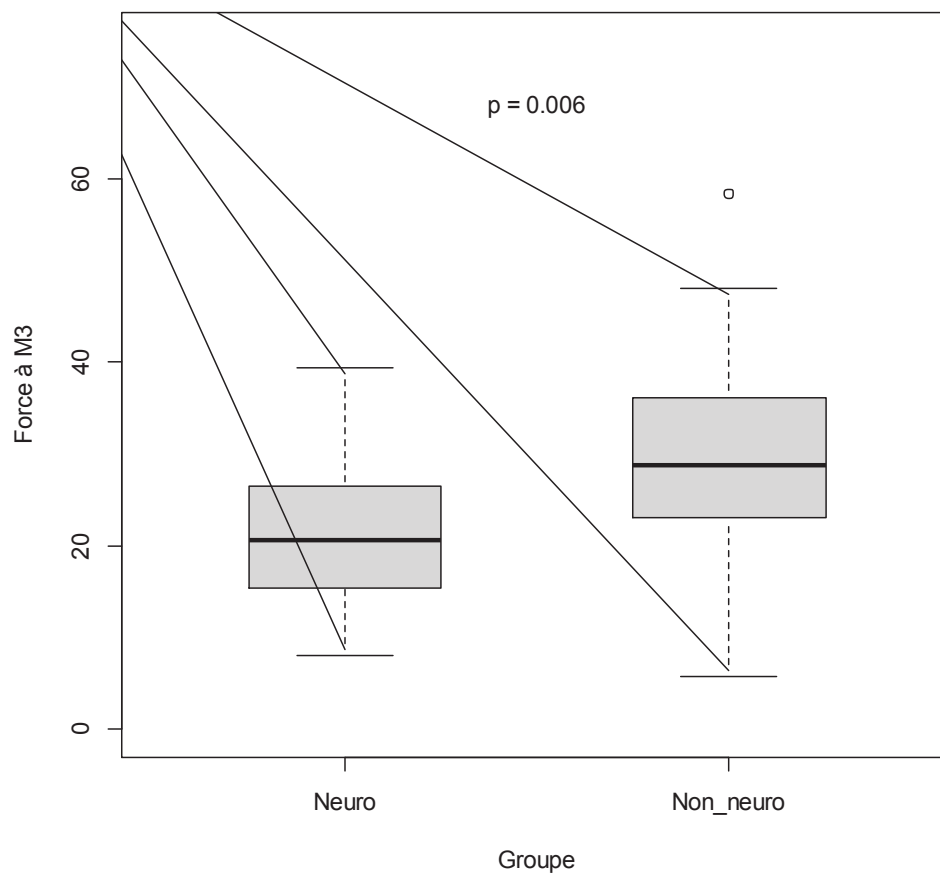


Figure 14 : Diagramme en boîte représentant la force musculaire à M3

La sarcopénie, nécessitant l'association des deux facteurs (test de force et anomalie de masse musculaire au scanner DXA) n'était cependant pas significativement différente entre

les deux groupes : 25% des patients avec ANS contre 14,81% des patients IANS présentaient une sarcopénie avérée par la DXA ($p=0,4$).

4) Évaluation neuropsychologique

Les troubles mnésiques, de la mémoire de travail et exécutifs ont été évalués chez respectivement 54, 51 et 49 patients de la cohorte. L'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence portant sur ces critères (Figure 16).

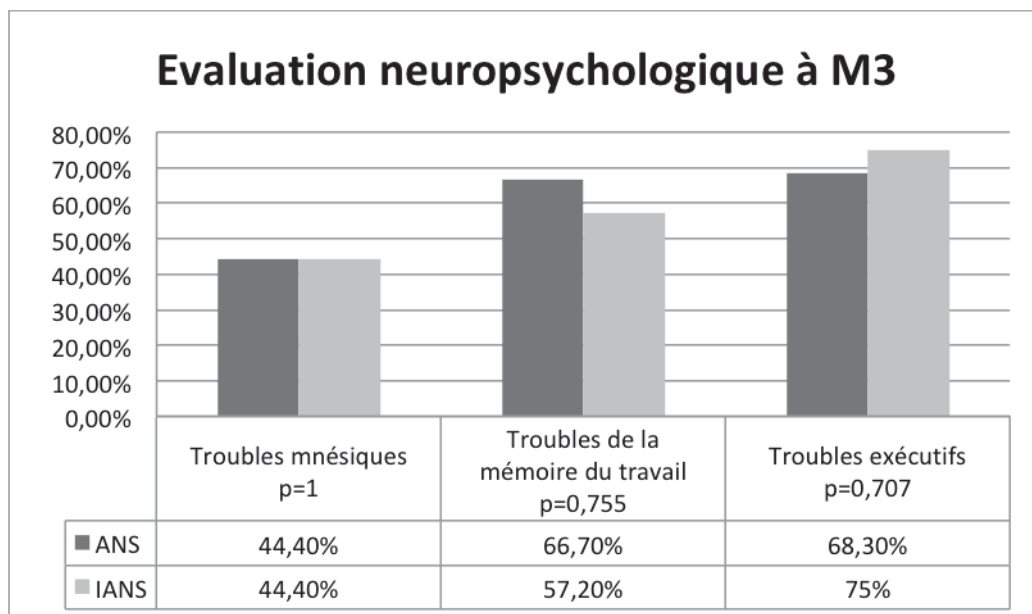


Figure 16 : Histogramme représentant l'évaluation neuropsychologique à M3

5) Évaluation psychiatrique

L'analyse statistique portant sur l'évaluation des 6 troubles psychiatriques n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les deux groupes (Figure 17).

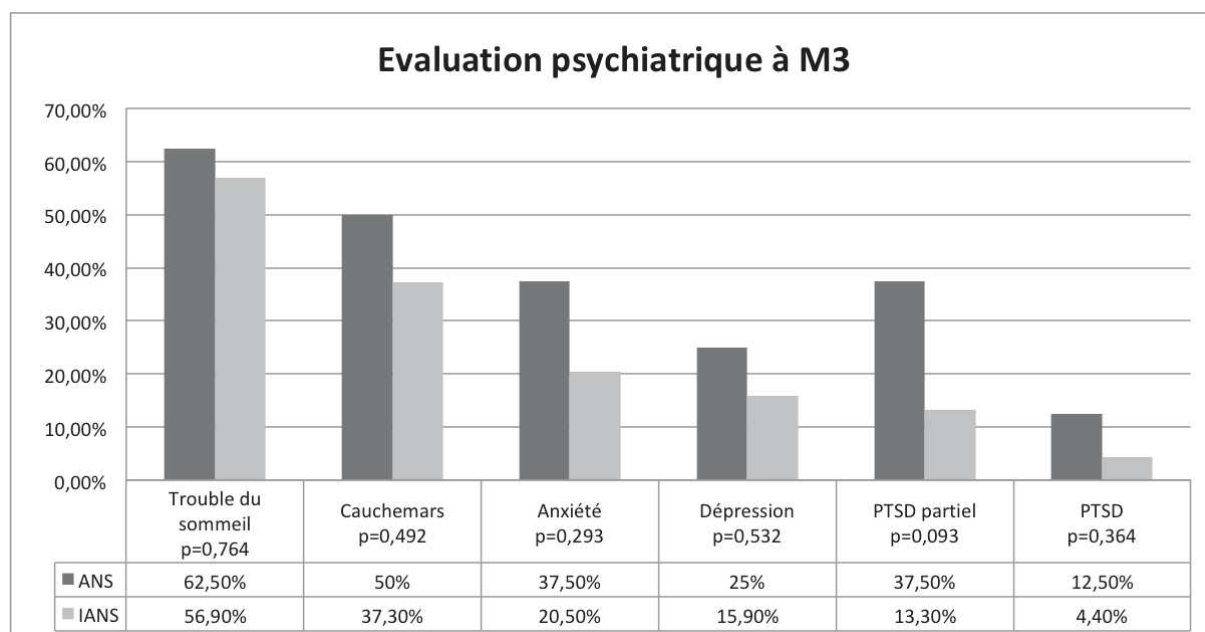


Figure 17 : Histogramme représentant les résultats de l'évaluation psychiatrique à M3

6) Résultats biologiques à M3

La comparaison des résultats biologiques à M3 met en évidence plusieurs différences significatives (Tableau 9). Le groupe ayant présenté une ANS est ainsi caractérisé par :

- une anémie plus fréquente à 12,5g/dL [11.95 ,13.90] contre 13,7g/dL [12.75, 14.90] (**p=0,024**)
- une élévation des D-dimères à 660ng/mL [372.50, 815.00] contre 320ng/mL [180.27, 490.00] (**p=0,004**)
- une élévation du fibrinogène à 4g/L [3.49, 4.26] contre 3,30 g/L [1.66, 2.61] (**p=0,003**)

	ANS	IANS	Données manquantes	p-value
Hémoglobine	12,50 [11.95 ,13.90]	13,7 [12.75, 14.90]	24	0,024
Plaquettes	253,0 [205.5, 321.50]	268,00 [223.00, 308.00]	26	0,97
Leucocytes	7,68 [6.46, 8.94]	6,87 [5.43, 8.04]	25	0,094
PNN	4,08 [3.72, 5.16]	3,85 [2.90, 4.36]	25	0,175
Lymphocytes	2,13 [1.89, 3.00]	2,11 [1.66, 2.61]	25	0,394
CRP	1,81 [0.78, 3.25]	2,32 [0.97, 3.79]	30	0,64
Ferritine	105 [44.5, 488.00]	134 [57.00, 254.50]	24	0,917
D-dimères	660,00 [372.50, 815.00]	320,00 [180.27, 490.00]	28	0,004
Fibrinogène	4,00 [3.49, 4.26]	3,30 [2.98, 3.81]	28	0,003
ACC	1 (1,2)	1 (7,7)	32	0,122

Tableau 9 : Comparaison des résultats biologiques à M3

7) Évaluation de la qualité de vie à M3

La comparaison des différentes dimensions de la qualité de vie du score SF 36 ne met pas en évidence de différence significative entre les groupes (Tableaux 10). Les deux composantes principales (CP et CM) ne diffèrent pas non plus significativement.

On retrouve néanmoins une tendance à la baisse de la dimension fonction physique dans le groupe ANS (60.0 [25.0, 85.0] vs 80.0 [65.0, 90.0], $p=0.066$). Les items de cette dimension correspondent à la question 3 du score SF-36 (voir annexe 2). Les patients avec ANS avaient une tendance à éprouver plus de difficulté dans les actes de la vie quotidienne que les patients IANS.

Score en médiane (interquartiles)	ANS	IANS	p
n	14	89	
Fonction physique	60.0 [25.0, 85.0]	80.0 [65.0, 90.0]	0.066
Limitations liées à la santé physique	25.0 [0.0, 50.0]	25 [0.0, 100.0]	0.670
Douleur physique	62.0 [52.0, 72.0]	72 [51.0, 100.0]	0.335
Santé mentale	72.0 [56.0, 92.0]	80.0 [64.0, 88.0]	0.614
Limitations liées à la santé mentale	100.0 [33.3, 100.0]	100.0 [33.3, 100.0]	0.928
Bien-être social	87.5 [75.0, 100.0]	75.0 [50.0, 100.0]	0.173
Vitalité (énergie/fatigue)	40.0 [35.0, 60.0]	50.0 [40.0, 65.0]	0.225
Santé générale	62.0 [47.0, 72.0]	67.0 [52.0, 77.0]	0.508
Modification perçue de l'état de santé	25.0 [25.0, 50.0]	25.0 [25.0, 50.0]	0.291
Composante physique (CP)	41.9 [27.8, 44.7]	43.6 [35.0, 50.9]	0.125
Composante mentale (CM)	51.2 [42.8, 59.6]	52.6 [42.9, 57.7]	0.554

Tableau 10 : Comparaison des médianes et des interquartiles portant sur les différentes dimensions du score SF 36 entre les groupes avec ANS et IANS

DISCUSSION

Dans ce travail nous avons mis en évidence 22 patients ayant présenté une ANS en réanimation, et 109 patients indemnes d'ANS.

Les patients ayant développé une ANS en réanimation présentaient à l'admission un score IGS 2 plus élevé. Cela traduit dès l'admission une plus grande gravité sur le plan clinico-biologique, et une augmentation du risque de mortalité par rapport au groupe IANS. Bien qu'étant des facteurs de risque de forme sévère de SARS-CoV-2 (66), l'âge et le poids ne différaient pas significativement entre les groupes.

En réanimation, l'atteinte respiratoire était plus sévère dans le groupe avec ANS avec un nadir de rapport Pa/FiO₂ inférieur et un nombre de décubitus ventraux plus fréquent. Les durées de ventilation mécanique, de sédation et de curarisation étaient également plus longues dans le groupe avec ANS. L'utilisation d'ECMO veino-veineuse n'était pas significativement différente entre les groupes. Il n'a pas été mis en évidence de différence concernant le profil des patients à l'admission, notamment sur leurs antécédents médicaux, ou sur les traitements imputés à l'époque comme étant à l'origine d'une aggravation clinique (traitements anti inflammatoires et les IEC).

La biologie à l'admission mettait en évidence une élévation significative des D-dimères dans le groupe avec ANS, évoquant des caractéristiques prothrombotiques plus importantes ou un syndrome inflammatoire plus marqué.

Trois mois après leur hospitalisation, les patients ayant présenté une ANS conservaient plus de séquelles, notamment respiratoires, avec plus de troubles diffusifs sur les EFR. Les séquelles neurologiques par atteinte du SNC étaient plus fréquentes. L'asthénie,

bien que fréquente, n'était pas différente entre les groupes. Concernant l'évaluation de la capacité fonctionnelle, aucun des paramètres étudiés n'est altéré chez les patients ANS par rapport à ceux IANS. Dans notre cohorte, l'évaluation neuropsychologique n'est pas différente entre les groupes. L'analyse de 5 aspects psychiatriques post réanimatoires ne met pas en évidence de différences significatives entre les groupes. Cependant, il semble que le groupe avec ANS présente plus de séquelles psychiatriques à type de PTSD partiel, mais le résultat est non significatif avec $p=0,093$, laissant supposer un manque de puissance (seuls 57% des patients présents à M3 ont été évalués sur ce point).

Nous nous intéresserons dans cette partie à discuter les résultats obtenus sur ces différents points.

I. ÉTIOLOGIE DES ATTEINTES NEUROLOGIQUES SÉVÈRES

L'atteinte neurologique liée au SARS-CoV-2 n'est pas expliquée dans la littérature par une unique cause physiopathologique, mais semble multifactorielle. De nombreuses études animales et humaines continuent d'explorer la neurophysiopathologie du neurocovid, comme l'étude animale réalisée par *Rutkai et al.* (67). Un doute persiste quant à la part causale de chacune d'entre elles. Le travail réalisé par *Oleg I. Vinogradov et al.* (68) propose, comme notre travail, d'étudier les facteurs associés à une encéphalopathie dans le cas de forme grave de Covid-19. Il conclut que l'encéphalopathie est dans ce cas associée à une atteinte Covid-19 plus sévère via des lésions hypoxiques, chez des patients présentant à l'admission plus d'hypertension artérielle, de diabète et des D dimères plus élevés. Cette étude porte cependant sur une faible cohorte.

Dans le travail réalisé par *Frontera et al.* (69) 13,5% des patients atteints de SARS-CoV-2 sévère présentaient des ANS, renforçant la validité externe de notre travail puisque 16,8% des patients de notre cohorte présentaient une ANS. Dans ce même travail, l'atteinte neurologique était par ailleurs associée à une augmentation de la mortalité.

1) La gravité de l'atteinte respiratoire

Dans notre travail, les patients présentaient des atteintes respiratoires plus sévères au cours de la réanimation, avec un ratio Pa/FiO₂ plus bas, plus de PAVM et de cures de DV. La durée de VM était prolongée de 20 jours en moyenne. Ces éléments confortent l'idée que l'hypoxémie pourrait participer au neurocovid par le biais d'une encéphalopathie hypoxémique, causant notamment une dysfonction de la BHE. L'équipe de *Gen-Men Lin et al.* mettait d'ailleurs en évidence une plus grande proportion de complications neurologiques et psychiatriques chez les patients ayant présenté un SDRA plus sévère marqué par une hypoxémie plus profonde (70).

Cependant, les patients présentant un antécédent d'insuffisance respiratoire chronique n'ont pas développé plus d'atteintes neurologiques et le nombre d'ECMO n'était pas différent. Ce résultat peut s'expliquer par des effectifs faibles portant sur ces données (10 assistances type ECMO au total sur l'ensemble de la cohorte). A noter, la faible proportion de fumeurs dans notre cohorte, puisqu'aucun des patients ayant présenté une ANS n'était fumeur régulier.

Un élément semble aller à l'encontre de la participation de l'hypoxémie à l'encéphalopathie associée au SARS-CoV-2 : la pandémie à Covid-19 a en effet mis en évidence le concept d' « *happy hypoxia* » (71). Une discordance clinicobiologique apparaît en effet chez les sujets atteints de désaturation profonde (SpO₂ <90%), qui ne présentent pas ou peu de signe de détresse respiratoire. Ces résultats sont corroborés par l'étude de

Uginet et al. qui ne retrouvait pas de corrélation entre la gravité de l'atteinte respiratoire et la gravité de l'encéphalopathie associée (72).

Bien qu'impliquée fortement, l'atteinte respiratoire n'explique pas à elle seule les atteintes neurologiques sévères observées.

2) *Le rôle de la micro et de la macro angiopathie, place de l'imagerie cérébrale*

Lors d'un SDRA à la Covid-19, il est décrit une augmentation de la fréquence de survenue d'accidents vasculaires cérébraux micro et macro thrombotique ainsi que des évènements nécrotico-hémorragiques, visualisés sur l'IRM cérébrale (19) (31). Ces évènements peuvent favoriser l'apparition d'une encéphalopathie de réanimation, ou être responsables d'un déficit neurologique. Dans le travail de *Lersy et al.* (34), les patients atteints de forme grave de covid-19 avec microhémorragies étendues de la substance blanche à l'IRM cérébrale présentaient plus d'altération de la conscience, d'épisodes de confusion et d'agitation. Il était alors retrouvé à la biologie des D dimères plus élevés, plus d'hypoxie en réanimation et plus d'insuffisance rénale. Ces résultats sont confirmés par le travail de *Werring et al.* qui mettait également en évidence une altération des fonctions cognitives chez des patients atteints de microhémorragies cérébrales à l'IRMc (73).

Dans notre cohorte, sur les 15 IRM cérébrales réalisées dans le groupe avec ANS, 13 présentaient des anomalies. Ces résultats coïncident avec ceux retrouvés par *Conklin et al.* (74), mettant en évidence une augmentation de l'incidence des lésions cérébrales de la substance blanche chez les patients atteints de forme grave de covid-19. La distribution observée des lésions est également la même que celle retrouvée lors d'encéphalopathie hypoxique, septique, ou de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

Les anomalies de l'hémostase, qui participent à la survenue de ces troubles micro/macro vasculaire cérébraux sont retrouvées dans notre cohorte. En effet, les patients avec ANS présentaient des profils inflammatoires et pro thrombotiques avec des D-dimères plus élevés à l'admission et à 3 mois, et le taux de fibrinogène était également significativement plus élevé à 3 mois. Nous avons retrouvé très peu d'épisodes de CIVD dans notre cohorte, fait confirmé par l'étude de *Lersy et al.* (34) qui ne mettait pas en évidence de différences sur ce point selon la présence ou non de microhémorragies cérébrales. Plus largement, l'état systémique pro thrombotique observé pourrait être à l'origine de dysfonctions multiples d'organes, puisqu'il est individuellement associé à d'autres atteintes, comme l'atteinte respiratoire (75).

3) *La part de l'invasion virale par rapport à l'inflammation du tissu cérébral*

L'invasion du CoV-2 dans le système nerveux central ne semble pas jouer de rôle sur la survenue d'une encéphalopathie. Cette hypothèse est confortée par l'étude de *Rutkai et al. (67)* portant sur des autopsies cérébrales de macaques infectés au SARS-CoV-2. En effet, le virus n'était que rarement retrouvé par les études immunohistochimiques. Lorsqu'il était présent, il était le plus souvent intravasculaire, dans les cellules endothéliales. Le travail de *Thakur et al. (76)* portant sur autopsies de patients décédés de SARS-CoV-2 sévères mettait lui en évidence un taux très faible de CoV-2 dans le parenchyme cérébral, détecté par PCR. Il était en revanche retrouvé une activation microgliale avec phagocytose neuronale et importante infiltration périvasculaire de lymphocytes T, témoin d'une inflammation systémique.

Dans notre étude, sur les 14 ponctions lombaires réalisées, seules 2 mettaient en évidence la présence du CoV-2 dans le LCR et 5 faisaient état d'une inflammation dans le LCR. Cela traduit cliniquement l'hypothèse du rôle non prépondérant de l'invasion virale directe dans le SNC par rapport à l'inflammation. Ces résultats sont retrouvés par l'étude de *Edén et al. (77)* qui mettait en évidence la présence d'une inflammation dans le SNC plus importante chez les patients présentant des symptômes neurologiques, mais en l'absence de virus dans le LCR.

En outre, le concept « d'orage cytokinique » est cité dans de nombreux travaux comme hypothèse d'encéphalopathie associée aux formes graves de SARS-CoV-2. L'étude réalisée par *Gursoy et al.* (78) comparait deux populations atteintes de covid-19 modéré à sévère présentant ou non un orage cytokinique à la biologie. Il existait plus de troubles neurologiques dans la population avec orage cytokinique (altération de la conscience, céphalées et vertiges). Les complications respiratoires et la mortalité étaient également plus élevées. Le travail de *Fernandez-Castaneda et al.* (79) s'est intéressé aux conséquences microscopiques de cette synthèse cytokinique. Il a été mis en évidence une dérégulation macrophagique au sein de la substance blanche, épargnant la substance corticale, avec infiltrat de cytokines pro inflammatoires. Ces manifestations se retrouvaient chez des patients atteints de formes modérées de SARS-CoV-2, qui présentaient des symptômes neurologiques associés à une élévation des cytokines systémiques.

Par ailleurs, l'état proinflammatoire pourrait être exacerbé par la gravité de l'atteinte respiratoire. Le travail de *Robba et al.* (80) suggère en effet que la VM induit une inflammation avec augmentation des cytokines qui pourrait elle-même être à l'origine d'une encéphalopathie associée à la VM, en plus de l'orage cytokinique du Covid-19.

Bien que parfois présent dans le tissu cérébral, le virus ne semble pas être pathogène par lui-même mais c'est par le biais de l'inflammation locale et systémique qui lui est associée qu'il participe à altérer le fonctionnement cérébral.

Par ailleurs, l'inefficacité des traitements antiviraux directs, et l'efficacité des traitements immunomodulateurs, semble étayer ces hypothèses (13,14,81)

4) L'insuffisance rénale

Bien que rarement incriminée dans les différents travaux sur les ANS liée au SARS-CoV-2, l'insuffisance rénale aigue semble pourtant jouer un rôle important. L'encéphalopathie urémique altère en effet la perméabilité de la BHE et favorise ainsi le passage de molécules neurotoxiques, comme évoqué dans cette étude de *Mickaël Bobot et al.* (82) sur modèle murin. Dans notre travail, le recours à une EER était bien plus élevée dans le groupe ayant présenté une ANS (50% vs 11,1%, $p < 0,001$). Ces résultats concordent avec ceux trouvés dans le travail de *Lersy et al.* qui retrouvait plus d'IRA chez les patients atteints d'ANS (35). Dans une autre étude prospective réalisée par *Frontera et al.* intéressant une cohorte de 606 patients ayant une ANS avec groupe contrôle de 3 885 patients IANS (83), il était retrouvé à l'admission plus d'insuffisance rénale chronique chez les patients avec ANS (16% contre 10%, $p < 0,001$). Le taux d'encéphalopathies considérées comme métaboliques chez les patients avec ANS était de 51%, allant dans le sens d'une participation importante de l'insuffisance rénale dans l'encéphalopathie liée au SARS-CoV-2. Celle ci pourrait par ailleurs favoriser les autres étiologies (notamment celle de l'orage cytokinique) en facilitant le passage de molécules à travers une BHE fragilisée. Sa participation semble donc prépondérante, bien que cette hypothèse doive être explorée dans des études ultérieures plus spécifiques.

5) La part liée à la réanimation

L'analyse des différents facteurs associés à une ANS met en évidence une part centrale de la réanimation elle-même. En effet, les patients ayant présenté les formes les plus sévères de SARS-CoV-2 sont ceux qui ont présenté les durées d'hospitalisation les plus longues. Or, il est établi qu'une hospitalisation en réanimation est pourvoyeuse de séquelles sur le système nerveux central mais aussi périphérique (84). Plusieurs éléments liés à la réanimation semblent entrer en jeu.

Dans notre cohorte, les patients avec ANS sont ceux ayant présenté des SARS-CoV-2 plus sévères avec des hospitalisations prolongées par rapports aux patients IANS. Ils ont en effet été sédatisés, curarisés et ventilés plus longuement. D'autres part, du fait de pénuries médicamenteuses (notamment de curares) et de SDRA d'évolution prolongées, les praticiens ont eu recours à des drogues sédatives à action prolongée comme le sufentanil et le midazolam, à la place de drogues à action courte, comme le propofol et le remifentanil habituellement utilisés. En effet, en plus d'être disponibles, ces traitements étaient mieux tolérés sur le plan cardiovasculaire et métabolique (85,86). Cependant, il est décrit des retards de réveil avec le midazolam, causés par l'accumulation de son métabolite, le hydroxy-1-midazolam, en particulier chez l'insuffisant rénal (87). Le travail de *Barrientos-Vega et al.* mettait en évidence des durées de sédation prolongées lors de la perfusion de midazolam par rapport au propofol dans une population médico-chirurgicale en réanimation (88). Le même risque d'accumulation est décrit pour le sufentanil (89).

Une autre approche consiste à analyser la technique d'administration de la sédation. En effet, quelle que soit la molécule utilisée, il apparaît qu'une sédation titrée avec arrêt quotidien de la sédation soit un facteur protecteur permettant de diminuer la durée de coma et le delirium en réanimation (90–92). Cela fait l'objet de recommandation de bonnes pratiques parue en 2018 dans la revue *Critical Care Medecine* (93). Cependant, ces interruptions transitoires de sédation n'ont pas ou peu été utilisées lors de la première vague de SARS-COV-2 du fait de SDRA d'évolution souvent longue et défavorable, avec mauvaise tolérance respiratoire à la levée des sédations.

Le travail de *Pun et al.* (94) s'est intéressé à la durée du coma, à la fréquence du delirium et leur facteur associés dans une population de 2 000 patients hospitalisés en soins intensifs pour SARS-CoV-2 sévère, avec recours à la ventilation mécanique invasive dans plus de 65% des cas. Il ressort comme facteur de risque que l'utilisation de benzodiazépines et d'opioïdes augmente la durée du coma et la fréquence du delirium. En revanche, la présence de visite de la famille apparaît comme un facteur protecteur sur le delirium et le coma. Ces résultats étaient déjà identifiés dans le travail de *Blake et al.* chez une population de patients non infectés au CoV-2 (95).

La corticothérapie systémique, utilisée en traitement curatif des formes sévères de SARS-CoV-2, est reconnue comme pouvant participer au delirium de réanimation, comme décrit dans ce travail de *Martinotti et al.* (96). Son rôle sur le fonctionnement cérébral dans le SARS-CoV-2 est controversé, des cas d'encéphalopathies dites inflammatoires répondant à la corticothérapie ont été décrits (97). Dans notre étude, elle ne semble pas jouer de rôle

puisque'il n'était pas observé de différence entre les groupes, à l'admission ou lors du séjour en réanimation.

D'autres facteurs liés à la réanimation tels que les troubles ioniques n'apparaissent pas comme significativement différents à l'admission. Il est cependant possible qu'ils soient survenus de manière plus fréquente chez les patients avec ANS du fait d'une IRA plus fréquente, notamment par l'hyponatrémie, pourvoyeuse de troubles neurologiques.

La réanimation en elle-même apparaît ainsi comme ayant une part majeure dans les manifestations neurologiques observées, notamment sur le retard de réveil après sédation prolongée, et donc sur les déficits moteurs par le biais de la PNMR. Elle ne peut cependant pas expliquer les manifestations immunologiques ou inflammatoires telles que le syndrome de Guillain Barré. Nos conclusions ne permettent cependant pas d'éliminer une origine multifactorielle des ANS observées en réanimation durant la première vague de SARS-COV-2, comme décrit dans le travail de *Ren et al.* (98).

II. ÉVOLUTION DE LA COHORTE À 3 MOIS DE LA SORTIE DE RÉANIMATION

L'analyse de la cohorte à 3 mois de la sortie de réanimation met en évidence des différences significatives entre les groupes étudiés.

1) *Evaluation respiratoire*

Les patients avec ANS présentent davantage de troubles diffusifs que ceux IANS (85% vs 40,5% $p=0,026$). La fréquence de ces troubles est plus importante que celle recensée dans d'autres travaux, notamment l'étude de *Noel-Savina E et Coll. (99)* qui retrouvait 25% de troubles de la diffusion à 4 mois de la sortie d'hospitalisation, dans une population de SARS-CoV-2 sévères comprenant 70% de patients ventilés de manière invasive. En outre, la forte association des troubles diffusifs observés à M3 étaye l'hypothèse d'une participation respiratoire aux ANS observés.

2) Evaluation neurologique et fonctionnelle

Lors de l'évaluation neurologique à 3 mois, les patients avec ANS en réanimation conservent plus de séquelles touchant le système nerveux central que périphérique. Elles sont variées, incluant des séquelles d'accidents vasculaires cérébraux, d'encéphalites necrotico-hémorragiques, des céphalées, des atteintes du système pyramidal avec dystonies et extra pyramidal avec ataxie. Cela traduit la sévérité des ANS en réanimation et la morbidité associée au décours du séjour.

Concernant le SNP, l'étude de *Fritihof et al.* (100) met en évidence une corrélation entre la sévérité de la PNMR et la durée d'hospitalisation en réanimation pour SARS-COV-2 sévères. Il n'était pas décrit de caractéristiques physiologiques spécifiques de la PNMR liée au SARS-COV-2. Dans notre étude les atteintes du SNP ne diffèrent cependant pas entre les deux groupes à 3 mois, tout comme le score MRC. L'hospitalisation prolongée dans le groupe avec ANS, pourvoyeuse de PNMR avec atteinte du SNP, n'est donc probablement pas associée aux atteintes cliniques des patients à M3. Le travail de *Van Aerde et al.* (101) rapporte pourtant le contraire en décrivant l'aggravation de la PNMR avec la durée de l'hospitalisation en USI, évaluée en réanimation et lors du retour à domicile, lors d'un délai qui n'était pas standardisé. Ce résultat non attendu, peut être expliqué par une physiopathologie plus souvent réversible de cette atteinte périphérique, par le biais

notamment d'une réhabilitation en service de post réanimation, comme présenté dans le travail de *Ozyemisci Taskiran et al.* (102).

L'asthénie recueillie à M3, bien que non différente entre les deux groupes, est l'un des symptômes les plus fréquemment retrouvé dans les études de suivi à la sortie de réanimation, avec une fréquence estimée en moyenne à 35% dans les études de suivi à trois ou six mois, dans des populations issues en majorité de réanimation (83,103). La différence observée peut s'expliquer par l'origine exclusivement réanimatoire de notre cohorte.

A propos de l'évaluation de la capacité fonctionnelle de notre cohorte on remarque que le résultat du test de marche des 6 minutes semble concorder avec celui d'autres études. Une étude brésilienne réalisée par *Mancuzo et al.* (105) retrouvait une valeur de 73% de théorique dans une population de SARS-CoV-2 ventilés de manière invasive et analysés à 45 jours de la sortie d'hospitalisation. La diminution non significative de résistance à l'effort peut tout de même s'expliquer par la PNMR, l'atteinte neurologique centrale et la réduction de la fonction respiratoire.

L'évaluation de la sarcopénie à M3 ne met pas en évidence de différence entre les deux groupes malgré une force diminuée au Hand grip test dans le groupe ANS. La fréquence recueillie sur l'ensemble de notre cohorte est similaire à d'autres études notamment celle réalisée par *Levy et al.* (106). Celle ci porte sur une population de 139 patients atteints de formes de SARS-CoV-2 ayant nécessité pour la plupart des unités de soins continus Il y est mis en évidence 15% de sarcopénie à M3 associée à une dénutrition,

mais aussi une correction de cette sarcopénie et de la malnutrition à 6 mois, étayant le caractère rapidement réversible de cette atteinte.

3) *Evaluation neuropsychologique et psychiatrique*

On note une fréquence élevée des troubles neuropsychologiques à M3, avec 44% de troubles mnésiques, et plus de la moitié des patients présentant des troubles exécutifs ou de la mémoire de travail, mais sans différence significative entre les deux groupes. Ces chiffres semblent élevés comparés à d'autres études, mais sont probablement expliqués par la sévérité du SARS-CoV-2 dans notre cohorte, avec des traitements lourds et prolongés en réanimation, pourvoyeurs de morbidité. Le travail de *Almeria et al.* (107) recense 34% de troubles neuropsychologiques dans une cohorte de 35 patients atteints de Covid-19 mais non sévères, traduisant de fait la fréquence élevée de ces atteintes. Certains facteurs y étaient identifiés comme associés à davantage de troubles neuropsychologiques, comme la sévérité de l'atteinte respiratoire, la présence de symptômes neurologiques à la phase aiguë ou la présence de diarrhées. L'association entre ANS à la phase aiguë et symptômes neuropsychologiques à distance n'était cependant pas retrouvée dans notre étude. Le travail de *Garcia-Sanchez et al.* (108), portant sur l'étude de 63 patients à 6 mois d'un épisode de covid (avec 50% des patients hospitalisés), fait lui état de troubles neuropsychologiques multiples dans 40% des cas, touchant principalement les fonctions exécutives et les troubles de la mémoire. Ces troubles étaient multiples dans plus de 60% des cas, associés à une durée d'hospitalisation prolongée, ou à l'élévation de certains marqueurs inflammatoires comme la ferritine.

La survenue de troubles psychiatriques est plus élevée dans notre étude que lors d'une hospitalisation en réanimation pour une pneumopathie à un autre germe (109). Il n'a cependant pas été mis en évidence de différence significative entre les deux groupes. Cela pourrait être expliqué par un manque de puissance, avec une tendance à une fréquence plus élevée de ces troubles dans le groupe avec ANS. En outre, dans le travail de *Taquet et al.* (109) portant sur une cohorte de 8 945 patients admis pour SARS-CoV-2 sévère en USI, il était démontré une association entre la sévérité de la pneumopathie à SARS-CoV-2, les atteintes neurologiques et certaines séquelles psychiatriques à 6 mois (anxiété, insomnie, troubles de l'humeur). L'absence d'association entre la sévérité de l'atteinte neurologique et la présence d'un PTSD est retrouvée dans la littérature, comme dans ce travail de *Blake et al.* (110) évaluant les facteurs associés à un PTSD à 3 mois d'une hospitalisation pour SARS-CoV-2.

4) *Évaluation biologique*

L'évaluation du profil biologique à 3 mois des deux groupes de notre cohorte a mis en évidence une anémie plus fréquente. Cela peut être expliqué par une durée de réanimation prolongée dans le groupe avec ANS. En effet, la durée de la réanimation est associée de manière indépendante à la survenue et à la profondeur de l'anémie, comme le souligne le travail de *Von Ahnen et al.* (111). Les mécanismes sont multiples, incluant des

prélèvements répétés, une hémodilution, une réduction de la durée de vie des hématies, et un trouble de l'érythropoïèse due à l'inflammation.

L'élévation des D-dimères à 3 mois est plus importante dans le groupe avec ANS. Une des hypothèses expliquant ce phénomène pourrait être l'hospitalisation plus longue, comme l'évoque ce travail de *Townsend et al.* (112), qui retrouvait une élévation des D-dimères plus importante chez les patients ayant présenté une hospitalisation, avec toutefois une normalisation des autres paramètres hémostatiques. L'atteinte respiratoire plus sévère et un état pro thrombotique plus marqué dans le groupe avec ANS pourraient être une piste d'explication physiopathologique des atteintes neurologiques du groupe ANS.

5) *Évaluation de la qualité de vie*

L'évaluation de la qualité de vie dans la littérature met en évidence une altération des dimensions mentales et physiques après une hospitalisation pour une pneumopathie grave à SARS-CoV-2, notamment en USI (114). Dans ce travail de *Likhvantsev et al.* (115), il n'était cependant pas mis en évidence de différence selon la gravité de l'atteinte en réanimation. Les facteurs protecteurs sur la qualité de vie à distance semblaient être un âge jeune (sur la dimension mentale), et un traitement par héparine de bas poids moléculaire (sur la dimension physique).

Une problématique de puissance statistique semble apparaître concernant l'évaluation de la qualité de vie dans notre étude. En effet, une diminution des scores de presque toutes les dimensions évaluées était mise en évidence mais sans différence significative. D'autres études avec de plus grands effectifs apparaissent nécessaires.

III. PERSPECTIVE POUR LES PATIENTS AVEC ANS

Nous n'avons pas mis en évidence de caractéristiques cliniques avant l'hospitalisation en réanimation permettant de cibler les populations à risque de développer une ANS liée à un SARS-CoV-2. En effet, malgré l'association des ANS avec la sévérité de l'atteinte respiratoire, nous n'avons pas retrouvé d'association entre ces ANS et les facteurs de risque de forme grave de Covid-19. D'autres études avaient pu mettre en évidence cette association sur de nombreux facteurs : surpoids ou obésité, diabète, pathologie cardiopulmonaire pré-existante, pathologie rénale, corticothérapie au long cours (66). Les traitements par antagonistes du système rénine-angiotensine-aldostérone, un temps évoqués, ne sont pas associés au pronostic d'un SARS-CoV-2 ou d'une ANS, dans notre étude et dans la littérature (116).

Ainsi, les facteurs prédictifs d'une ANS en réanimation semblent principalement liés aux caractéristiques du séjour en réanimation. Cela pourrait permettre de cibler les patients à risque de développer une ANS, de prévoir les besoins en rééducation neurologique et pulmonaire de ces patients, qui nécessitent un nursing lourd et à long terme, ainsi que de prévenir la survenue d'un « covid-long ». Cette morbidité réanimatoire est en effet responsable de séquelles à moyen terme, et une prise en charge multidisciplinaire est nécessaire. Elle fait intervenir différentes spécialités médicales mais aussi paramédicales (infirmier, orthophoniste kinésithérapeute, ergothérapeute), en plus du soutien familial.

IV. POINTS FORTS/LIMITES DE L'ÉTUDE

Notre étude possède plusieurs **points forts**.

En effet, celle-ci était modelée selon une analyse prospective, avec un groupe contrôle. La cohorte comportait d'importants effectifs, aux vues de la littérature au moment de la réalisation de ce travail. Il s'agit d'un des premiers travaux s'intéressant aux atteintes neurologiques sévères en réanimation, à leurs facteurs de risque, ainsi qu'à leur devenir à moyen terme. En outre, les données analysées sont multiples, faisant participer de nombreux intervenants, permettant ainsi d'apprécier plus globalement le devenir de nos patients. Ce travail corrobore les données recueillies dans la littérature, et contribue à élucider une pathologie émergente, dont la physiopathologie reste en partie incomprise.

Plusieurs **limites** ont été identifiées dans ce travail.

La principale réside dans le fait que les connaissances ont évolué entre le début et la fin de ce travail. Les traitements utilisés et analysés au début de la première vague n'étaient basés que sur très peu de preuves scientifiques. Actuellement le relevé de certaines données, est prioritaire (par exemple les caractéristiques biologiques d'un « orage cytokinique »). Ces données n'ont pas été recueillies au début de l'étude. La glycémie, facteur de risque notable de PNMR, n'avait pas été analysée.

Il apparaît que les ANS définissant notre cohorte sont diverses, en touchant à la fois les fonctions supérieures, les motrices, et immunitaires. Une physiopathologie différente pourrait expliquer chacune de ces atteintes, rendant l'analyse de notre travail moins

spécifique à chacune d'entre elles. La même limite apparaît lors de l'analyse des séquelles neurologiques à M3. En effet, celles ont été regroupées de manière dichotomique (centrales ou périphériques), ne permettant pas une analyse fine de la physiopathologie de chacune d'entre elles.

Bien que notre étude soit une des rares ayant effectué un suivi à M3 de patients atteints d'ANS liées au SARS-CoV-2 en réanimation, il existe une part importante de perdus de vue, responsable d'un probable manque de puissance dans l'analyse finale. De plus, les patients décédés avant d'avoir été évalués sur le plan neurologique n'ont pas pu être inclus dans l'analyse (15,48% de la cohorte). Par ailleurs, bien que peu réalisé dans la littérature, il apparaît que le délai de 3 mois pourrait être précoce pour évaluer les patients sur le plan neurologique. En effet, le potentiel de récupération neurologique nécessite parfois un délai prolongé, et d'autres études évaluant le devenir à 1 an de ces patients pourraient être nécessaires.

CONCLUSION

La première vague de SARS-CoV-2, responsable d'une crise sanitaire sans précédent au XXIème siècle, a mis en évidence une fréquence élevée d'atteinte neurologique sévère (ANS) en réanimation. Certaines atteintes neurologiques sont communes aux différents coronavirus, tandis que d'autres apparaissent comme spécifiques à la Covid-19. Malgré les nombreux travaux recensés dans la littérature, leur physiopathologie n'est que partiellement élucidée et leur présence grève le pronostic des patients. Ainsi notre objectif de travail a été de déterminer les facteurs prédictifs d'ANS en réanimation et d'évaluer le devenir des patients atteints d'ANS à distance de leur sortie de réanimation par rapport aux patients indemnes d'atteintes neurologiques sévères (IANS). Cette étude comportait deux axes de travail. Le premier consistait à déterminer l'association entre des facteurs cliniques pré et per hospitalisation en réanimation chez des patients présentant des ANS en réanimation en comparaison à un groupe contrôle IANS, et d'en discuter l'origine physiopathologique. Le deuxième axe s'intéressait à décrire l'évolution clinique des patients présentant des ANS comparés aux patients IANS à 3 mois de la sortie de réanimation.

Dans cette étude monocentrique prospective, nous avons établi un groupe de 22 patients avec ANS et un groupe de 109 patients IANS sur la cohorte des patients admis en réanimation chirurgicale du NHC, au CHU de Strasbourg entre le 4 mars 2020 et le 23 juin 2020 pour pneumopathie grave à SARS-CoV-2. Une ANS était définie lors d'un examen réalisé par un neurologue à l'arrêt des sédations, avec mise en évidence d'un déficit moteur modéré à sévère, d'un retard de réveil ou d'une suspicion de polyradiculonévrite aigue.

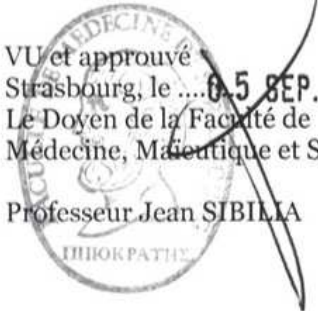
Après analyse des facteurs cliniques pré hospitalisation associés à une ANS, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux populations étudiées (ANS et IANS). Concernant les facteurs cliniques per hospitalisation en réanimation, le groupe avec ANS présentait des caractéristiques plus sévères concernant les atteintes respiratoires (Pa/FiO₂ à l'admission plus sévère, durée de ventilation prolongée), rénales (recours à l'épuration extra rénale 5 fois plus fréquent) et biologiques (hyperleucocytose à PNN majorée et élévation plus importante des D-dimères), ainsi qu'une durée d'hospitalisation prolongée. La confrontation de ces résultats à la littérature nous permet de conclure à l'origine probablement multifactorielle des ANS liée au SARS-CoV-2, incluant une part hypoxique, prothrombotique, inflammatoire et immunologique. C'est l'association de toutes ces étiologies qui semble provoquer les ANS en réanimation lors d'un SARS-CoV-2 et qui laisse supposer que la physiopathologie de la Covid-19 est systémique, incluant des médiateurs inflammatoires délétères pour l'ensemble des organes dont le système nerveux. Le rôle de l'infection virale directement dans le tissu cérébral semble quant à lui jouer un rôle mineur.

Concernant l'évolution des patients à 3 mois de leur sortie de réanimation, les patients avec ANS conservent plus de séquelles. Les atteintes du système nerveux central sont plus fréquentes. Les séquelles respiratoires sont également plus marquées avec davantage de troubles diffusifs sur les EFR. L'altération des capacités fonctionnelles, l'asthénie et l'évaluation neuropsychologique ne semblent pas différer entre les groupes. L'analyse psychiatrique ne révèle pas de différence significative entre les deux groupes sur 5 aspects analysés.

Les patients atteints d'ANS présentent donc des défaillances d'organes plus sévères durant leur séjour en réanimation avec des thérapeutiques probablement plus invasives et d'une durée plus longue que les patients IANS. L'évolution clinique à moyen terme est différente entre les groupes avec ANS et IANS avec notamment des atteintes neurologiques et respiratoires plus sévères dans le groupe ANS. Par ce travail nous avons pu définir les facteurs per réanimation associés aux ANS et les séquelles cliniques à moyen terme. Il est ainsi possible de prévenir les ANS en réanimation en agissant sur les facteurs associés et d'anticiper les besoins en rééducation neurologique et respiratoire. La principale limite de ce travail est l'étude d'une cohorte de patients issue de la 1^{ère} vague d'infection à SARS-CoV-2. A ce moment les connaissances médicales et scientifiques de l'atteintes sévère à CoV-2 étaient encore très limitées et les traitements utilisés basés sur peu de preuves scientifiques. Actuellement le génome du SARS-CoV-2 a évolué en étant plus contagieux mais moins pathogène et les traitements utilisés sont plus ciblés avec moins d'effets secondaires.

D'autres études portant sur de plus grands effectifs seront nécessaires pour déterminer l'incidence des ANS et leurs facteurs associés en présence des nouveaux variants du SARS-CoV-2. Les atteintes à long terme devront également être évaluées afin de cibler précisément les besoins en soins de rééducation et prévenir le syndrome du « COVID-long ».

VU et approuvé
Strasbourg, le ... 05 SEP. 2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maieutique et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILLA



Vu
Strasbourg, le 25 août 2022
Le président du jury de thèse
Professeur Olivier COLLANGE

ANNEXES

ANNEXE I : QUESTIONNAIRE SF 36

QUESTIONNAIRE DE QUALITE DE VIE SF-36

COMMENT REpondRE : Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en cochant la case correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :

*cochez la case qui correspond
à votre choix*

- Excellente
- Très bonne
- Bonne.....
- Médiocre.....
- Mauvaise

2. **Par rapport à l'année dernière à la même époque**, comment trouvez-vous votre état de santé **en ce moment** ?

*cochez la case qui correspond
à votre choix*

- Bien meilleur que l'an dernier
- Plutôt meilleur.....
- A peu près pareil
- Plutôt moins bon
- Beaucoup moins bon.....

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles indiquez si **vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel**.

*cochez la case qui correspond à votre choix,
une par ligne*

Liste d'activités	oui, beaucoup limité(e)	oui, un peu limité(e)	non, pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Soulever et porter les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Monter plusieurs étages par l'escalier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Monter un étage par l'escalier	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Marcher plus d'un km à pied	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Marcher une centaine de mètres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre **état physique**,

*cochez la case qui correspond à votre choix,
une par ligne*

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Au cours de ces **4 dernières semaines**, et en raison de votre **état émotionnel** (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)),

*cochez la case qui correspond à votre choix,
une par ligne*

	OUI	NON
a. Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Au cours de ces **4 dernières semaines** dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

*cochez la case qui correspond
à votre choix*

- Pas du tout.....
- Un petit peu.....
- Moyennement.....
- Beaucoup.....
- Enormément.....

7. Au cours de ces **4 dernières semaines**, quelle a été l'intensité de vos **douleurs physiques** ?

*cochez la case qui correspond
à votre choix*

- Nulle.....
- Très faible.....
- Faible.....
- Moyenne.....
- Grande.....
- Très grande.....

8. Au cours de ces **4 dernières semaines**, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques ?

*cochez la case qui correspond
à votre choix*

- Pas du tout.....
- Un petit peu.....
- Moyennement
- Beaucoup
- Enormément.....

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) **au cours de ces 4 dernières semaines**. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. **Au cours de ces 4 dernières semaines**, y a-t-il eu des moments où :

*cochez la case qui correspond à votre choix,
une par ligne*

	en permanence	très souvent	souvent	quelquefois	rarement	jamais
a. Vous vous êtes senti(e) dynamique ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Vous vous êtes senti(e) très nerveux (se) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f. Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g. Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h. Vous vous êtes senti(e) heureux (se) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i. Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. Au cours de ces **4 dernières semaines** y a-t-il eu des moments où votre **état de santé, physique ou émotionnel**, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

Cochez la case qui correspond à votre choix

- En permanence.....
- Une bonne partie du temps
- De temps en temps.....
- Rarement.....
- Jamais

11. Indiquez, pour **chacune** des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

cochez la case qui correspond à votre choix, une par ligne

	totalemnt vraie	plutôt vraie	je ne sais pas	plutôt fausse	totalemnt fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Je suis en excellente santé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

BIBLIOGRAPHIE

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://covid19.who.int>
2. CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf - SFM [Internet]. [cité 22 févr 2022]. Disponible sur: https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2020/04/CHAPITRE38_CORONAVIRUS_TVM2019.pdf
3. Rabaan AA, Al-Ahmed SH, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik YS, et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. :11.
4. Segondy M. Les Coronavirus humains. Rev Francoph Lab. nov 2020;2020(526):32-9.
5. Vabret A, Dina J, Brison E, Brouard J, Freymuth F. Coronavirus humains (HCoV). Pathol Biol (Paris). mars 2009;57(2):149-60.
6. 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. 7 avr 2020;323(13):1239-42.
7. Plaçais L, Richier Q. COVID-19 : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant. Une mise au point au cœur de la pandémie. Rev Med Interne. mai 2020;41(5):308-18.
8. Lodé B, Jalaber C, Orcel T, Morcet-Delattre T, Crespin N, Voisin S, et al. Imagerie de la pneumonie COVID-19. J Imag Diagn Interv. sept 2020;3(4):249-58.
9. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-Term Respiratory and Neurological Sequelae

of COVID-19. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 1 nov 2020;26:e928996-1-e928996-10.

10. Zuily S, Dufrost V, Wahl D. Thrombose artérielle et veineuse au cours du COVID-19. *Arch Mal Coeur Vaiss Prat*. oct 2020;2020(291):16-9.

11. Schukraft S, Puricel S, Doll S, Vivekanantham H, Brahim-Mathiron A, Togni M, et al. Covid-19 et atteintes myocardiques. *Rev Médicale Suisse*. 2021;17(728):418-23.

12. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/les-manifestations-digestives-de-la-covid-19>

13. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 11 févr 2021;384(6):497-511.

14. Al-Bari MAA. Targeting endosomal acidification by chloroquine analogs as a promising strategy for the treatment of emerging viral diseases. *Pharmacol Res Perspect*. févr 2017;5(1):e00293.

15. Ader F, Bouscambert-Duchamp M, Hites M, Peiffer-Smadja N, Poissy J, Belhadi D, et al. Remdesivir plus standard of care versus standard of care alone for the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 (DisCoVeRy): a phase 3, randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. févr 2022;22(2):209-21.

16. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 6 oct 2020;324(13):1330-41.

17. Médicaments dans le cadre de la Covid-19 [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3303843/fr/medicaments-dans-le-cadre-de-la-covid-19
18. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Gower C, Ramsay M, Bernal JL. Effectiveness of BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) COVID-19 booster vaccine against covid-19 related symptoms in England: test negative case-control study [Internet]. *Epidemiology*; 2021 nov [cité 14 mars 2022]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.11.15.21266341>
19. Eskandar EN, Altschul DJ, de la Garza Ramos R, Cezayirli P, Unda SR, Benton J, et al. Neurologic Syndromes Predict Higher In-Hospital Mortality in COVID-19. *Neurology*. 16 mars 2021;96(11):e1527-38.
20. Encéphalopathie aiguë et Covid-19: hypothèses physiopathologiques [Internet]. *Revue Medicale Suisse*. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2021/revue-medicale-suisse-736/encephalopathie-aigue-et-covid-19-hypotheses-physiopathologiques>
21. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med* [Internet]. 15 avr 2020 [cité 5 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7179967/>
22. Helms J, Kremer S, Merdji H, Schenck M, Severac F, Clere-Jehl R, et al. Delirium and encephalopathy in severe COVID-19: a cohort analysis of ICU patients. *Crit Care Lond Engl*. 8 août 2020;24(1):491.

23. Petrescu AM, Taussig D, Bouilleret V. Electroencephalogram (EEG) in COVID-19: A systematic retrospective study. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol.* juill 2020;50(3):155-65.
24. Kremer S, Lersy F, de Sèze J, Ferré JC, Maamar A, Carsin-Nicol B, et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Radiology.* nov 2020;297(2):E242-51.
25. Poyiadji N, Shahin G, Noujaim D, Stone M, Patel S, Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. *Radiology.* août 2020;296(2):E119-20.
26. Pilotto A, Masciocchi S, Volonghi I, De Giuli V, Caprioli F, Mariotto S, et al. SARS-CoV-2 encephalitis is a cytokine release syndrome: evidences from cerebrospinal fluid analyses. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 4 janv 2021;ciaa1933.
27. Alexopoulos H, Magira E, Bitzogli K, Kafasi N, Vlachoyiannopoulos P, Tzioufas A, et al. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in the CSF, blood-brain barrier dysfunction, and neurological outcome: Studies in 8 stuporous and comatose patients. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation [Internet].* 1 nov 2020 [cité 20 sept 2022];7(6). Disponible sur: <https://nn.neurology.org/content/7/6/e893>
28. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis.* mai 2020;94:55-8.

29. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. févr 2021;16(2):137-49.
30. Sagris D, Papanikolaou A, Kvernland A, Korompoki E, Frontera JA, Troxel AB, et al. COVID-19 and ischemic stroke. *Eur J Neurol*. nov 2021;28(11):3826-36.
31. Hernández-Fernández F, Sandoval Valencia H, Barbella-Aponte RA, Collado-Jiménez R, Ayo-Martín Ó, Barrena C, et al. Cerebrovascular disease in patients with COVID-19: neuroimaging, histological and clinical description. *Brain J Neurol*. 1 oct 2020;143(10):3089-103.
32. Kvernland A, Kumar A, Yaghi S, Raz E, Frontera J, Lewis A, et al. Anticoagulation use and Hemorrhagic Stroke in SARS-CoV-2 Patients Treated at a New York Healthcare System. *Neurocrit Care*. juin 2021;34(3):748-59.
33. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, Carvalho Dias M, Schulte EC, Hauer L, et al. Cerebral venous thrombosis and severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. oct 2021;28(10):3478-90.
34. Meppiel É. Manifestations neurologiques au cours de l'infection par Sars-CoV-2. *2021;24:7*.
35. Li X, Raventós B, Roel E, Pistillo A, Martinez-Hernandez E, Delmestri A, et al. Association between covid-19 vaccination, SARS-CoV-2 infection, and risk of immune mediated neurological events: population based cohort and self-controlled case series analysis. *BMJ*. 16 mars 2022;e068373.

36. Uncini A, Vallat JM, Jacobs BC. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 oct 2020;91(10):1105-10.
37. Khani E, Khiali S, Beheshtirouy S, Entezari-Maleki T. Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. *Eur J Pharmacol*. déc 2021;912:174582.
38. Okada Y, Yoshimura K, Toya S, Tsuchimochi M. Pathogenesis of taste impairment and salivary dysfunction in COVID-19 patients. *Jpn Dent Sci Rev*. nov 2021;57:111-22.
39. Merdji H, Mayeur S, Schenck M, Oulehri W, Clere-Jehl R, Cunat S, et al. Histopathological features in fatal COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Med Intensiva*. 1 juin 2021;45(5):261-70.
40. Schurink B, Roos E, Radonic T, Barbe E, Bouman CSC, de Boer HH, et al. Viral presence and immunopathology in patients with lethal COVID-19: a prospective autopsy cohort study. *Lancet Microbe*. nov 2020;1(7):e290-9.
41. Achar A, Ghosh C. COVID-19-Associated Neurological Disorders: The Potential Route of CNS Invasion and Blood-Brain Barrier Relevance. *Cells*. nov 2020;9(11):2360.
42. Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, Backaert W, Vanstapel A, Speleman K, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*. 24 nov 2021;184(24):5932-5949.e15.
43. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanke PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, et al.

The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 juin 2012;185(12):1307-15.

44. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. 25 août 2020;324(8):799-801.

45. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 — the story so far. *Nat Rev Neurol*. févr 2021;17(2):65-6.

46. Thepmankorn P, Bach J, Lasfar A, Zhao X, Souayah S, Chong ZZ, et al. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 infection: The spectrum of its neurological manifestations. *Cytokine*. févr 2021;138:155404.

47. Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain*. 31 déc 2021;144(12):3576-88.

48. Lersy F, Willaume T, Brisset JC, Collange O, Helms J, Schneider F, et al. Critical illness-associated cerebral microbleeds for patients with severe COVID-19: etiologic hypotheses. *J Neurol*. 21 nov 2020;1-9.

49. Alagiakrishnan K. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J*. 1 juill 2004;80(945):388-93.

50. Yousaf Z, Al-Shokri SD, Al-soub H, Mohamed MFH. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 1 juin 2020;318(6):E882-5.

51. Frontera JA, Valdes E, Huang J, Lewis A, Lord AS, Zhou T, et al. Prevalence and Impact of Hyponatremia in Patients With Coronavirus Disease 2019 in New York City. *Crit Care Med.* déc 2020;48(12):e1211-7.
52. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* nov 2007;33(11):1876-91.
53. Jonghe BD, Cléopax C. Atteintes neurologiques périphériques et centrales liées à la réanimation. :14.
54. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med.* juin 2004;30(6):1117-21.
55. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P, et al. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med.* déc 2009;37(12):3047-53.
56. Vanpee G, Hermans G, Segers J, Gosselink R. Assessment of limb muscle strength in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care Med.* mars 2014;42(3):701-11.
57. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med.* avr 2020;46(4):637-53.
58. retard-de-reveil-chez-ladulte-apres-anesthesie-generale.pdf [Internet]. [cité 11 sept

2022]. Disponible sur: <https://sfar.org/download/retard-de-reveil-chez-ladulte-apres-anesthesie-generale/?wpdmdl=33423&refresh=631e14846db101662915716>

59. Bouchereau E, Sharshar T, Legouy C. Delayed awakening in neurocritical care. *Rev Neurol (Paris)*. 1 janv 2022;178(1):21-33.

60. Salluh JIF, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, et al. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *The BMJ*. 4 juin 2015;350:h2538.

61. RETEX-Covid_CHU-Strasbourg_2020-2022_bd2_compressed.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2022]. Disponible sur: https://www.chru-strasbourg.fr/wp-content/uploads/2022/03/RETEX-Covid_CHU-Strasbourg_2020-2022_bd2_compressed.pdf

62. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 nov 2002;166(10):1338-44.

63. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 1 janv 2019;48(1):16-31.

64. Aaronson NK, Acquadro C, Alonso J, Apolone G, Bucquet D, Bullinger M, et al. International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. oct 1992;1(5):349-51.

65. Validation et normes du SF-36 dans la population du canton de Vaud [Internet].

Unisanté. [cité 22 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.unisante.ch/fr/formation-recherche/recherche/publications/raisons-sante-028>

66. HCSP. Covid-19 : actualisation de la liste des facteurs de risque de forme grave [Internet]. Rapport de l'HCSP. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2020 oct [cité 28 août 2022]. Disponible sur:

<https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=942>

67. Rutkai I, Mayer MG, Hellmers LM, Ning B, Huang Z, Monjure CJ, et al. Neuropathology and virus in brain of SARS-CoV-2 infected non-human primates. *Nat Commun.* 1 avr 2022;13(1):1745.

68. Vinogradov OI, Ogarkova TK, Shamtieva KV, Alexandrov PV, Mushba AV, Kanshina DS, et al. Predictors of Acute Encephalopathy in Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 20 oct 2021;10(21):4821.

69. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Vernetti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology.* 26 janv 2021;96(4):e575-86.

70. Lin GM, Chen YJ, Li YH, Jaiteh LES, Han CL. The Effect of Hypoxia–Hypercapnia on Neuropsychological Function in Adult Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 déc 2012;186(12):1307-1307.

71. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'. *Science.* mai 2020;368(6490):455-6.

72. Uginet M, Breville G, Assal F, Lövblad K, Vargas MI, Pugin J, et al. COVID-19 encephalopathy: Clinical and neurobiological features. *J Med Virol.* juill 2021;93(7):4374-81.
73. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain.* 1 oct 2004;127(10):2265-75.
74. Conklin J, Frosch MP, Mukerji S, Rapalino O, Maher M, Schaefer PW, et al. Cerebral Microvascular Injury in Severe COVID-19. *MedRxiv Prepr Serv Health Sci.* 24 juill 2020;2020.07.21.20159376.
75. Rauch A, Labreuche J, Lassalle F, Goutay J, Caplan M, Charbonnier L, et al. Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen requirements in COVID-19. *J Thromb Haemost JTH.* nov 2020;18(11):2942-53.
76. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, Al-Dalahmah O, Banu MA, Boehme AK, et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain.* 15 avr 2021;144(9):2696-708.
77. Edén A, Grahn A, Bremell D, Aghvanyan A, Bathala P, Fuchs D, et al. Viral Antigen and Inflammatory Biomarkers in Cerebrospinal Fluid in Patients With COVID-19 Infection and Neurologic Symptoms Compared With Control Participants Without Infection or Neurologic Symptoms. *JAMA Netw Open.* 23 mai 2022;5(5):e2213253.
78. Gursoy GT, Yuksel H, Simsek IM, Oral S, Kucukdagli FE, Karaman A, et al. Neurological Presentations in Patients with COVID-19 in Cytokine Storm. *Can J Neurol Sci.* 29 oct

2021;1-7.

79. Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J, et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell* [Internet]. 12 juin 2022 [cité 14 juill 2022];0(0). Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674\(22\)00713-9](https://www.cell.com/cell/abstract/S0092-8674(22)00713-9)

80. Robba C. ARDS and Neurological Outcome: There is not just One Organ to Protect! *Neurocrit Care*. 2021;35(2):297-8.

81. JFHOD | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 3 juin 2022]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/les-manifestations-digestives-de-la-covid-19>

82. Bobot M, Thomas L, Moyon A, Fernandez S, McKay N, Balasse L, et al. Uremic Toxic Blood-Brain Barrier Disruption Mediated by AhR Activation Leads to Cognitive Impairment during Experimental Renal Dysfunction. *J Am Soc Nephrol JASN*. juill 2020;31(7):1509-21.

83. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Vernetti P, et al. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology*. 26 janv 2021;96(4):e575-86.

84. Jonghe BD, Cléophax C. Atteintes neurologiques périphériques et centrales liées à la réanimation. :14.

85. Gottardis M, Khünl-Brady KS, Koller W, Sigl G, Hackl JM. Effect of prolonged sedation with propofol on serum triglyceride and cholesterol concentrations. *Br J Anaesth*. avr

1989;62(4):393-6.

86. Bovill JG. Intravenous Anesthesia for the Patient with Left Ventricular Dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 1 mars 2006;10(1):43-8.

87. Masson E. Sédation par le midazolam en réanimation : aspects pharmacologiques et pharmacocinétiques [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 26 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/9045/sedation-par-le-midazolam-en-reanimation-aspects-p>

88. Barrientos-Vega R, Mar Sánchez-Soria M, Morales-García C, Robas-Gómez A, Cuenca-Boy R, Ayensa-Rincon A. Prolonged sedation of critically ill patients with midazolam or propofol: impact on weaning and costs. *Crit Care Med.* janv 1997;25(1):33-40.

89. Conférence de consensus commune (SFAR-SRLF) en réanimation. *Réanimation.* oct 2008;17(7):600-12.

90. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med.* janv 2019;47(1):3-14.

91. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily Interruption of Sedative Infusions in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *N Engl J Med.* 18 mai 2000;342(20):1471-7.

92. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated

patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 12 janv 2008;371(9607):126-34.

93. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med*. sept 2018;46(9):e825-73.

94. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. mars 2021;9(3):239-50.

95. Black P, Boore JRP, Parahoo K. The effect of nurse-facilitated family participation in the psychological care of the critically ill patient. *J Adv Nurs*. mai 2011;67(5):1091-101.

96. Martinotti G, Bonanni L, Barlati S, Miuli A, Sepede G, Prestia D, et al. Delirium in COVID-19 patients: a multicentric observational study in Italy. *Neurol Sci*. oct 2021;42(10):3981-8.

97. Pugin D, Vargas MI, Thieffry C, Schibler M, Groscurin O, Pugin J, et al. COVID-19-related encephalopathy responsive to high-dose glucocorticoids. *Neurology*. 22 sept 2020;95(12):543-6.

98. Ren AL, Digby RJ, Needham EJ. Neurological update: COVID-19. *J Neurol*. 30 avr 2021;1-9.

99. Noel-Savina E, Viatgé T, Faviez G, Lepage B, Mhanna L t, Pontier S, et al. Severe SARS-

CoV-2 pneumonia: Clinical, functional and imaging outcomes at 4 months. *Respir Med Res.* nov 2021;80:100822.

100. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, Virhammar J, Fällmar D, Hultström M, et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol.* juill 2021;132(7):1733-40.

101. Van Aerde N, Van den Berghe G, Wilmer A, Gosselink R, Hermans G. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 28 sept 2020;1-3.

102. Ozyemisci Taskiran O, Turan Z, Tekin S, Senturk E, Topaloglu M, Yurdakul F, et al. Physical rehabilitation in Intensive Care Unit in acute respiratory distress syndrome patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* juin 2021;57(3):434-42.

103. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Kofler M, Lindner A, Mahlknecht P, et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol.* oct 2021;28(10):3348-59.

104. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci.* juill 2021;426:117486.

105. Mancuzo EV, Marinho CC, Machado-Coelho GLL, Batista AP, Oliveira JF, Andrade BH, et al. Lung function of patients hospitalized with COVID-19 at 45 days after hospital discharge: first report of a prospective multicenter study in Brazil. *J Bras Pneumol.*

47(6):e20210162.

106. Levy D, Giannini M, Oulehri W, Riou M, Marcot C, Pizzimenti M, et al. Long Term Follow-Up of Sarcopenia and Malnutrition after Hospitalization for COVID-19 in Conventional or Intensive Care Units. *Nutrients*. janv 2022;14(4):912.

107. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun - Health*. 22 oct 2020;9:100163.

108. García-Sánchez C, Calabria M, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Neuropsychological deficits in patients with cognitive complaints after COVID-19. *Brain Behav*. 2022;12(3):e2508.

109. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. mai 2021;8(5):416–27.

110. Vlasek JH, Wesseliuss S, van Genderen ME, van Bommel J, Boxma-de Klerk B, Wils EJ. Psychological distress and health-related quality of life in patients after hospitalization during the COVID-19 pandemic: A single-center, observational study. *PloS One*. 2021;16(8):e0255774.

111. von Ahsen N, Müller C, Serke S, Frei U, Eckardt KU. Important role of nondiagnostic blood loss and blunted erythropoietic response in the anemia of medical intensive care patients. *Crit Care Med*. déc 1999;27(12):2630–9.

112. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, Martin-Loeches I, Bannan C, Nadarajan P, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2021;19(4):1064-70.
113. Engelen MM, Vandenbrielle C, Balthazar T, Claeys E, Gunst J, Guler I, et al. Venous Thromboembolism in Patients Discharged after COVID-19 Hospitalization. *Semin Thromb Hemost*. juin 2021;47(4):362-71.
114. Valverde Mateos MP, González Romero A, Alvarado Ramos V, Miangolarra Page JC. [Evolution and quality of life at three months after hospitalization for COVID pneumonia]. *Rehabilitacion*. 14 janv 2022;S0048-7120(21)00106-7.
115. Likhvantsev V, Landoni G, Perekhodov S, Chaus N, Kadantseva K, Ermokhina L, et al. Six-Month Quality of Life in COVID-19 Intensive Care Unit Survivors. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. juill 2022;36(7):1949-55.
116. Georges JL, Cochet H, Roger G, Ben Jemaa H, Soltani J, Azowa JB, et al. Association entre l'hypertension artérielle, les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine et les formes graves de COVID-19. Étude prospective monocentrique française. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. nov 2020;69(5):247-54.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

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

Nom : DUCARUGE Prénom : Pierre

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 14/09/22

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