# UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTE DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE 2022 N° 263







**PAR** 

PAGE Eliott, Renaud, Stéphane Né le 23/02/1994 à Boulogne sur mer (62200)

# INFECTION COVID-19 AVANT CHIRURGIE ET MORBIDITÉ RESPIRATOIRE POST-OPÉRATOIRE : DROMIS 22 - ÉTUDE DE LA COHORTE DES HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

Président de thèse : Julien POTTECHER, Professeur

Directeur de thèse : Éric NOLL, Professeur

#### FACULTE DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ



President de l'Université
 Dipper de la Faculté
 France Depart de la Faculté
 Departe historiaires (1976-1985) (1966-1986) (

III. DESIGNATION OF THE PROPERTY OF THE PROPER

NUMBER OF STREET

Edition MARS 2022 Année urevenutaire 2021-2022



HOPITALIX UNIVERSITABLES DE STRABBCAIRG (HUS)

Directour général ; M. GALY Michael

#### A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

Oters 'Seletting Network' (8 comptor do 61 11 2003) MACKL Jann-Livin

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

DOKUPUS Helens Bernattinge (Kingspas (CT, 10, 2018 au 21, 20, 2018) Genetium vittage (CT, 10, 2014 au 31, 26, 2010)

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

MUSI AL Francisco	114	Services Hospitalters on Inglited / Algoritaation	Street	excessor dis Carrent National des Université
RONN PHRIDER	Mines	1 Fills 164   Reported Securities	100.111	Oliving officialities of Esphalting the
Page	- 08.	Deryce Chanadologica per Seperate de Trevesantique 1985		
RISLADIOS CHIEF	NEED	- Priiv de Gynicuspo Obvittigas	66.00	Springer Characters : pprintings
Minut.	4284	- Service on Continuous Countries HF	30,111	(Table and
	-	2011		Option December Chatterine
MARCHARITE SITEMANIAN	Hara.	- Pine in Measure vestor Housepitege, Nation.	4500	Office medicine interne
ACHERICAL EDITORIAN AND STREET	101		44.00	Option (Helphone Kherne)
	2.0	Einkarringen, Contekningen (Milleliff)		
1114EVV	-	Sets, to Measure Prome, District of Streets, minimized St.	-	
PERSONAL PROPERTY.	William	- Prive Title of Care CETO	em.prr	Secritigin
Promi	NUIS	- Service de frau ciógui / httplis/ du Hautapierre	4,4000	The state of the s
Mens AATAL Marty Citation	hites	- Prince de Unicipa	4010	Hostoge, Embryonge of Emigenethus
HOUSE I Proprié	(ES	Device de Fettulose / Heulesteine		Audior Scientificant
		- Portion of Heatermann   French and Mildermann		
WINNEY LAURET	NEED	- Para WRNCO	III III	Brurunouge
PORM	NCB	Service on Programmingle (Intigrital the Intigrappers	100000	-
SACHELLER HIRESAN	- 102			AND THE RESERVE
		<ul> <li>Pôle dais Pathologies diportives, hispakisjies et de la</li> </ul>		Discript general
PRINC	GE	Parapartenel		
		Davi de Utiliago german, repatição et economismo er		
		Transportation: 14*		
(UC-67033) Seriemes	MICH	- Pille on Tirthese	ATT OR	Immunicipal distinct distinguish
Place !	128	- Laboratorie di tronuminge bassylave / Navive i-Burial Club		
	7.0	invitive differentiations at differentiatings (Hitsenet Chief / Familia		
NAVAREST Treatme	NUM	I Filtre Hilliagen - Agencial the Philiage Conf.	20,00	Community of the Commun
-		- Profice on Prochastic air me Malactics, mining at frequencian Place	-	Option I february .
Man SEAU FALLER Morning	NEED		22.00	
		- Plin in Bongs	4410	printing regressive (respect (resolutions)
Minist I POLTE	NUS	Lattershills de Bootsme et de Borrige militables (1997)	100000	
BEAUCUX Herry	NMPS	- You Viragerii - CAE / Activité transmisses	47.00	Reducing at insigning frankcisis
Pline	CH	<ul> <li>Ontel de Neurosatoragia (denverbormela / Hauteshore)</li> </ul>	-00 G	Highest (H-Heave)
HECHIEUN Francisco	. Sutting	1 Fillia melalico of dispressa sin Flacture	84.02	Chilurge etanille
Philips	1900	Service de Chiurge Pallumpia / Houte Havrighere		
BERRYA Faining	NEEDS.	- Prins de Physitianie: Sarra mercele et Adelchieges	496.00	Payetistre d'Multer : Rodictione :
Horad		- Service de l'aumunia ) : yétura Chri		Colon: Psychistre if Adultes
SERVING COMME	13	- September of the September 2111 September 2410	1477	Prochable of squites
POSTS CONT. COME.		- Pole da Paychothe et de aene martela	48.00	Prospriete d'équites
7,410.4	CH	Service de Presidente di Hopere Civil		
HERHY Gulliatre	Mine	Pills Conspers	0.11	Refuttige of Projects troopies
ed tile	NCS	<ul> <li>Service of Progenia II - Fences and Dispersion agents contract to the contract to</li></ul>		Suprimer pile-topole
	III in-	Philippin   Higher Hausgerre		and the second state of the second second
BLBAILT Famor	249	- Pitte d'Organises / Pleasirhaising madicates / CAP	49.30	Resonance, Midesine d'urgenie
PRITA	428	- Service dus Urganizaci militino idinturgazione Autoria (1887)		Oymon involvious illuspense
BLAPS Freedom	NAME:	Film in Cenetic	99.07	Militarina cristing authorities
PRETE	1900	- Service Evaluation - Décision - House de la Retrattion		Output percent of transports on visiting armer
	1000	The same of the sa		
Account to the same	1000	The A. Warren McColl Street, and Allert A. Records	70000	Chinage Plestique, Recommission #
PODM Present		<ul> <li>Plat de Chruspe Mexitó facule, exigenzação di Cermetropio</li> </ul>	ange.	
Property of the property of	NO9	- Service de Chinarge Meatique et maxim-fecuée (Hitalia Ché.	-	Exthébique : Britichipe
ICHINESSAMINI LALIMITE	MIPS	- Pers metros chrughia im Packera	SATE:	Patiette
HOUSE PROPERTY.	1409	Device de Fischerie 1 - Highel de Hautepatte		
BCMSCARCT Francis	.39899	- Priline des l'Appendient l'étramente d'	201.04	Others officialize of Factoristics
POINT	- 06	Service of Orthopida Francist Page, no limitate prierma I HP		Contract of the second second
SOLECEN Frame.	NAME OF	Pitte de Spécialités medicales Comunicación / SMC	13.22	Terremonge
1900	NGS	- Service of Dathermologie - Novemi Hitseld Chill	2111	
HOLMON Parms	MIPS		14 777	No. of the last of
BOOMER Paris		- Price Tiles of Cont - CETO	46.14	Neuronge
	100	- Dervice on Personage - Leader Du Survey et (195amer Chie		
Mine WIGAND Chile	MAN	<ul> <li>Pitte sten Patintique dignetions, introduces et de je.</li> </ul>	44.00	Onlygie photole
Manage .	NCS	muniplier Library		
initia-a-a-a-a-a-a-a-a-a-a-a-a-a-a-a-a-a-a	1155.55	Service de Chinago phoisses et Digestive / NP	1	
BRUMST-RODIES Cameria	NUMBER	- Pole de l'Agguerni accurrentur	101.04	Open charge pursue reconstration
Paul		Device its Dougle (Nethper at Meetly helple   14"		PROTOTO A
MANUSCRILLARS CONTRACTOR	5000	Plin III Security manage Consumoroe (SM2)	- TOTAL	Hammoor
Burne County of the Party Street	NES	- Device de Mighampa-Oaipre et Transplactation (1945)	40.10	700

CAUTELAN Virginia	CH'	Bervines Haspitaliere au Institut ( Localisativo - Princippycas - Resonations medicales ( Carma entanser	Boule excitor do Compet National des Motorcula 48.00 Representation
OKRE	NIS.	- Senice de Represanto medicale / Hopes Havestone	TA TOP STORY
DOMET'S THEIR	Men	- Pibe d'activité residus-chrungsies Cardo-ressistere	\$1.04 Chinarge complains, recomme remolers
THE R. L.	00	- New die Chronige vanutaire of de hompierezen revaie. Next.	Option strongs sessioning
DOLLER Amos Hamber	WYO	- Plan de l'Apparel Immerieux	SLCE Overprestingwister of treatminiples
Marrie 1 Marrie 1	NCE	Harris de Cronge de restra (Change III /HC /	
Pris CHARLDUILAnne	NES	Herman de Propulation of a Experiment Annual Land	ALC: CANNELS INC. DOLLARS
fru CHARPOT A-	1000	- Plan Talle of Cour-CIETES	SSUI District Separates
Sind.	HOD	- Sen J Os-Inter language in its Omage versus lunio (189	
frie CHENARD-HEU	MV6	+ Piper de Busingre	43.03 Avanore of cylimpia pathilogiques
fare-there	C0	- Names of Paltungia / Highel in Heatenance	DESCRIPTION OF THE PERSON
0141	-		Mark Control of the C
LAUSHI Philippe	Merc.	· Plan de l'Apparei insurerens	42.01 Assume populi direpie, artispede
OLIANDE DAVIE	Ca.	- Service of Cohogosom - Traumatologue (A), Marriare augments - 15* - Pipe of Aresthesia ( Residentiation of Interference ) ( BANA), BANAH.	48.01 Arasibility and Riversiality
(rim	NOB	- Bandoz d Armelianologia Mesteraturi Olivurgunia (1810)	Material Eugenes Soften Amethistorias
COLLEGICAL STREET	NAME .	- Prim Take of Cour CETTS	AND Security of the State of S
BOAR / POINS	NCS	- Corms of Investigation Charges / NAC at 147	The state of the s
Figure 10 Service 12	HPP'S	- Ptile of Unitorye, Microtologie of Communitarie	35.03 Composition and an artist of the composition
tions.	CB.	- Service (to Dermotyrogie / Felgraid CAVII	AND COMPANY OF THE PARTY OF THE
P.DLAF On GALE Freemon	HPS	- If the vie Professiope therecome	SLOI Presentative
1044	-58	- Service de Princetatope / Novert Hopfol Clot	
e SEZE Jerline	NRPs.	- Pole Time et Goul - CICTO	-REUT Neumbige
SHIT CHARLES	CB	- Carms of morehyston Chromie C.C ANS / risks dis frontiscenty	COMPANY OF THE PARTY OF THE PAR
EBRY CHARLES	MPS.	- PSW Tybe of Cost - CETS	35.01 Octobro broadway
ENGELLE PROPER	CB	Bern If On-three languages in the Orinings senten fection (147)     Pitte de Bytanonige-Occidence	04.03 Oversings Country a presings
Electricity Limited	1606	Bernis de Europeanige Chambrase / Highes de Hautesteine	matter jetic generalije children
Pris DOLLFUR WALTMANN	NEWS	- Pile de Salege	-67 D4: Blandingse (figure of regular)
WARNE.	mx.	- Sandra de Clandingue Madicale i Holphai pe muniquerre	
1001			
HS.REDER Madries	MAR	- Place de l'Appareil Commente	BLOT Overige Otherwisch of Transcription
THE	HCS	Service of Continuentian Transmissions in insurement of the continuent of the contin	
Arver EMTZ WEITER Name#a	NAME OF	- Pitte median orbitespani de Parlance	94.01 Fedans
hry FACCA System	NESS.	Hebring de Printatrie 16 i Högdar de Hautegeene - Pline de l'Appareil laconnaisse	ALE Drugs of making at his manager
ULTO	CO.	- Names de Chinaga de la Mair - 2010 Mair I (1921 Heutsellente	me continuents trimmates
fru Far) «HEREN H hares	HIPS	- Print de Busines	45.01 Suctivities Virginge Hypera Hughtain
YORK .	CS	- Laboration (framult be Visionary / FTM HUB at Faculty	Outur dechinologie Virologia totogram
BITTIT Planguage	NWto	« Prüse die Phytodogije digandinies, fylgodispied of die in htstriphymatism.	SECE OStorge provine
1016	NES	<ul> <li>Serv. av atteorgie générolis. hépaltosa et enduchtierne et</li> </ul>	THE SHIP SHIP AND A SHIP SHIP SHIP SHIP SHIP SHIP SHIP SHIP
Noots with the second	1.104.7	Temphatisteri / HP	
ALCCIZ Flerre-Ethmanus	NO.	- Pile in Patrings for super	M.D. Onlyge foreigne et semin neurope
ORNECKER Las-Mutties	News	History to Charge Thirtestan Philosophi History Cont     History Control Harmanings	47.01 Hersettleger Trensporer
SCHOOL STATE STATE STATE OF THE	NCS.	Service (Chimetengie / C206)	Option Hamptonpe
SALLISE Remote	NCS	- My - widths Hospitalo streetments - Hiptal Con	45 CF Publishings of English medicals
Weter	-100-		
SANCE Marin	HPS.	- Pin Chrageni	-KLCE Haltelage at Inagern Halton
THE C	CB	- Barring of Straggerts & Irons commonwells i National (Martin) Close	(print Limpe)
SAMION Julius	Nimb	( Pile Chryspen	ALC: Nedstrips at magein Hermin
A Print Co., Inc. in the Assessment Co.	MARIE	- Namina of Aragelia A Manustrometti ( Mayori Mitotal Coli	(Martin phrister)
SALICHER Devel	NGS.	How day Training Medicates - Optrainstope (1990)     Service d'Optramouge / Nouvel Hotal Chil.	95 DE Oprevendinger
ENV Sement	N/PS	1 File de Palistopa Porsopie	44 CE Physiologia (settler biologicae)
Titled .	CO.	- Service 34 Physiologic et al Expensions becommunica / 164C	and the party of the same of t
CORD Yerman	NRPS.	- Pipe d'autore mades et rugares Cento rescolate	EX.OR Colourges wearuisties; productes commission
NAME .	MCS.	- Slery, de Oriongie Vandunge et du hamphoration mous 1990.	Option otherwise recourses
ADDURY PRINSPIR	NRPL	Plie medico-annuigius de Pentame	MARE Chryspe intentio
9000	CB.	- Service de Chrurge Predatoque / Martini de Hauteurem	
OOCHUT Remail	Mark		ALD Determine mone errordes
	CO	Endocrathigus, Daminotope (1999-1995)	militations
Profitings ST Have	NEED	- German de Mikilianira minerre et dis rudollos i 1917 - Prim de fourse padrique et santé au travel.	-45.CE (Wellering of some as French Travel
	CR	- Service de Petrologie Professormette et Moderce du Travalific	STORY OF STREET
	4 78 57	- PDw de Masson Starra, Pryrostropa, faction.	ALDI PERMITE
587	Mars.		
SOTTEMENT MARKETS	DPPS.	Eindochneitigen Einaheldingbe (MPREEE)	
OFFICE AND ADDRESS OF THE SECOND	CO.	Eindoormenge, Eingebildunge (4994) (1): Hamma its 1994 militages (1994) (1): Hechtgier in	111111-1-00
ONTENDERS MILLION EN	DENTE.	Endochreinge, Statekkinge (MPRES):  Bernoz de Majoristinge i Highar Noylegishe  Pille de Sussialite militaire - Campinenige / SMC)	DI DI Memologe
ONTENBERG MINING ENGINEERS UNINETROLOGE THINNY SELT	EB .	Evidenteelinge, Draheldinge (MPRHEE): Bernos de Marmettinge / Highaal Haylagerine - Prins de Sussicialiste malificación - Campionninge / SMC) - Marcos de Malifrança (Edysis et Therapertation / PA-C)	DIO Nominge
ONE THE PLANT OF THE PARTY STATE	RIPPS CS RPS	Evidenthialiste (habitotique (hitilitatif) Estata de Malamattage / Hitilitat Hechipatine  - Pille de Santantible (milletter - Capitalina) (hitilitation) Sancias de Friedricosaya (Salpas et Therapertación / PielC)  - Pille de Nationaliste (milletter) (Capitalina) (hitilitation)	111111-1-00
ONE THE PLANT OF THE PARTY STEEL STE	RIPPS CS RIPS NCS	Evelocimentage. Drahektinger (MVMHE)   Demos te Mignatituder (Mystat Hackporne  Hibra de Standarder productive - Carmonismage / SMC)  Second de Treinformage Stalpes et Tompstermoter (PASC)  Hibra de Mystander mobilisme - Cyfriddeninge / SMC)  Second dat Mobilism Michelpes et Tompstermoter (MAC)  Second dat Mobilism Michelpes et Tompstermoter (MAC)	CE CO Historing*  49 CE Option   Missister of technology
OOT TEMERS AND A TEMPORARY STATE OF THE THE TEMPORARY STATE OF THE THE THE TEMPORARY STATE OF THE	NAME OF THE PARTY	Evidenteninge, Drahektrope (MARKET):  Berman till Marmittager i Highan Haykeparer  Pritis de Sansaliter producer - Carpenneninge / SAKO  Bernore de Kristmanger (Helpan et Transparation / NAC)  His de Specialiter middlame - Contenioninge / SAKO  Serman des Malacies minchespes et massalie / NACO  His Ungeron - Restmander mattalies (Contenioninge)	DIO Nominge
COTTONETS Jumps Ex-	NIPPE CR RAS MCS MCS	Evidentenings (Institution) (MINEST)  Berna de Marindenings (Minest Heydeparte)  Plac de Sussialides residenzes - Carmentenings / SMC)  Aurora de Reinfrenings (Edyan et Therapertation / RFC)  - Plac de Myscoettes reinframe - Commencings / SMC)  - Ser mar des Missoures mischapes at Improven / RFC  - Plac Unjerces - Reinfrenderer residenze / Circles antiques  - Minest get Minesternation (Minesternation) - Circles antiques  - Manual de Minesternation (Minesternation)	CE CO Magnining*  49 CE Option   Manufact effectioning  49 CE Manufact effection Representation
COTTENSETS Assume Exc SUNNETCLOS E Triany SULL	NAME OF THE PARTY	Evelorimenton Transcoração (Advinto) (April 1945)  Demois de Royalmontenção (Adriana Hapispurme  Priba de Sussialidas producares - Carmenantenção (RACO)  Secola de fresistancia e Subject et Transpersación (RACO)  Alte de Rejectorate medicares - Carmenantenção (RACO)  Servica das Manufacios Machigoses et Transpersación (RACO)  Servica das Manufacios Machigoses et Transpersación (RACO)  Resouração Resouraçãos Resouraçãos resoltados (Cordos anticomos descriptos de Resouraçãos (RACO)  Resouração Resouraçãos Resoltados (Raco)  Resouração Resouraçãos (RACO)  Resouração Resouraçãos (RACO)  Resouração Resouraçãos (RACO)  Resouração Resouração (RACO)  Resouração Resouração (RACO)  Resouração Resouração (RACO)  Resouração Resouração (RACO)  Resouração RACO  RESOURAÇÃO (RACO)  RESOURAÇÃO (RAC	CE CO Historing*  49 CE Option   Missister of technology
OPERATE AND A SECOND	none CS RAG NCS NCS NCS NCS NCS NCS NCS NCS	Evidentenings (Institutings (AMMSE))  Eleman de Marindenings (AMMSE)  Annos de Santaldes profesione - Carcentenings / SMC)  Annos de Trainformille (Enforce et Theraperintes / PAC)  Altre de Santaldes profesione - Epiteroproga / SMC)  - His de Santaldes profesione - Epiteroproga / SMC)  - His de Massaches profesione - Epiteroproga / SMC)  - His de Massaches profesione - Epiteroproga / SMC)  - His de Massaches (Massaches profesione)  - His de Santaldes (Massaches profesione)	CE CO Magnining*  49 CE Option   Manufact effectioning  49 CE Manufact effection Representation
OUTS THE PLAN AND THE PROPERTY OF THE PLAN AND THE PLAN A	NOTES	Evelocitiveleges, Draheldonges (Advitett (1))  Demons to Missandine productive: Carmenosities / SAKO  Manage in Productive Carmenosities / SAKO  Manage in Productive Carmenosities / SAKO  Manage in Productive Carmenosities / SAKO  Service date Manage in Anti-Occupies of Imparage / SAKO  Service date Manage in Anti-Occupies of Imparage / SAKO  Place Depreses - Recommence readmands / Carde anti-Occupies / Recommence of Imparage / SAKO  Place The Missandine of Manage in Mana	CE CO Prignating &  45 CE Option : Missaline effectionals  45 CE Missaline estation Representation  45 CE Missaline estation Representation  45 CE Missaline estation regulation  45 CE Missaline estation regulation
CONTINUE FILE AND BE EXC CONTINUE FILE AND	NUMBER OF STREET	Evelocitiveleges (Institutionally (AdMent II)  Element to Management (Institution Institution Institution Institution Institution Institution Institution Institution Institution Institutionally (Institution Institution Ins	CE CO Princetogra 49 CE Cypton Manufact of Arthropia 49 CE Williams estatem Representation 69 CE Manufacte
COTTENDERS Jumps Ex- Tree  CONTENDERS Jumps Ex- Tree  CONTENDERS Jumps  CONTENDERS J	NAMES OF STREET	Evidentenings (Institutional (Material))  Element to Manuschings (Material Replayment)  Price of Securities produces - Cymeromage / SAC)  Renote to Resistance (Edyan et Transparation / RAC)  Normal tes Materials problems - Cymeromage / SAC)  Secure tes Materials problems - Cymeromage / SAC)  Secure tes Materials (Materials of Institution / RAC)  Place Organization - Patrimisers readmans (Contra proposed)  Place Type (Contra patrimisers of Materials of Mate	CE CE Phipmongs  MED Option   Manufact references  ALCE Water a resonant Resonance  BECE National and confidence reported to the CE option of
OWNERS AND THE PERSONNELS AND TH	NEWS NEWS NEWS NEWS NEWS NEWS NEWS NEWS	Evidentenings, Drahelstrope (MARKE)  Bernar til Majamittinger (Majamittingspring  Plice de Statumber producere - Carmenage / SAC)  Bernar til Majamittinger (Majamittingspring)  Bernar til Majamittingsprin	CE CO Prignating &  45 CE Option : Missaline effectionals  45 CE Missaline estation Representation  45 CE Missaline estation Representation  45 CE Missaline estation regulation  45 CE Missaline estation regulation
CONTINUE FILE AND BE EXC CONTINUE FILE AND	NAMES  AND SECTIONS  AND SECTI	Evelocitive and Transcript (Advisor II)  Berman to Majorithmonia (Advisor Hephagoree  Albo de Securitive produces - Carpennance / SAKO  Manage de Reinforman (Edigna et Transportation / RAKO  Manage de Reinforman (Edigna et Transportation / RAKO  - Har de Managere entháleur - Carpennance / SAKO  - Service de Majorithmonia en Produces (Paris de Majorithmonia / PARO  - Paris Ungarios - Reinformance readminist (Contra de Majorithmonia de Majorithmo	CI (I) Nepromy •  Which Cyber Manufact strethness  WI CI Western strethness Resembles  WI CI Western strethness Resembles  WI CI Western strethness resembles  WI CI Manufactor Physique et Manufactorium  WI CI Cyber Bacteriorgie et man benegation
COTTENDERS AND AN EXC COTTENDERS AND AN EXC CONTROL OF THEMY SET OF THE AND	CO NAME OF THE PARTY OF T	Evelocitivatings (Institutionally (Advisor))  Berman to Milliam Institution (Advisor)  Hole of State within Productive - Carminismings (SAVC)  Service to Productive (Salpes et Therappendote) (Perio)  Hole of Specialistic Institution - Carminismings (SAVC)  Hole of Specialistic Institution - Carminismings (SAVC)  Hole of State Managers Institution - Carminismings (SAVC)  Hole of Specialistic Institution - Carminismings (SAVC)  Hole of State Institution - Production - Carminismings (SAVC)  Hole of Service - Production - Carminismings (SAVC)  Hole of Service - Ca	CI CI Nightenings  Wh CI Option   Headles relevances  ALCE Williams relevance Representation  RECI Night proper of modern relevance  RECI Management of modern relations  RECI Management of modern relations  RECI Management of modern relations  ALCE Option Residentization of modern
COTTONE FILE AND AND ENGINEERS  CONTINUE FILE AND AND ENGINEERS  COTTONE FILE	NAMES  AND SECTIONS  AND SECTI	Evelocitiveleges, Drahelstonges (Advisor) (4)  Berman tils Missenskripe (Adjust Halesparine)  Albe de Statusalder productive - Carmenomies (AMC)  Mercela de freistromies (Salges et Transparinettes (PAC)  Albe de Specialder probleme - Optimiseninge (SAC)  Ser mat des Missenskripes de Missenskripes (PAC)  Albe de Specialder (Americanis de Missenskripes)  Albe Digerone - Recommente residents (Cardes protocole  freist (Salges)  Albe de Missenskripes (Americanis de Missenskripes)  Albe de Missenskripes (Missenskripes)  Albe de Missenskripes (Americanis de Missenskripes)  Albert de Missenskripes (Americanis de Missenskripes)	CI (I) Nepromy •  Which Cyber Manufact strethness  WI CI Western strethness Resembles  WI CI Western strethness Resembles  WI CI Western strethness resembles  WI CI Manufactor Physique et Manufactorium  WI CI Cyber Bacteriorgie et man benegation
TOTAL STATE OF THE	CO NAME OF THE PARTY OF T	Evelocimento Dischardo (Arthres II)  Berman de Majamatriage I rispata Haylegarre  Pilos de Secundo Producere - Commente (Arthres III)  Bernoja de Residente mobilere - Commente (Arthres III)  Bernoja de Residente Majamatria (Arthres III)  Bernoja de Residente (Arthres III)  Bernoja de Majamatria (Arthres III)  Bernoja de Majamatria (Arthres III)  Bernoja de Majamatria (Arthres III)  Pilos de Majamatria (Arthres III)  Bernoja (III)  Bernoja (III)  Bernoja (III)  Bernoja (III)  Bernoja (III)	CI (3) Nepromy  45 CI Option Manufact strethname 45 CI Meaning transmis Resembles 45 CI Meanings 45 CI Dispusses of modern residence 45 CI Option Backletungs strength (company) 55 CI Entromotogo, debate of females 65 CI Cistomotogo, debate of females
COTTENDETE MANAGEMENT COTTENDETE COTTENDETE MANAGEMENT COTTENDETE	CB STATE OF	Evelocitiveleges, Drahelstonges (Advisor) (4)  Berman tils Missenskripe (Adjust Halesparine)  Albe de Statusalder productive - Carmenomies (AMC)  Mercela de freistromies (Salges et Transparinettes (PAC)  Albe de Specialder probleme - Optimiseninge (SAC)  Ser mat des Missenskripes de Missenskripes (PAC)  Albe de Specialder (Americanis de Missenskripes)  Albe Digerone - Recommente residents (Cardes protocole  freist (Salges)  Albe de Missenskripes (Americanis de Missenskripes)  Albe de Missenskripes (Missenskripes)  Albe de Missenskripes (Americanis de Missenskripes)  Albert de Missenskripes (Americanis de Missenskripes)	CI CI Nightenings  Wh CI Option   Headles relevances  ALCE Williams relevance Representation  RECI Night proper of modern relevance  RECI Management of modern relations  RECI Management of modern relations  RECI Management of modern relations  ALCE Option Residentization of modern
CONTRINSERS MANUAL SINCE  CONTRINSERS MANUAL SINCE  CONTRINSERS MANUAL  CONTRINSERS MANUAL  CONTRINSERS  CONT	CO STATE OF	Evelocitioning Districtions (Advisor) (Advisor	CI (3) Nepromy  45 CI Option Manufact strethname 45 CI Meaning transmis Resembles 45 CI Meanings 45 CI Dispusses of modern residence 45 CI Option Backletungs strength (company) 55 CI Entromotogo, debate of females 65 CI Cistomotogo, debate of females

NOW at Pressure	591	Bernium Hospitalism you builted / Localisation		seatten dy Cornell Material Health Inchin
Minu Milital EA Laurence Hillan	NEW .	Phile or Williams Prisons, Rhumanarytic Nadmin.     Endormanips, Crahatovoja (MPMICS)	94.00	Enthetrategie, displace at missales matabolicaies
		- Bers of Detaconcease, Distant Factors of Address per		
CERTIFICATION OF THE COLUMN	* Name of the	Maille	200.00	Brown Street
EEBLEH Feman	NATION INCOME.	- Place on Fotherape Personalism - Benzam dis Procumulagio / Housey Mantal Class	311.00	Presentage
CHIDO Milital	Need	- Pile of self-With residing of Gruppeate Carolin vesicities	97.25	Onega Troutga of conferenciam
HUTUR	NCS :	- Service de Chinage Cardo necation : Round Histor Chil	Wes-	
his ROYGANON Ame-Safes	LEPH.	- Pine ar familieras monuelas - Optilemorgia / GHO	47,00	managing lighter chapter
THE WORLD STREET	NEW	: Deryon in Months biterin of Efformatings Conque / MHC	40.65	Hadonije et imajete radiose itatim
appe i thirtle	C#	Betrick Hospita 1. Neurosado Delevariosasio Pamera i HP	17.7	Service Co.
CTINE Pleases	NEW	- Plin metric almosped to Pedatin	94.91	Patient
CURTZ Jaun Emmanuel	PMG	- Serv. As Newsychope of Resonance resonance Particles (UPP - 1759 FORE) (Personance)	47.00	Option Carolinians (1994)
Possell	NCS	Service of Service Age - EARS	***	Characteristic transfer
Man LALAMATE Laurence	KERN)	PSN de Perchante. Serté maraise et Adduntérige.	49.11	Promise Calcius: Addicatingly
731	100	Berein & Additionage / Priving Cont		(Dover ; Americano)
ANG THEYER	NO.	Place de Christipe alembajo reconstructros el estimique, Christipe inscribitacione, Rhophatope el Dermatologia Servicio de Christipe (proxigiase) / Novem Hilland Clerk	40.9e	Onlinger
AUTHOR Vision	M/o	Pito-Addressinación de Pedator	34.01	Patietre
Period	13			
Witte LEART Arms	NESS.	- Pille d'autivité médice-chinophole californéessane - Bervice de Chinope stenuteire et de Troppiersation revue / NHC	87,04	Dime: Desirge semirers
E MINCH John House	WY'S	-Pro-Cirogena	42.0	Analysis
N/See	MCB	- Public d'Aresume Norman   Tracidé de Médicine - Davins de Reumasshriges, d'imagere Cateronistique et .	-5-	
transport in the	2004	Province Controlled Hellands and Franchistories	W1 10	Dominion Ministrator of Phonocols
EDOMOGR AND PROP	DEPO.	- Pile de Biologie - Laboration de Bouterre grote un et sandanue / (Bill) / NAC	41.00	Descript Biologiques de Pharmaia
Scientific Act		- Lateratorie de Districire et de Dispuga tizalquiare / Haute/vere		
JH9684 Chin	New	Fire to Discript plustical reconstructive at extresion.	MI.00	Compty vinemanige
- In commercial	NCS.	Chinage medicharais, Morphagus et Demonsure Service de Demonsage (Higher Chil		
IVERNE BUE PRIMED	78%	- Princ to Diggares Normateur	84.00	Эктре отгородне и такженирум
State Committee	NCS .	- Dervice do Chruspis de la Man - 500 Man / Hist. de Hautepens.	Same	
MACGOV Guerrer	NO.	- Para PO con harmonia Seriora (Dosmoja recisar) CANS	47.00	Constrollegio : Pullutteraire Datter : Constrollegio
MATRIC Marriani	NEWY	Prince British	54.25	Recognise of magazine in advances many
10,000	NCS	- Department Clarecrapia forchimnalia et cumar / 600000	200	at the he representation (springs throughput)
ALICE PARTY	Mark	Pose de fipécialités mércules - Contemploye / DMD	47.00	Inmarried (select residue)
ern MASCAUN Diene	NCS Negro	- Dervice de Madeonie Stanne et d'Anneximoge Compus (1840) - Pour de Publique Personaux	100	Prespringer American
PER STATE OF THE PER ST	MCB	- Dervice In Presidency / Person House Cod	N-a-	
And MATHELIN Coming	MIN	- Princip of Continue	34.00	Oyelasteple Olemerque : Dynasteper .
PERSON.	108.	Griffe de Sérologie / KCANS		Medicale
STONE LANGE	120	Print d'Unico chemiscopie     Laboration d'Ennascopie Bénageure - Hépital de Hautegrenn     Profite d'Encascopie II austin de Moserme	****	Optor Hermanopi Bongsus
MRZZUCOTELI Jase Propies	WITE	Plan distribution medical attractional Conference and	311-00	Descript the serious of conference of the
No.	12	Berrum im Christian Corahi comunitate / Nowel Hilland Coli		
METSAPO Dister	NCS :	- Pile de Telego	413	Forestologie in manimum
MURTES Production	We	Lidentine in Parameters of the Manager Parameter (AAM)	40.00	Optor: Annuhisutops-Housestor
Order.	439	DAILH		Dyre H(dw)
	-	Davis / Avenue rage Recommen margine 1945		
MENTAL PAST	NCS NCS	Pulled In: Physiologie i Precide de Missionne Pille de Polytorigie floriorique Devem de Physiologie de d'Explosition knotheredies i MFC	94,70	Physiciago (spino) formigraphi
HE YEST RESIDEN	William	- Pittle de Sirrite publique et Siurité au hanset	44.24	December of the Park of the Park of
PERSONAL PROPERTY AND ADDRESS OF THE PERSON ADDRESS OF THE PERSON AND ADDRESS OF THE PERSON AND ADDRESS OF THE PERSON ADDRESS OF THE PERSON AND ADDRESS OF THE PERSON ADDRESS OF THE PERSON ADDRESS OF THE PERSON AND ADDRESS OF T	NCS.	Laboration (in Normalismon / Higher Club		Samulagian (in Communication)
Art Comp.	1000		-	_pyter_transport
MEZINTA Faman Petran	CS.	- Pile trigence: Representations markcases / Carms artificialist - Dennice de Representation Markcase / Natural Military Chil	77.00	Revinator
MONAGE HILLIAME	News	- Place de Pharmacie pharmacytops	49.65	Option Pharmacologie Empartendas
NO. NE	28	Late: de four ministrale el Phorneus igne caration es surfame.		
MCHEL Olivier	NEW	EA7396 i Fed - Pife Carthrist Intellige of Assignate Carthir venculate	14.00	Cartinige
rpine	NCS.	Service de Cardonnée / Nouve Hilator Civil	111.75	V
MEDIUS Name	NAME	Pible de Remtalités médicales - Ophsairystope i BMC	52.55	Michigan
MUTTER Doller	125 1975	- Sanorus de Naumonique-Démon et Tramigla-laden / 1990	44.44	Paragraphic
MULTINE Disse	MOR	- Principale impact on Proyent Cod - Barries on Chronium Venezue et Digestine / 1990	44.10	Deurge dyselve
SHEET STREET, SPICE STREET	NAMES	- Pille Chrospele	45.01	Brangwager of Wellering Inchlore
WATER COLUMN TO THE TOTAL COLUMN TO THE T	-13	- Berrior its Middecre Numbers of Progens Milleutica: (CANS)	1::32	mart 1 (Qm) 110381 m
(1)14 (1)14	NCO	Pite d'Invegrie Service de reductionne i ICANS	D 32	Carcomragie: Hedlerhörepie Option Harlotterapie tockspraie
(A), the	NETTO	1 Pite Chrostness Hogometer Climarpoint SERU-SMOH.	43.55	Armstragologia Pharmsphin
MINI PER	HOS	- Service Arcentologiscom et en Nicolandezet Chinagode - HP		
DriAfen Michael	NORe	Pile d'Imprie	45.52	Plantingie of Imagete vantural
PER MARIN Parmie	MC9	Park Chapter It - Propriet makes of code continues / No.	11.00	Darkings
CLUE.	106 106	- Darymer the Cardinology - Mayorer Hitgital (Chil	20.00	100
How CXLAND Arms	Milen	1996 de Partichape Theisenger	NU8	Desirgis the expect of partie-valuable
NAME AND ADDRESS OF THE OWNER, OR ADDRESS OF THE OWNER, OR ADDRESS OF THE OWNER, OWNER	ACS.	Bernise de Chrustae Hamman   Navier Histori Colf	7.5	Parame
THE PARLAND CURRENCE	125	Hille middles change also de Padullie - Benytie de Padullie la /Hoste de Haytestern	94,01	
HEL ACKSA Theory	MAN	Prop & Annutromy / Resonantion strong poles / Additionable	43.25	Printmater: Midwine d'urgense
THE R. L.	NC9	<ul> <li>Carries plu formation of distribution on pediagraph designation de la seriel : Faculté</li> </ul>		Option - Waterchard ungenome.

MOD at Pressure	CB.	Service Heagtuhers on truthel / Luculisation	Some eartism the Consoll Matterial time (prescraft
Many Estated TVA General .	HCH.	Polis Projetto alignosti de (Prilamor Ciril     Service de Chinapie Viscolnom et Digestion : Nescosi Villatina Ciril	62.02 Clarage flumbe
PERSON Parson	NEWS	- Print data Prefrydagen digestions, februalisa en et de se.	52 W Charge Tigmine
Helia Constant	CIL	Personal de Chicaga Visione et Digentine (House Hilland Del	245-31646-7
PETIT Freely FREEL	(CE)	- XXVIIII - Observement du minimum ornangement	47/07 Carest-stage Flutzminuse Carten : Constrough Chilase
PYVET Remain	MITTE	- CARE	47 AU Cancersiage Probabilities are
POTTEDHER Jules	NCII-	- Distantioned de mitantie sourreglass	95.31 Alexifolisissays electronics
PRINT	DE CE	Fire d'Aventreue / Reprintation d'aventues / EANA SIEUR Service d'Aventreue et les Resonation Christips de Placement	Percents d'urganne (spfort atteque)
PRADICINAC Asset	HCS-	POle de Metamone Verme, Mountainique, Mustine, Emissorinalisae, Diskettinique (MEMELO) Pervice de Metamone immera de Autoria. Lett	6426 Nutrise
PROJET Prespire	HIPPS.	cross Time of Clou	45.02 Numerinarye
PLEAUL Joseph Calcuston	NAME OF THE PARTY OF	- Datrica de Mazontelogio / Propint im Hachapurio - Fina de Morego	WE'T DESCRIPE LARGE IN MAN BY IN A PARTY
MAIN .	66	Bervice de Médicine Lagaia, Comunitation d'Expenses médicine particience et Luciosatoire de Tourchage : Faculte et 1640: institut de Médicine : Esculte de Médicine	
HE GULFET James Where	HCH.	- Filter dans Frahrengans digentitions, happanguas air dan ta Recognitional	SEET ONLY SAME WHITE
	Marin	- Serv. #74main: Gentro Contrologies pt. Championia Nutritive (149)	NAME OF TAXABLE PARTY.
Principal Remains	NCS.	Phile on Rutage  Department Rusings As Stronggerhard of culture assurance states.	At Dr. Stockers of Strings Printegers
to diege	NAME:	- Flor de Pattologes digration, Squarques et de le	10.02 Chauge primes
PHIN	100	- Service de Chrospe (encluse el Diamone / 16*	
PICHON REPORT	NHHE	- Polis des Fulfrenges digestions, historiques et de la	83.00 Change generale
MINIST 1 TOZZA	NCS	Remotivation  Berrain de Chinape permisso et Repolice i 167	
ONWITTEN TOKERBOOK HETTINAND	MARIE	- POR medical ethniques on Floridative	SAID Feduce
Bahasa POTAN	HOH	- Bernise de Médicina II Milatel de Mazagiliere	11.10711
HCXX, Genete minis	HCS	File dischalt trades offersprace Cardio samurlate Balvico de Cardiosgo / Navest Hilphia Dur	BUIL Carrolina
time RD1 Cateme	nnns ce	- First Changers : Strangers studies of participantalise (1990)	4102 Nationals of Indiana contrate that should
SAMPLE TO FREE PROPERTY.	HALLS	- Prior de Dynacologie Challengue	34 III Geniconge Obnimbus, probability
	HC8	Service to Gyricongia Chatterband HP	Divini Descripto Character
GALIER Angel	hirtin	-Plor de fastinates militarios : Opmanninge   140	BESS Chromotope
SALLEAL EIN AND	NCS NAMES	- Service of Cartestrologie / Paccel Pittertal Chill - Pole de Sante publique et Sante au travail	Walter Bergeringer, Wortenauertenauert
Haras	NCM	- Service de Santa Publique / Hispata Cole Socialistiques et infutration ( Franchi de meteure (HC)	Technologies de Commercication (grant tronsplase)
SAUSING Chrysler	hrs.	- Phie d'Unitigie, Moutakge et Demallinge	35.54 Didege
Marry SCHATT Claude	MANUA.	Belvion de Christipe Unidigiano I Nimoli Histolic Civil - Piles de Emissados resolvatos - Optimoreaugo - 1990	SS-SZ Cartornologie
PENET	159	- Survice of Certain ologie / Named Internal Cod	1 POLE 172-40 DATE
WHI SCHLITH MCLARE CANNON	WCB	Pole de Bobge Laboratora de Diagnosia Garstigas i Passon Hiljota Civil	47.94 Carerous hiptor horogram
SCHNEIDER Frenzis	MM9	- Fills Digerous - Resilvations residuales / Cartes arrigulate.	#8-02 (Manifeston)
Period Company of the Period Company of the	- Shu	Baryta de Macorullar resduais i Yilland de Hestesten.	AND THE PERSON NAMED IN COLUMN
Mary SOHIOSER Same	Ct.	- POA de Prychistre et de serte mercele Service de Prychistrepe peur Enfants et Adulmines (VIII)	at he Pedianty Matthews
SCHULTZ FFAgen	HCH	- Plac Title of Con. (LETD)  Sets. (CDs-ritte) interpringly at the Chronical communitation (1997)	31.5 Our fire laying right
SERFATY LOOPING	421219	- Pide that Pathabagon objectives, historiases of the le-	65.51 Dasto-erteninge (Hostonge)
A contract of the contract of	i.e	Particulation  Date of American Capito Company of Statestance Number of the	Additionage Option : Hapaningle
Maria A Jean	HCS	- Pito de Milesone resme, Provincipio, Namion. Exemplesque Dissesses MEMBES Service de Milescotospe i Milest Festigairos	92.01 Hrumstroge
STEPHAN Disminisher Hotal	MARKET .	Phile d'aptieté markiro chirurghaire Cartile vernouvre	Stille Option Minimum concurre
THAVEAU Patient	MAPS	Derv. des Melades restriction n'EA Pharmistage (Incidentific Piète d'actube traceus charageans Cardo-versulare	9139 Open Omyge remains
Man Tranchant Comme	HGI	- Parking As Chicagle conculting At the framplementary render FMIC.  - Flow Time of Con GETO	43 III Neuronije
PRIVER	NAME OF THE PARTY OF	- Service ski Neurotopic (Hitsplacite Hauseinne)	
VICELON France Prints	115	- File (Triagers) - Service (Stragers) (Incident, OPL of managers) (FF	43.03 Profusege at magains minimus (seption chimage)
VCLTIN Monet	HC3	Plés de Savin publique el Barrir au traval     Bapariment de Sami Francisco (Sermir II - Episiemonique el Economie de la Barrir (Principa d'Ord     Laborgaine p'Epablicianopir et de Savin publique (III) (Filmette	46.21 Epideminga, Emministra de la samé el présentan (spinis) (comprais)
VETTER Dans	NOS.	Process Measure Vierns, Whatehoops, Martins, Entertrainings, Undebloops of MVME(C) Service de Measure Impris, Classics et Malades	S221 Calest South Artificially
VCALHET Pero	CS:	- Pitte de Presidente et de auto membre - Secolo de Presidente d'Arpendie, de Béreir et de	410 Porners Calife
	MUG	Physicianuscope / Waste Clar - Pite de Balance	\$4.05 Birtups of Participa Di Mindighetters
YARLE BIRGING			
Petro	10031	Lateration in Ference period for Parlaments Visionale if you're	of the in manufacture (sector incharace)
	HCS kuriery CS	Commands in Fernanciago et de Fernancia Command d'Acade  Princ de Cartache  Darry de curre de suite et recologradors périntemanifolig filosofica.	ST.31 Out- Deher et meye is verticeme

NUMB AT PROCESS	CB.	Services Hospitations on Hellbat / Localisation	Save section & Cornel National Ites Universities
WOLF Philippe Hotel	MCS	Pilos des Putrologies dipositions, Microlypes et de la Sanschandion     Berror de Chinage Demons et de Transplatigheme multiligenes i 18 <sup>4</sup> Gastilleration chiz auforbie de promisemente et berrigischistisme des 167.	85.35 Chronips globrane
Henry WOLFF Yaskins	MAA.	PSW TSW ALCOHOLD (1) Montal the 15th Assessment	abili likanooge

- HIC: Highest Cell. PN: Interest on Interprete MHC: Noticed Highest Citie PTM is Process to Armine day recommende COS Citae' de servicio (e. M.S. Pero Chef de presente independente) Copy Chef de servicio par estários (illas : Chef de perocesa (e. m. Cost) Chef de servicio (e. M.S. Chef de perocesa (e. m. Chef

#### A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HOSE IN Frenchs GALVEL LAURET	58' 1490s CS	Services Hospitalers on Institut / Landington  - Alia Subcustos machines (Commissions (SMC)  - Nervice de Sons packatio / NAC	Street and they the Current Stational these Universities, etc. (1) Management and according
HANDHOLTZER Prompts	CS:	- Pile Haper Apeni Inches de Santo Emercias (MAC	AT III Sales Companyo
MEY AZAKT Yorki		- Pinc in Madagin - Laborators of Internatings Berngale (PC)	
SALUKT BIR	23	Pile Title Con Contra d'Explication et de Trainment de la Tanana y del	

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

NOM at Prendma. Car	Dervison Hompitaliera no institut / Localisation	Enur werton de Conseil Wellerei des Universités
ACM Armed	- Pille d'Irregene	elici Boptyuque el Bacecina nalidare
More ANTON Desphere	Device to Memorie running of imagine Meteration / ICANS     Pitte of Imagine	47/01 Caregovinus , Rediatheraps
MOTOR CONTRACTOR	Danyina im Pastoriningos ( CANS	-CAL CATEGORY, MARKET MARKET
Minne AYMC-Dell PMICH Estelle MITTE	- Print de Partraminge - Unid de Photoscongie circipa / Faculto de Milianosa	GEQS Pharmacologie tendementals pharmacologie tilmae , antimospe
Meso BIANCALANA VIJES	- Provi da Discreção	47.04 Genetical cultur balographi
ACUTA	Laterstone du Disgrante Générales l'Nouve Histori Disf.	
III.DNDET CYBII	- Price of Imagerial - Tanton de Mississimo ( 1004/6)	43.01 Bigglyings of microsine michigan
HOUSESTEE Chronic	· Pile its firming	44.01 Discharge of Strange Colon, sale 1
HERE!	Colomphore, the Structurals at the Drongers morecularse (1977)	THOUGHTHAN HOLDER
Mine SPU Visites	Plan de Rivrogio     Lamoresco de Perencopage el de Myropogo malticas/PTM (4.5)	68.00 Parpertylogie of tryonlegie.
	- Yorky de Persektisje / Fassille de Militerine	14
Wine WHO Centre	- Principles	43 (1) Bligfryropus of militaries munitarie
CARAPITO Ramani	Service de Histories (nationale et Progenie Parisodene / IGANS) - Princip Groupe	- 47 da Inmunumpa
MOTTE	- Laterature of Intracepage Boogless / Newsel Higgs Shift	
CAZZXTO Retents	- Pole of bringerie	43.03 Namenge of Property Printering
Mine CRIBALIA HARing	- Prior 18te-Casi	AN OF Transport Company
MITTER	- Barvera in Heurschitzunge 1987	
CENAL FIEL ANNIES	+ P76v de Dictige	47 GI Chromotogle , Romotvirupe
MOVE THE PARTY T	Dispersement de Boulogie etnaturale Integrative / KSRMC - Pille de Recogni	EF Its Interceatings County Stranger
HOTEL	- Committee Consumerings Subappart / Named Highlis Chill	
CHOQUET PHINES	- Pitte of Stranger to	45.01 Baythovique et médecére muniture
CLEME-EMS, Poptials	- UF9037 - Imageria Principle (HPF - PNe Urgerian   Péarmatura Paliticales / Certifa Artigation	6KCI Normator
AKI137	Service IN Resconditor midicale (Highle) in Heatighers	COMUNITATION I
Move COMMERCANCE Elevel Milliams	<ul> <li>Pôle d'activité médico-chourgicale Cordin viantature</li> </ul>	51.04 Option Milderine restrictions
DALLYDXCEF Award Hussen	- Sarv. des Malades vooringere Aff 4-Promiscologie Umique PBIC - Para de Unique	44.01 Bushess of human recommends
96611	Latterphone per September et Guitagie mobilitatione / 1994C	***************************************
DELHORMC Jean Reptime	<ul> <li>Principes Professional Reportment, National Special State of the Participant State.</li> <li>Resource the Chinary administrate of Dispositive 1149*</li> </ul>	SS CE Change generals
DENT DISH	- Prite de Hadragia	47 64 General System Indicators
MODING.	Latterstone in Dyagnesia promount   Pennin Hamal Club	Capital - year Haliance a seed in
Mine DestELACHER Vine	- Print Titre of Cris - CETU - Service de Hautepierre	48.01 Nanoppe
DOLLE Passe	+ Ртти на Октира	48.01: Stuttone of Scinge Pulmospin
Mine DISACHE rine	- Lamoratoire de Brochmie et britisige mollingaire ( NHC) - Pille de Partonique Brosulaire	and the State of t
Mille	- Service de Privatage et d'Espirature tractemantes / ESMAC	44.00 Physioge
Mine PARPLISH SECRETA Retay	- Pille de Biosope	ACCE Measured County of their six in some
MILE CONTRACTOR	Darvins de Médecine Lagein, Consultation (FLingemen medium Juliumnes et Luciumium de Yoldmanige Franchis et MC Fresh, de Médecine Lagein Efranchis de Medecine.	
FELTES Hermont	- Prim Tible of Cost - CKTD	48.04. Thirtipactings: Minimizes are to double.
ACISE TTI Dates Cit.	Control of Proceedings Control (Control Ann ) Highest the Proceedings     Print de Ballegia	And the Parada and September 1 to the second
MODE: US	Cattle De Percellolage et de Mytologie médicale i PYARHUS at Facilité	The Committee of Persons States
POLICHEH JAHR MISET	Profit de Physiologie I Faculti de Misieure     Princis de Physiologie et le santé instrale     Service de Physiologie (1792)     Service	41.01 Physiologie (spilori chrosse)
SAVINES Farm	+ Prov. de Protegue	45 EF Bacterstope-Vissioge Propers resolution
862/AF	- Constitute Districts in Wiskoger J PYM HUB at Faculti-	Coltum Bouldinotrapis Vittalages transpose
GES Virgard	Pitte de Specialité médicine. Optrobrodige : SMC     Service de Managine Prairie et d'Altroprodique Chingos / NAC	47.05 Intriational system already
(189120) Automo	· Prive de Decisje	45.01 Comp. Becomings compre
WCHSS	enths Caluminia in Reminispe : PTRHUB or Facility	Demport
GUERRA Eres	Polis de Moregia     Laboratoro de Bucheros en de Tispogra momoutura / HPP	44 CS dickspie enhance (spicer beregnant)
GUPPROY Australia	+ Fille im Epikikultas mikacalius + Oshrumutupa + BMO	47 GB bressninge righter children
MATERIAL PROPERTY.	Denote in Memorie mene of directionings directly NHC	- A Marie Control of the Control of
Wine HARDAN-ANDTED Lives	- Prins II Smagarie - Swytes de 145deure Musikate et 20agens Musikatein / ISANII.	43.01 Stigffymjus et mismonis runtiere
HUBBLE Fairles	- Pilla d'Intagerie	SGOT BRITISHER IN TRIBUTE THEREIN
AACKAR.	Service de Michanie numeros el Imagens Mosculum ( CANS - Service de Biophineque el de Mémoine Numbers - Nest.	AND DESCRIPTION OF THE PROPERTY OF THE PROPERT
AATTIKET PHARMS	- Proc its Biologie - Dissattament Réference handscrooks et consur I IGBIAC	47.04 Gentline Indian Intigrases
Mine NEWNEL VALUE	/ Pille de Dicingia	44.01 Startens of Stange Continues
KOCH Culturyer Words	Laterature in Roccome of de Burepe (relaturere ) NP - Institut of America Normale (Faculte de Ministra)	4507 Avenue Celler (1754)
WHITE HONASHY PACING Agents	- Pite as Welson a Photograph of the Resource of	48 CE Million Physical of Resignation
OKINA .	- Institut Silverstonin de Maudaphoton / Chimanuses	
	- Pitter de Dictorgie	44.01 Studens at bumps moleculars
White LANGUIT Values	A Representation of Management of the Represent of the Contract of the Contrac	
MANUAL CANNESS SAME AND LANGUES SAME LANGUES SAME AND LAN	Likestone St. Brothma at its Biologic metaution (145) I metaut d'Hamingie / Farutt de Michaine I Mas de Biologie	43 (II) Historique, Embryologie et Cyngaroffique Japlier, Nampiquel
Manual Country Designs	Prince de Microspe     Prince de Microsp	Inglian Managoust
Manie Manie LANNES Belonios	- Institut of Hallinger / Farutt de Miletoine - Poix de Blompe	

NOM of Prensions	CO - Barvicas Huagitaliara ou trattul / Luculuatus	Saus-eaction du Conseil Retural des Universités
LENDFMARD Ceres	- Pille de Chirospe Handio feriale. Mostrolopo el Derrocciogre	IDID Dertura Vereininge
Min Str.	Sarrya de Dumanniage / Hitaria Chili	THE STATE OF THE S
CHEMOTTE Borell	Pilitin de Restigio	ALUS Assertis il cittinge palsongraes
UTZ James Chromophie	Service St. Pathonique / Mogriss de Provincios     Principal Discourse passingue incommunitati et methologiat. Chimagos	85.85 Chicagas repelle facility of international
MEN	manifemente. Marymongan et Dierredonige	the contract of the same of
	- Service the Cite cross Plantings of Manifer Secure, Little and Cityl.	
NHISHET, Laurent	Pole de Bulogo	44.02 Bulleger refulerer
90047	- Cateratobil d'Homalistique biologique i Itilatie de Hausspatte et REC	Supermists Desirations
Admir Made rates Committee	Filled the Michigan	\$4.00 Disrigge of militarchis hu disvelopement.
No. CURITHRICH	CG Laborature de Diagnostic primprestature / CMCO Bohdigheire	et de la reproduction diplosi brokepland
MULLER Jean	- Mile de Britispe	67.04 Gerettiges (special biologistes)
98000	Laboratoire de Disposato poséture ( Priumi Hispai Che.	And delimined Wilder Intelligence
MITH NICOLAE ANIA	- Pille de Nelvigie	42.33 Avytomie in Cylongie Pathinggoon
MEDIET.	- Service de Patricipale / Hilland de Philippere	(Clothart (Direlavia)
Alma NCOTHET Burbane	- Pilite de Sierrit pudettoas et Sianti du Prevali	26.52 Minterry of Santa as Trend Ingener
MANT	Serv. de Pathologia professionnelle et de Molemie du Hovellik?	alimpe)
PENCHEACH RIWH:	- Pitte de Bultige	ALZE SILIPION ATTRICING INVESTIGATE
PEAT Name the	- Laboration de Bouterier et trobuje milleudaire / NeSC - Pile de Domigie	45.02 Paramings of myrosopis
MORES	Laboratoise de Parasitimope et la Myconyal ministra (PTM) 16/6	diction and the state of the st
Mine Piricin America	+ Priss de Nocque	47.34. German committenagem
NECONA 1	- Laboratore de Disgrantic peretave / NRC	San
More PORTER LINES	- Pitte de Distopie	47.04 Dirempe Appe of these:
AGTOR	- Service of Gérétique Médicale / Hitylist de Hautepern	The second secon
PREVERT Gase	+ Pille the Delinger	40.21 Optor: Benefittings strongs (timigrous)
Mes RADOSA/LIETO Moses	- methor (Laborations) de Bactery, tope : PTM HILLE et Faculta - Ptile de Biologie	CISS Immunologie (referr telespope)
SOCIETY OF THE PARTY OF THE PAR	- Laboratory Construency busying / Novem Highest Chris	And the second s
None HELK Haddelle	- Polis de Suicipe	45-11 Desphasass of madeling customs
MARGI	Labaretine de Seccheros et Burupe vanerature / HHC	
	Service de Chaurpe / CANS.	
Nime (RECL) Managem	· Pite de Pteluzojni Hozocopie	#4.22 Physiologia (retrus (2004))
MOON TO THE REAL PROPERTY.	Secretar de Chaministe et entretens brodemetes (1956)	WHITE EARLING THE STATE OF THE
ROULE Person (cf. 82) Makes	Nue de Bistispo     Lubrassino de Stuchania (Sanimum et Specialmen / Raff)	84.01 Bookins of brooge framilians potter bulggrans
More PROSEAGED Detailment	- Pilet de Biologia	47.01 Hamatologie, resolution
90101	- Laboration Chimatalysis biologique / Machallerie	Jave minis   Ministrative
Mina HUPPERT Elegents	+ Pride Tate of Circ.	4831 Manage
M/100	- Danstor de Hourstage : Unité de Patumpo de Torresal / HC	2777.202
Myle SVRCU Alms	- Police de Multogrie	Will Parametry at pyrologia
MEDAL	- Laborators de Paraxilouges et de Myculiges (vandouse FSM 14,78	(solver traksplace)
Mine DOHEDGREH Swome	- metar de Parancoope : Faculté de Milheine. - Pille de Bulouse	A7.04 German
MATER TO THE DOCKET COMPANY OF THE PARTY OF	- Lancourse de Disprosto panelisos i Mouvel Hipparl Dell	All of Grands
SCHOLAUM FIREWAY	- Pride de Biologie	45.21 Option : Bacherintage Hotographics)
acces	- histlad (Laboration) the Besterrouge / PTM HISS or Fasters	Mary Mary Mary Control of the Contro
Mine SOLIS Morganie	- Piles de Brange	65.21 Besterlenger Ventrale trapiere
Meles Annual Control	- Laboration de Vincepe I Hôpitel de Havingserre	Topic Control of the
VC-CRAHINIPATRICE	The second of the second secon	Option: Barteliutige-Vestage
Mine SORCET Children	Principe Mesocrae Interne, Phumateringe, Nutrition, Endocratinge,	30.81. Wurstinge
	Chatestrigie (NFREED) Siervine du Titrumateringle / Hiturtal de Fleutageerre	
MANA THE ADDRESS OF STREET, THESE		et.01 Octor: Bactimiege marge
Maria Company	- Restly (Laboratory) as Remonance   PTM HES at Familie	Nowan test
EALISE SIMPLY	- Poy de Pathouga thoscopus	84.32 Physiologie delical diretales
where	Service de l'hydoxogra et arquiremelle functionnelle ( NHC :	All regulations are the second
NAME TALIEN MARKET	- Pille matter changes I Ai Plattern	SAUE Chronia Viterità
MEDIA.	- Sienna de Otruga Padersus i Hisra Hadapare	
TELETIN WARMEN	File is Botoge	\$4.00 Surape of measure its novembers of
WALLST LINE	- Service de Récogne de la Feurodychen / CASCO Serbingham - Pille de Redogne	at an improductor reproductors AT at Henetungle : Transferent
MOVIN	- Letimetros d'intrarestigne lliningopue - Higgilal de Haumpinere	Option Prematulogie Biomptum
Mine VII.A F-MUNICH Aures	- Fine on Mutage	49-21 Badesings Virginia Hypera Hughalin
MUTAW	- Leberature de Vivinge (Hiteriol Chif.	Ophier Bermininge Weslager bringes in
Nme VILLAHO Orite	- Prince de Bestrajos	48-22 Firmulatings of Psycologia Justice Natiograph
MENTE	Calon, the Presidences of the Stromage medicals I VTN HUTCH III Fair	
Mine WITCE Murate	- Chertyk de mission - Administration generale	#ESS Option :Phenhorege Indonestre
Mes ZALGSZYC Anans	- Streeture de la Double Philosoph Chief	Mary Secure
NAMES AND ASSESSED OF THE PARTY	- Pilla Middo-Orological de Pedante . Service de Prédante 1 (Houter de Hautepiere	SAUT Philade
MOTHE.	The section of the se	HC-1-C-1-C-1-C-1-C-1-C-1-C-1-C-1-C-1-C-1
ZOLI: Affine	* Priin de Pathologe Monacique	44-DE Physiologia (spriors chicagos)
843:33	- Service de Physiologie et d'Explorations (productivalies i MC	The Common Table of the Island

## B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr DOSAN Omicon horse Disparament although de la Malleure il Fricultà de Madeure

72. Eppilemotogia i Malaina des acionica el des Tachriques

#### B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

NEW PROPERTY.	Département d'Assure de la Nessure / Paudit de Missure	75. Epidemologia - Homore due Technologia	
NO CARROLL COMM	CUBS - CHR PSRF - Equips NRS / Pariette de Milosome	St. Neurolanus	
New MINALLES CARA	Département d'Histoire de la Milderme / Faculie de Médicine	78. Epotensingle History des Techniques	ACTOR OF SEC.
Nime SOATFONE Marlette	Department d'Massier de la Materine / Franchi de Mischone	23. Ejermykopi - History dur Technique.	
None FriClass Maron	Départament phésisse du la Mateure / Paulité de Milosome	72 Europenage House des Techniques	
NE TRANSPORCES FranCOL	Disperament d'Historie de la Marierne / Francis de Misperie	72 Episterologie Holinie des Techniques	
RP ZWAWEN Alexes	Département d'Héolore de la Médicien / Faculté de Médicien	72. Opinimilagia - Historia dini	details according

#### C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

#### C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. CREST Josephille: Michael Michaelme generate (21 JR 3517)
Pre Ass. CREST-PROXI Asses: Michaelme generate (21 JR 3517)
Pri Ass. PLUDEPHE Falture: Security Michaelme generate (31 JR 3517)
Pri Ass. PCUDEPHE Falture: Security Michaelme generate (31 JR 3517)

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

Del CHAMBE Jakete 18118 63-03 Medicine generale 811 88-0016/ Del CHEMIN Memos 61 23 Medicine parente

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

Dry DUMAN CHIEF Dry SANGKLASS Acres Charleston Dr SCHMITT Yearson Medicania generale (III III 2010 na (III 2010) Medicana generale Medicana generale

#### D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

#### D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

More CAMOAS Paggs
More CAMOAS

#### E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

DI RETTRUC OLUMNIA	Pière madria-chi ruggical de Pocisione     Service de l'Associator padattique applicables el les aprecificose controve / Hitjand de Pocisionesse
DI DE MARCIN MARIE	Phile Chantige Intellige-Changesin et il Manuschajin     Service d'Oronnye Mettines I CANS
Mile Dis GERAPE Beredon	Principle Distriction     Laboratoria de Disgressis Garesinum / Nazoni Hilatol Chill
tara Da SOUPERIX Berediste	Print de Pharmacie pharmacier;     Larvice de Pharmacie Starmacier i Passes Highle Cod
DE REALDHEST PARKE	- Polic de Geruppe. - Berselo de Suito de suite de Lingue Divisi el d'Americanient generage. ( DAPAD / Higgs) de la Famente.
Name Day LALLESAMS License	Polis Ungarrage - SAMLIST - Missaure Insurance of Palacemorary     Permanence II series are extra to same - La Belleson (PARIS)
In LETTERATE Mount	Price da Spansation Medicates - Contemporage - Programs (SMC)     Bernice dan Materials Michaellas et Vrogicalion / Research Historial Cont.
Name (the FECONOMY and presents	Pole de Recope     Laboratore de bullige de la reguelacion - CMCC de Scrietgrane
Mitter Dise MARTIN-HUNTADE Contraction	Principa George     Sectory Elegants ( Hillpfol de la Pattergan)
3t MSRND Sidner	Prins de Serrei Publique et Santé es travel     Service de Sante Publique - CM / Hosetal Clini
Mire Dro PETIT Flore	Principle on Experimental Mediculus - Ophidatesproper - Prygress (MMC)
> www.eyro	Piles de Gynesystige et d'Obsterrepre     Novale de Gynesystige Chicalogue (CARCO)
Or MEY CHANG	Price Opinication machinales - Commitmategie / SMC
sine the hondit qualitati casie	- Prins Lucianias - Service del Chinago Sigrepue / Higarial del Hauseguerre
titre Die RONDICHCII Carleire	- Prins de Genéralispe et d'Onstatique - Centre Clarice Busingspe 6/466 / CMC
Dr. TICHOWARDY Decimo	Prise Médico-Chinagosa de Pristante     Senvice des Japanese Middos-Chinagoses philosogues i Hitopasi de Hisaboseme
Wire the WESII Avve	- PS4 Digeros - SMM(E): Westing Installed of Restriction - SMM:

#### F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- Sit shall at a six (number of Photics)
   CHAMINGS Force (Business of Songle responsible)
   MARIOEL Josep Lave (Benetical or Delingto restrictions or columns)
- e poter post ane (her evri 2018 et 21 many 2020) Mine STEIM Annak (Americke, Récommisson chinespassio)
- a proof time are ("for expension 2017 as 21 and 2025)
  DUFQUIS France Commentage comment
  MISARD lenses (Opinionlegie observation)
  PNCET Mechal (francestologie, distribute in managing or all
  Amel QUOS Eleases (Presentage)
- Josef Poor site (The applicative JUST) as 21 peol (ISSE)
   HELLOCK Jean-Pierre (Survive on Pathologia)
   DANCH Jean-Pierre (Survive on Pathologia)
   ISSET Jean-Pierre (Survive on Inspections of the Issuer)
   NOPERIODHETT, Jacquise (Ungames received Strungulas Adultion)
- poor may one (for asymmetry (IIIT) so 21 and (MM)
   CANCH Arms (Participation, additionage)
   CEDE MOCH Prime (Participation) of the annulus strongenis)
   HERBIECHT House (Hamiltonian)
   HERBIECHT Participation
   HERBIECHT Participation
   The Arms (Participation)

#### F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M SOUTH LINE ONLY PRODUCT IN 2019 - 30-2013 Females In 19-20-2019 AND 2019-30-2021

#### F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

FO CHANTER Descripe UR10-3000 FV KINTZ Pescri (2010-3000 FV KINTZ Pescri (2

(\* 4 arrises ou transmit)

. .

#### G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADJORY Michael (Chicagos digentino) | CT. Dit 64
BetDik Terris (Chicagos digentino) | OT. Dit 64
BetDik Terris (Chicagos (Orrisonique Horrisonique) | 61 JUL 11
BetDik Terris (Cardionique) | OT. Dit 10
BAT ZINNSCHL ADJOR Archis (Arabinita Petrosopopos) | 61 JUL 10
BAT ZINNSCHL ADJOR Archis (Arabinita Petrosopoposo) | 61 JUL 10
BAT ZINNSCHL ADJOR Archis (Arabinita District (Arabinita D CANTERCAL Asset Management of Barriers as report (111.08.18. CASSMAYE Josephiese Premistratings) (11.18.18. CHAMPS Manage (Burnelsings) (11.18.08. CHANTY Master (Dentertage) (D. 18 B)

CHOLLYN Michel (Dentertage) (D. 10. B)

CHOLLY James Store (Desprint personne) (D. 10 D)

CHOLLY James Store (Desprint personne) (D. 10 D)

CHOLLY JAMES (Desprint (Desprint personne) (D. 10 D)

COLLAGENT James Michel (Desprint personne) (D. 10 D)

COLLAGENT James Michel (Desprint personne) (D. 10 D)

COLLAGENT JAMES (Desprint JAMES (D. 10 D)

COLLAGENT JAMES (D. 10 D) - marmadas, 674, 108, 14 CUPET/PCPs Joseph Pastry (Aneschickerschaft (No. Chr.) / Cr. (dp. 13)
EDELMANN (Extracted (Christiges current pastroles) / 75 Jul. 18
EARLIE Machini (Christiges current pastroles) / 75 Jul. 18
FORDING (Aneschickers (Christiges current pastroles) / 75 Jul. 18
EARLIE Machini (Christiges (Christiges) (Chr.) (Chr.) (Christiges) / 75 Jul. 19
EARLIE Machini (Pastroles) (Christiges) / 75 Jul. 19
EARLIE Machini (Pastroles) (Christiges) / 75 Jul. 19
EARLIE Machini (Pastroles) (Christiges) / 75 Jul. 19
EARLIE Machini (Christiges) / 7 (ARCIN Dayler (Chromps generals) (19 on 11 STEL Burler (Archimete physical et charlesteine) (17 00 De KAMA Semi Lie (Archimete) (19 08 18 KEHR Paine (Chauga infospidope) / (N. (N. III KHEMEN Michel / V. (15. 88 RHC72 Jean-Choryse (Christian republished III) IIII. 18 XHEGER Juan (Recordings) / 21 JH 27 RURTZ Jean-Laux (Rhumallogae) / 21 JH 28

KLINT ZMARAN Francis (Serverna) / EL UK.EF KLINT Z Comer Provincia) / EL UK.EB LANG Select (Cohomists et Insuralisage) ANDER Some Digner open (D. 11.19) ZVF Nen Merc (Philadrine) (21.10.19) CONCEDENTED AMER (Physical pro / Order 10) LONGICOTY DY JAMP (Physicippe) / 01-08-19
LUTZ Person (Physicips) / 01-08-18
MALLOT Claudy (Admirts) (PLDE)
MARTIE Night (Receive of text code) (PLDE)
MARTIE Night (Receive of text code) (PLDE)
MARTIE Night (Receive of text code) (PLDE)
MARTIE Percon physicians LAgard (PLDE)
MARTIE Approach (Receive of text code) (PLDE)
MARTIE Approach (Physicians) (PLDE)
MARTIE Approach (PLDE)
MARTIE (PLDE) MARCOCALE Circleton Proceedings (1913) 19
MARCOCALE Joseph (Discrete Specimen ) US 50 16
MARCOCALE Joseph (Discrete Specimen ) US 50 16
MCSISTE Joseph (Perform) (All DE CT
MCYCH Chromato Chromato processo (10, ph 13
MCYCH Chromato Chromato processo (10, ph 13
MCYCH Chromato Chromato processo (10, ph 13
MCYCH Chromato Chromatope (10, ph 13
MCYCH Chromatope (10, ph HE / 121 SR 39 PARCHALL James Laws (Introduction charges) / 21, 88 16
PATRIC Michael (Prostrointe) / 21 08 18
Mena PAGE L Catalonia (Prostrointe) / 21 78 11
PAGE Y Michael (Engologyage) / 21 08 19
POTTEG ET Travery (Anaphasia Passangalis) / 21 18 18 POTTECHER Treaty (Anisothers Placement) (1) 181.9

POTTECHER (Descripe general) (1) 181.9 STIGLES LIGHT Promotes (Westington) (9 Jb 18
STIGNON Decid Mission to commit (9) Jb 09
TEMPY James Decid (Pleasematics made), on Jb 09
TEMPY James Decid (Pleasematics made), on Jb 08
TEMBOD James (Personalized Chromotes) (20 Jb 18
VAUTAAVITIS Promotes (bleasemate physician at the sequence) (111 Jb 18
VELTIER James Marte (Anatomic participation) (0) Jb 13
VMCTIER Production Participation (10) Jb 13
WALTIER Production Participation (10) Jb 10
WALTIER Production Participation (10) Jb 10
WALTIER Anatom (Chromotes Participation) (2) Jb 100 Jb
WALTIER Anatom (Chromotes Participates) (2) Jb 100 Jb
WELL Agent Chromotes magnitudes (2) Jb 100 Jb WELF Agency (Charuppe makes received 7 01:06:16 WELFARD Const (Perform) 7 01:06:06 WCLFFMAR GAZZE, Romes (Ancomin) 101:08:06

#### Ligando das advenses

FAC: Founds du Michaeller, A. Hai Krighteger / F. OTAS Brandwing Cebes / Tel. (El-64.85.36.30 Fee Ellian.45 in 18 on 18 de 18 de 18 de 19 on 18 de 19

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

Monaieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRETÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES OCIVENT ETRE CONSIDERÉES COMME PROPRIES À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE MENTEND IN LES APPROUVER, IN 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

#### A Monsieur le Professeur Noll,

Merci de m'avoir accompagné dans la réalisation de ce travail. Merci pour ta rigueur et tes conseils, et également pour ta patience dans cette thèse réalisée dans les derniers temps.

#### A Monsieur le Professeur Pottecher,

Merci de m'avoir confié ce sujet très intéressant. Merci également pour ta pédagogie, ton accessibilité, j'ai beaucoup apprécié mon passage en réanimation chirurgicale ou j'ai pu gagner en expériences et en autonomie. C'est un honneur de t'avoir comme président de jury et j'ai hâte de travailler de nouveau à tes côtés.

#### A Madame le Dr Diemunsch,

Merci beaucoup d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Nous n'avons pas travaillé dans le même service, en revanche nous avons réalisé plusieurs gardes ensemble, et je n'ai pu qu'apprécier ta pédagogie, ton calme et ton sérieux, au bloc opératoire comme en gynécologie-obstétrique.

#### A tous les services où j'ai travaillé,

Merci à tous les chefs que j'ai pu côtoyer pour leur pédagogie, que ce soit dans les services de réanimation ou au bloc opératoire, j'ai eu la chance d'être toujours entouré de personnes calmes et bienveillantes. Merci de m'avoir accompagné dans cette belle discipline qu'est l'anesthésie-réanimation.

Une pensée particulière pour le service de réanimation médicale de Mulhouse, où j'ai dû affronter avec toutes les équipes la première vague de COVID-19. Les souvenirs resteront

gravés à jamais, et même si ce fut très dur je garde en mémoire une cohésion d'équipe et des fou-rires sans précédent. Merci à mes co-internes de l'époque, et notamment à Thomas pour son calme exemplaire et sa transmission de savoir (même lorsque la patiente « coule » !) ; à Anne-Laure alias Dr Marie-Jo ma compatriote de galères et de potins, que de souvenirs ensemble, des services de réa aux pistes de ski, toujours dans les bons coups ; et enfin à toi Nina, mon coup-de-cœur Mulhousien, ma coloc' d'amour, je suis si heureux de te compter aujourd'hui parmi mes amis, nous deux c'est sûr c'est loin d'être fini.

Petite pensée aussi à la team Réa Chir de Hautepierre, dont les souvenirs sont plus récents. Merci à toutes les équipes médicales, et notamment à mes co-internes Aglaé, Cédric, Gabriel, Guillaume et Jade, et à toute la team de supers jeunes chefs que j'ai eu la chance d'avoir, Fanny, Julie, Julie, Luc, Mathilde, Paul... Je n'oublie pas bien sûr les blocs et l'anesthésie, mais citer tout le monde serait impossible.

Je tiens à remercier aussi toutes les équipes paramédicales, les nombreuses IDE, IADE, IBODE ou AS qui ont marqué mon parcours. Car l'hôpital c'est un travail de groupe, et j'en ai connu désormais des sacrées troupes.

#### A tous mes co-internes Strasbourgeois,

Très fier de faire partie de la promo AR 2018, l'intégration à Strasbourg fut facile et c'est en grande partie grâce à vous. Merci à mes premières rencontres à l'internat de Mulhouse, Béatrice pour ta gentillesse et ton sourire quotidien, Dorine pour ta bienveillance, tes bons gâteaux et ton rire si distinctif qu'on entend toujours résonner au fond d'un couloir. Un merci spécial à Bastoch également, petit de taille mais grand d'esprit, pour les soirées, les rigolades, et tout simplement ton amitié. Sans oublier tous les autres comme Antoine, Bastien, Camille, Charlotte, Juliette, Ludo, Léopold, Matthieu, Pierre, Vincent et Vincent.

#### A mes co-externes de la fac de Lille,

Et notamment la team conf (alias Marc4Ever), des bancs de la fac jusqu'en Croatie, on l'a mangé cet ECN et c'est grâce vous. Alors merci à Justine pour ta bonne humeur permanente, merci à Charlotte mon binôme pour ton soutien et ton amitié sans faille, et merci à Clémence, ma p'tite femme, pour toutes ces soirées et ces moments de complicité que je chéris.

Je n'oublie pas Stacy, la pépite du Nord, ni toi Alice, que j'ai rejoint en terres alsaciennes et sans regrets. Merci d'être toi, et d'être toujours là pour moi, tu es définitivement mon repère strasbourgeois.

#### A mes parents, Frédérique et Frédéric,

D'abord à toi Maman, car je ne serais pas là où j'en suis aujourd'hui sans toi. Merci d'avoir répondu présente à chacune des étapes importantes de ma vie. Merci d'être là dès que j'en ai besoin, de toujours prêter une oreille attentive même si j'adore me plaindre longuement par téléphone auprès de toi, et merci pour ces belles valeurs que tu m'as inculquées. Je me rends compte de la chance que j'ai de t'avoir, et je suis fier d'être ton fils.

Merci aussi à toi Papa, d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir suivi tout au long de ces longues études. Merci d'être présent pour ce moment important.

#### A ma sœur, Léonore,

Je suis si fier de toi et de la jeune femme que tu es devenue. Toujours souriante, agréable, drôle et ouverte d'esprit, je sais que partout où je t'emmène tu feras toujours l'unanimité. Tu peux être très fière de ton parcours, tu as su voler de tes propres ailes et tu forces le respect.

Si ça n'a pas toujours été simple nous avons su nous serrer les coudes, et j'espère que tu sais que tu pourras toujours compter sur moi.

#### A Agathe et Lucas,

Vous cochez trop de cases, je ne savais où vous mettre, alors vous aurez un paragraphe ensemble. Un premier merci commun car sans vous franchir la première année de médecine aurait été impossible. Agathe d'abord, ma cousine mais tellement plus finalement... 28 années que nous sommes inséparables, de nombreuses photos dossiers peuvent en témoigner. Des spectacles du Limousin aux soirées Lilloises endiablées, sans compter les nombreuses vacances partagées ou les histoires de famille compliquées, tu as toujours été à mes côtés. On peut dire qu'on a grandi ensemble, et je sais qu'on vieillira ensemble également (mais pas trop vite non plus, je peux compter sur toi). Lucas maintenant, 20 ans d'amitié, 6 ans de coloc, et aucune vague à recenser. Merci pour ton amitié sans faille, ton humour, ta constance, et tous ces moments qu'on a partagé... Et dieu sait qu'il y en a eu depuis le CE2. Une nouvelle coloc en vue à Tahiti ? Je signe d'emblée.

#### A mon trio de choc strasbourgeois,

Merci à Sophie, ma radiologue préférée au grand cœur et au foie aguerri. Merci à Gauthier, l'enfant du pays à la voix enchanteresse et à l'humour ciselé. Et merci à Ugo, co-interne de cœur, partenaire de mots fléchés ou de jeux de mots ratés. Ça ne fait que quatre années mais c'est qu'on en a fait... Des bords de l'Ill au chalet, en passant par la Corse ou le Boulonnais, hâte de continuer à sillonner les routes à vos côtés. Je suis heureux de vous compter parmi mes amis, et faites gaffe car c'est pour la vie. PS : n'oubliez pas, nous sommes tous versatiles.

#### A la team du Nord alias team Antibes,

Un grand merci à tous mes vieux amis, les vrais, ceux qui sont restés après toutes ces années. Que de souvenirs à vos côtés, et même si depuis nos chemins se sont indubitablement séparés, je suis si heureux qu'on arrive encore tous à se retrouver. Réunis par le lycée ou le poney, soudés par la bière et les soirées endiablées.

A Amélie, merci pour ta folie, ta drôlerie, et de m'avoir si souvent filé un lit. A Claire, ma jumelle, merci pour ton amitié fusionnelle, et nos fous rires éternels. A Héloïse, de la tente de Lamotte au garage du lycée, j'ai toujours eu une place à tes côtés, merci pour ton amitié. A Julie, plus d'un lustre depuis les mardis chicha et tu es toujours là, merci. Sans oublier Camille, Cécile ou encore Marie, pour tous ces bons moments un grand merci. Un dernier mot pour Etienne, de Dour aux soirées parisiennes, tu ne cesseras d'en faire des tiennes. Merci pour ton humour sans pareil, et de m'avoir inclus dans ta belle team parisienne. Alors merci à ta femme Jade à la douceur sans pareille, mais merci aussi à Aurélie, Anthony, Benjamin, Claire, Clara, et Lily, promis je reviens très vite sur Paris faire des folies.

# TABLE DES MATIÈRES

I.	INTRODUCTION	21
1.	Complications pulmonaires post-opératoires	21
1.1	Contexte	21
1.2	Définition	21
1.3	Épidémiologie	22
1.4	Conséquences	23
1.5	Physiopathologie	24
1.5	.1 Modifications peropératoires du système respiratoire	24
1.5	.2 Lésions induites par la ventilation mécanique	25
1.6	Facteurs de risque	26
1.7	Prévention des complications pulmonaires : comment ventiler nos patier	nts ?29
1.7	.1 Évolution des pratiques	29
1.7	.2 Bénéfice d'un faible volume courant	30
1.7	2.2.1 En dehors du contexte opératoire	30
1.7	2.2.2 En contexte peropératoire	30
1.7	'.3 Effet de la PEP	31
1.7	3.1 En dehors du contexte opératoire	31
1.7	'.3.2 En contexte peropératoire	31
1.7	.4 Pression de plateau et pression motrice	33
1.7	7.5 Fraction inspirée en oxygène (FiO2)	33
1.7	.6 Conclusion sur la ventilation peropératoire	34
2.	Impact de la pandémie de COVID-19 sur l'activité chirurgicale	35
2.1	Émergence de la pandémie de COVID-19	35
2.1	.1 Naissance en Chine	35
2.1.	.2 Propagation mondiale	36
2.2	Réorganisation du système de santé à la phase aiguë	37
2.2	.1 Exemple italien : réorganisation en Lombardie	37
2.2	.2 Réorganisation du système de santé en France	38
2.2	.3.1 Réorganisation à Strasbourg	39
2.2	.3.2 Mulhouse – expérience personnelle	40
2.3	Reprise de l'activité chirurgicale à la sortie de la première vague	45

2.3.	1 Testing systématique	.47
2.3.	2 Vagues ultérieures	.48
2.4	Interactions entre statut COVID-19 et complications pulmonaires post-opératoires	.50
3.	Étude DROMIS-22	.51
3.1	Rationnel	.51
3.1.	1 Evolutions des caractéristiques épidémiques de la COVID-19	.52
3.1.	1.2 Variants émergents de SARS-CoV-2	.52
	1.3 Rapport bénéfice-risque du report d'une chirurgie suite à une infection au SARS- /-2	.53
3.1.	2 Intérêt d'étudier la cohorte locale	.54
II.	MATÉRIEL ET METHODE	.56
1.	Type d'étude et recueil des données	.56
1.1	Type d'étude	.56
1.2	Période de l'étude	.58
1.3	Population étudiée	.58
1.4	Mode de recueil des données	.59
1.5	Critères de jugement	.60
1.6	Déroulement de la recherche	.60
2.	Considérations éthiques et réglementaires	.62
2.1	Modalités d'information de la population concernée	.62
2.2	Démarches relatives à la réglementation informatique et liberté	.62
3.	Données analysées	.63
3.1	Antécédents et comorbidités	.63
3.1.	1 Classe ASA	.63
3.1.	2 Score de LEE	.64
3.1.	3 Comorbidités respiratoires	.64
3.1.	4 Autres comorbidités	.65
3.2	Données concernant le statut COVID-19	.65
3.2.	1 Statut vaccinal	.65
3.2.	2 Test COVID-19 préopératoire	.66
3.2.	3 Statut COVID-19 dans les 2 mois précédant la chirurgie	.66
3.2.	4 Symptômes de la COVID-19	.67
3.3	Données opératoires	.67
3.3.	1 Données concernant la chirurgie	.67

3.3	.2 Données concernant l'anesthésie	68
3.4	Suivi des patients	69
3.4	.1 Morbidité respiratoire post-opératoire	69
3.4	.2 Complications post-opératoires non respiratoires	70
3.4	.3 Séjour hospitalier	70
3.4	.4 Statut vivant ou décédé	71
4.	Analyses statistiques	71
III.	RESULTATS	73
1.	Effectifs	73
2.	Caractéristiques des patients	74
3.	Données relatives à la COVID-19	75
4.	Données relatives à l'intervention chirurgicale	77
5.	Analyse statistique, évaluation des critères de jugement	80
6.	Facteurs associés avec la comorbidité respiratoire, analyses multivariées	82
6.1	Ajustements non réalisables	82
6.2	Ajustements non significatifs	82
6.3	Analyses de sous-groupes	83
IV.	DISCUSSION	84
v.	CONCLUSION	91
VI.	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	94

#### I. INTRODUCTION

#### 1. Complications pulmonaires post-opératoires

#### 1.1 Contexte

Plus de 230 millions de procédures chirurgicales sont réalisées dans le monde chaque année (1). Le risque opératoire est caractérisé par la survenue de potentielles complications durant et après l'opération qui mettent en jeu le succès de l'intervention, la durée du séjour hospitalier après chirurgie et le pronostic vital du patient. Parmi elles, les complications pulmonaires post-opératoires en particulier ont un impact significatif sur la morbidité et la mortalité des patients ayant recours à une chirurgie (2–4). Nombre de ces patients sont opérés sous anesthésie générale avec recours à la ventilation mécanique invasive, occasionnant alors des modifications de l'appareil respiratoire qui facilitent la survenue de complications pulmonaires. Le système respiratoire peut prendre jusqu'à 6 semaines pour revenir à son état préopératoire après une anesthésie générale pour une intervention chirurgicale majeure (5). Ainsi les complications pulmonaires, de l'identification de leurs facteurs de risque jusqu'à leur prévention et leur prise en charge, sont le quotidien du médecin anesthésiste-réanimateur.

#### 1.2 Définition

La définition des complications pulmonaires post-opératoires reste à ce jour très hétérogène dans la littérature. Elles peuvent être définies au sens large comme des conditions affectant les voies respiratoires qui peuvent influencer négativement l'évolution clinique des patients après une intervention chirurgicale.

Pedersen et coll. ont proposé une définition adaptée, incluant toute anomalie pulmonaire produisant une maladie ou dysfonction pulmonaire identifiable, nécessitant une intervention médicale, cliniquement significative et influençant défavorablement l'évolution clinique d'un

patient : cette définition englobe les atélectasies, les infections pulmonaires, l'insuffisance respiratoire, la nécessité d'une ventilation mécanique prolongée, l'exacerbation d'une pneumopathie sous-jacente, l'embolie pulmonaire et le bronchospasme (6).

Ainsi les complications pulmonaires regroupent des entités très variées, et comprennent des troubles spontanément résolutifs qui induisent une hypoxémie péri-opératoire transitoire tels que des degrés légers d'atélectasie ou de bronchospasme. Cependant, elles peuvent également entraîner une morbidité et une mortalité potentiellement substantielle lorsqu'elles englobent une atélectasie, un bronchospasme plus sévère, une pneumopathie post-opératoire, une embolie pulmonaire voir un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Cette variabilité de définition se retrouve dans les études qui évaluent les complications pulmonaires. En effet elles utilisent également des critères différents pour les définir, rendant alors leur comparaison difficile. Une revue systématique de l'American College of Physicians a montré que près de 60 % des 16 études ciblées par la revue utilisaient une combinaison de pneumonie et d'insuffisance respiratoire pour définir les CPP (7).

#### 1.3 Épidémiologie

Leur incidence est difficile à quantifier de manière précise car elle varie selon la définition, la présence de facteurs de risque chez le patient, la sévérité considérée ou encore selon le type de chirurgie étudiée. L'incidence des complications pulmonaires dans les chirurgies majeures varie de < 1 à 23 % (5). Dans une revue de 2006, cette incidence se situe entre 2 et 70 % (7), cette grande variabilité étant liée aux différences de définitions ainsi qu'à l'hétérogénéité des patients inclus et des interventions étudiées. Avant la pandémie de SAR-CoV-2, des études observationnelles multicentriques internationales de bonne qualité ont établi des taux de base globaux de complications pulmonaires postopératoires (jusqu'à 10 %) et de mortalité subséquente (jusqu'à 3 %) après la chirurgie (8)(9)(10).

De nombreuses études ont montré que les complications pulmonaires étaient plus fréquentes que les complications cardiaques (11)(12), et que l'insuffisance respiratoire post-opératoire était la plus fréquente.

#### 1.4 Conséquences

Les complications pulmonaires post-opératoires sont responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité post-opératoire, ainsi que d'une augmentation de la durée de séjour à l'hôpital et des coûts liés aux soins (13)(7).

La mortalité est augmentée à la fois sur le court et sur le long terme chez les patients qui développent une complication pulmonaire. Un patient sur cinq (14 à 30 %) présentant une complication pulmonaire post-opératoire décède dans les 30 jours suivant une intervention chirurgicale majeure, contre 0,2 à 3% sans (14)(15). La mortalité à 90 jours est également significativement plus élevée chez ces patients : 24,4 % contre 1,2 % (1). Une étude observationnelle de 2005 montre des différences significatives à long terme dans les taux de mortalité avec et sans complication pulmonaire : 45,9 % contre 8,7 % à 1 an et 71,4 % contre 41,1 % à 5 ans (15). En outre, les complications pulmonaires post-opératoires pourraient également être plus sensibles que les complications cardiaques afin de prédire la mortalité post-opératoire au long-terme chez certains patients : chez le patient âgé de plus de 70 ans en chirurgie non cardiaque, seules les complications rénales et pulmonaires sont associées à une augmentation de la mortalité à long-terme (16).

La morbidité est également augmentée par les complications pulmonaires. Il a été démontré que la durée du séjour à l'hôpital est prolongée en moyenne de 13 à 17 jours (11)(14)(17). Par exemple, une insuffisance respiratoire postopératoire nécessitant une ré-intubation non

planifiée (survenant généralement dans les 72h suivant la chirurgie) s'est avérée être associée à une augmentation de la morbidité et de la durée de séjour hospitalier (18).

Le développement d'une complication pulmonaire augmente également les coûts liés aux soins de santé, principalement en raison de l'augmentation de la durée de séjour (19). Par exemple, dans cette étude de 2006 portant sur un hôpital de soins tertiaire canadien, une pneumonie ou une insuffisance respiratoire a entraîné respectivement une augmentation des coûts de 41 et 47 % (12). La plus récente étude ayant évalué les dépenses supplémentaires attribuables à ce type de complication post-opératoire a trouvé un coût supplémentaire de 25 498 \$ par admission après une chirurgie gastro-intestinale (20). En période de restrictions financières croissantes, et outre les conséquences néfastes pour les patients, limiter les complications pulmonaires représente donc une source potentiellement importante d'économies. Les anesthésistes et les chirurgiens doivent donc être conscients des personnes à risque et adopter des mesures préventives susceptibles de réduire la morbidité, la mortalité et le coût d'une intervention chirurgicale.

#### 1.5 Physiopathologie

#### 1.5.1 Modifications peropératoires du système respiratoire

Les effets respiratoires indésirables de l'anesthésie générale (AG) commencent dès que le patient perd connaissance (21). La commande respiratoire centrale est déprimée, provoquant une apnée prolongée suivie d'un retour de la ventilation spontanée avec une réduction dose-dépendante de la ventilation minute. Les réponses ventilatoires à l'hypercapnie et à l'hypoxie sont significativement altérées même à de faibles doses d'anesthésiques (22).

La fonction des muscles respiratoires change immédiatement après l'induction. On assiste alors à une obstruction des voies aériennes causée par des modifications du tonus musculaire

comme une courbure accrue de la colonne vertébrale, un déplacement du diaphragme dans les zones déclives et une réduction transversale de la paroi thoracique. Ces modifications se produisent avec ou sans injection de médicament bloquant neuromusculaire et entraînent une réduction de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) de 15 à 20 % par rapport au volume éveillé du sujet couché (21). Cette réduction de la CRF, associée à la modification de la distribution régionale de la ventilation sous pression positive et à la réduction du débit cardiaque induite par l'anesthésie, entraînent une altération des relations ventilation-perfusion. Cette inadéquation aboutit à un défaut d'oxygénation de certaines zones, à ratio faible, et à la majoration de l'espace mort des zones à ratio élevé.

Ainsi lors d'une anesthésie générale la fonction des muscles est altérée, la mécanique respiratoire est modifiée et les volumes pulmonaires sont réduits. La conséquence majeure de ces modifications physiologiques est la création d'atélectasies. Lorsqu'un agent bloquant neuromusculaire est utilisé lors d'une anesthésie générale, cela aboutit à la formation d'atélectasies chez une majorité de patients, jusqu'à 75 % d'entre eux selon les données de la littérature(23). Elles sont facilement visibles par tomodensitométrie (TDM) dans les zones déclives du poumon (24). Cela peut concerner jusqu'à 20 % du poumon dépendant (25).

#### 1.5.2 Lésions induites par la ventilation mécanique

La ventilation mécanique est également à l'origine de la création ou d'aggravation de lésions pulmonaires, connues sous le nom de VILI (Ventilatory Induced Lung Injury) (26)(27). La formation de VILI résulte d'une surdistension de tissu pulmonaire provoquant une tension cyclique excessive des cellules alvéolaires (27), et de phénomènes d'ouvertures et de fermetures répétitives des alvéoles pulmonaires, entraînant un stress cellulaire cyclique en raison des forces extrêmes exposées aux cellules pulmonaires à l'interface entre les alvéoles

ouvertes et fermées (28). Ces VILI peuvent se développer rapidement après le début de la ventilation mécanique, comme cela a été démontré chez l'animal comme chez l'humain (29)(30), et ainsi survenir même pour des chirurgies de courte durée.

#### 1.6 Facteurs de risque

Les complications pulmonaires post-opératoires ont une étiologie multifactorielle et sont associées à une myriade de facteurs de risque. Les facteurs de risque constants comprennent une diminution de la CRF et de la capacité pulmonaire totale (CPT) lors de la ventilation mécanique sous anesthésie générale, qui entrainent une inadéquation ventilation-perfusion et une hypoxémie.

D'autres sont liés directement au patient, et sont non modifiables. On peut citer parmi ces facteurs de risque un âge élevé, la présence de comorbidités (avec une corrélation selon la classe ASA déterminée en préopératoire (7)), les pathologies obstructives pulmonaires (BPCO, asthme) bien que le risque de développer des CPP chez ces patients reste modeste quand la maladie est bien contrôlée (7), un SAOS (31) ou encore une HTAP symptomatique (32). L'impact du tabagisme est plus controversé : si le risque de complications pulmonaires est diminué pour les non-fumeurs comparés aux fumeurs (notamment sur les pneumopathies post-opératoires), certain travaux suggèrent un bénéfice en cas d'arrêt du tabac 8 semaines avant la chirurgie (33), tandis que dans d'autres le risque est indépendant de l'arrêt du tabac (34). L'obésité, quant à elle, n'apparait pas être un facteur de risque (7).

Enfin d'autres facteurs de risques sont liés à la procédure chirurgicale. Le site chirurgical a été démontré comme étant le plus important de tous : plus l'incision se rapproche du diaphragme, plus ce risque est important. Une laparotomie verticale semble être plus pourvoyeuse de CPP qu'une laparotomie transverse (35). L'anesthésie peut également jouer un rôle prépondérant, via la ventilation mécanique notamment comme nous le détaillerons ci-après, mais également

via l'utilisation d'agents anesthésiques volatiles ou de bloqueurs neuromusculaires (10). Les autres facteurs de risque liés à la procédure sont la chirurgie en urgence, les transfusions multiples et la durée de l'intervention (avec une majoration des complications au-delà de 3 heures (7)).

Afin de proposer un modèle simple pour déterminer les patients considérés comme à risque de développer des complications pulmonaires en période post-opératoire, l'étude de Canet et al. parue en 2010 (1) a identifié sept facteurs de risque indépendants de développement de complications pulmonaires à l'aide d'un modèle de régression logistique. Parmi eux on retrouve : une saturation artérielle en oxygène pré-opératoire basse, la survenue d'une infection respiratoire aiguë dans le mois précédent la chirurgie, l'âge élevé, la présence d'une anémie préopératoire, une chirurgie abdominale haute ou thoracique, une durée de chirurgie longue (supérieure à 2 heures) et une chirurgie urgente (1). De ces 7 facteurs de risques déterminés découle un Index de Risque (IR) qui peut être déterminé de manière individuelle, et permet d'évaluer le risque de complication respiratoire post-opératoire. Il est dénommé score ARISCAT et détaillé dans le tableau 1 ci-après.

Le risque est considéré comme faible pour un score inférieur à 26, modéré pour un score de 26 à 44 et élevé pour un score de 45 et plus.

CRITÈRES DU SCO	SCORE	
1 ÂGE	≤ 50	0
(années)	51 - 80	3
(3203)	> 80	16
2	≥ 96	0
SpO2 préopératoire	91 - 95	8
(%)	≤ 90	24
3 Infection respiratoire dan	17	
4 Anémie préopératoire (≤	11	
5	Périphérique	0
Incision chirurgicale	Abdominale haute	15
	Intra-thoracique	24
6	≤ 2	0
Durée chirurgicale	2 à 3	16
(heures)	≥ 3	23
7 Procédure en urgence	8	
SCORE TOT		

Tableau 1 : Score ARISCAT : facteurs de risque de développement de CPP

L'étude multicentrique de grande ampleur intitulée LAS-VEGAS, parue en 2017 et ayant inclus 9864 patients ayant recours à une chirurgie abdominale (ouverte ou fermée) dans plus de 30 pays, s'est intéressée à la proportion de patients considérés comme à risque de développer des complications pulmonaires en se basant sur le score ARISCAT, ainsi qu'à la façon dont ils étaient ventilés en per-opératoire (36). On y constate que la proportion de patients à risque

est élevée (28,4 %), que parmi ces patients avec un risque préopératoire accru le développement de complications pulmonaires était en effet significativement plus fréquent (19 % contre 7 % chez les patients non à risque), et que la durée de séjour intra-hospitalier était significativement allongée.

#### 1.7 Prévention des complications pulmonaires : comment ventiler nos patients ?

#### 1.7.1 Évolution des pratiques

Pendant de nombreuses années, les anesthésistes ont utilisé des volumes courants (Vt) élevés non physiologiques (aux alentours de 10mL/kg de poids idéal théorique (PIT)), tout en étant restrictifs quant à l'utilisation de la pression expiratoire positive (PEP) en contexte peropératoire. Alors même que la PEP pourrait prévenir l'atélectasie (30), son utilisation en peropératoire était restreinte car elle pourrait également mener à une surdistension pulmonaire ainsi qu'à une défaillance circulatoire, nécessitant une expansion du volume intravasculaire et l'utilisation de médicaments vasoactifs (37).

Plus récemment, les stratégies de ventilation per-opératoires dites « protectrices » sont préconisées afin de prévenir les complications pulmonaires. De telles stratégies visent à minimiser la surdistension pulmonaire ainsi que le cycle d'alternance collapsus – réouverture des alvéoles, à travers l'utilisation de faibles volumes courant (6 à 8 mL/kg de PIT) et d'un niveau de PEP modéré à élevé.

#### 1.7.2 Bénéfice d'un faible volume courant

#### 1.7.2.1 En dehors du contexte opératoire

L'utilisation de faibles volumes courants (Vt) est bénéfique en dehors du contexte peropératoire. Dans les études animales : il existe un ensemble considérable de preuves qu'une ventilation avec un volume courant élevé peut provoquer des lésions pulmonaires (38). L'essai historique du réseau SDRA comparant la ventilation à des volumes courants faibles (6 mL/kg de PIT) par rapport à la ventilation avec des volumes courants élevés (12 ml/kg de PIT) chez les patients atteints de SDRA a clairement confirmé les résultats des investigations précliniques (39). Dans cet essai, la ventilation avec des volumes courants faibles a réduit la mortalité et a augmenté le nombre de jours sans ventilateur (39). Ces résultats ont été confirmés dans deux méta-analyses (40)(41), aboutissant à faire de la ventilation à faible volume courant le pilier de la ventilation protectrice chez les patients atteints de SDRA. Quatre méta-analyses (38)(4)(42)(43) suggèrent même que la ventilation avec des volumes courants faibles en réanimation en dehors d'un contexte de SDRA est associée à un sevrage plus rapide du ventilateur. Le volume courant a ainsi été considérablement réduit chez les patients de soins critiques sans SDRA au cours des dernières années.

#### 1.7.2.2 En contexte peropératoire

Une série d'essais contrôlés randomisés a confirmé que la ventilation peropératoire avec des volumes courants élevés augmente l'incidence des complications pulmonaires (44)(45)(46). Un essai français multicentrique randomisé contrôlé de 2013, l'étude dénommée IMPROVE, a montré qu'une stratégie de ventilation peropératoire utilisant un volume courant de 6 mL/kg de PIT, comparée à un volume courant de 12 mL/kg de PIT, était associée à une réduction de

deux tiers des complications pulmonaires et extrapulmonaires post-opératoires, chez les patients subissant une chirurgie abdominale ouverte et/ou laparoscopique (44). Dans cette étude, la ventilation protectrice peropératoire comprenait non seulement l'utilisation de volumes courants faibles, mais également des niveaux plus élevés de PEP et l'utilisation de manœuvres de recrutement. Il apparait donc difficile de savoir dans quelle mesure chacune de ces pratiques a conduit au bénéfice constaté.

#### 1.7.3 Effet de la PEP

#### 1.7.3.1 En dehors du contexte opératoire

Une méta-analyse, réalisée sur 3 essais contrôlés randomisés chez des patients atteints de SDRA modéré à sévère (47)(48)(49), a mis en évidence un réel bénéfice à l'utilisation de niveaux de PEP élevés et de manœuvres de recrutement (50). De plus, cette technique de ventilation peropératoire était associée à un moindre besoin de traitements de secours (comme le NO inhalé, le décubitus ventral et l'ECMO), par rapport à ventilation avec des niveaux inférieurs de PEP (50)(51).

Parmi les patients de réanimation à poumons sains, le niveau de PEP optimal reste incertain. Cependant les études observationnelles suggèrent une tendance à l'utilisation de niveaux plus élevés de PEP (52)(53)(54).

#### 1.7.3.2 En contexte peropératoire

Une grande étude observationnelle parue en 2010 suggère qu'en peropératoire et avec des volumes courants faibles, l'utilisation de faibles niveaux de PEP pourrait augmenter le risque de mortalité (55). Cette constatation contraste fortement avec un autre essai contrôlé randomisé multicentrique de grande ampleur intitulé PROVHILO, paru en 2014, dans lequel les patients à risque de développer des complications pulmonaires et subissant une chirurgie

abdominale ouverte étaient randomisé en 2 groupes : le premier avec une ventilation peropératoire à faible Vt (8 mL/kg de PIT) et PEP de 0 à 2 cmH2O sans manœuvres de recrutement, versus le deuxième toujours à faible Vt (8 mL/kg de PIT) mais un niveau de PEP de 12 cmH2O associé à des manœuvres de recrutement (37). Le niveau de PEP utilisé dans cet essai, fixé à 12 cmH2O, est issu d'autres études physiologiques montrant qu'un niveau de PEP de 10-12 cm H2O est nécessaire afin d'améliorer la CRF (56), de réduire les atélectasies peropératoires (57), et d'améliorer la compliance pulmonaire et l'oxygénation après la chirurgie (58). Cet essai PROVHILO n'a montré aucun avantage de ventilation peropératoire avec des niveaux de PEP plus élevés associés à des manœuvres de recrutement, au contraire il suggérerait même que cette stratégie puisse être délétère, puisque ce groupe était associé de manière significative à un plus grand nombre d'hypotension peropératoire, à une nécessité de majorer le remplissage vasculaire, et à un recours plus fréquent aux médicaments vasoactifs. Une méta-analyse de 2015, incluant les données des patients des quatre essais cités précédemment, suggère que c'est l'utilisation de faibles volumes courants - et non de niveau plus élevé de PEP – qui est responsable des effets protecteurs pulmonaires (59).

Toutefois ces résultats sont à nuancer selon le profil du patient et le type de chirurgie : en effet il apparait qu'une PEP entre 5 et 10 cmH2O soit à envisager chez les patients obèses et pour les patients subissant une chirurgie laparoscopique en position de Trendelenburg pendant une durée supérieure à 4 heures (60). Cependant un essai contrôlé randomisé récent de 2019, l'étude dénommée PROBESE, voulait déterminer si un niveau élevé de PEP associé à des manœuvres de recrutement permettait de diminuer les CPP spécifiquement chez le patient obèse, en comparaison à un niveau de PEP bas sans manœuvre de recrutement. Les résultats ne furent pas significatifs, il apparait donc qu'une PEP élevée ne réduit pas les complications pulmonaires post-opératoires chez le patient obèse (61).

#### 1.7.4 Pression de plateau et pression motrice

Deux paramètres n'ont été que très peu mentionnés dans les discussions sur la ventilation protectrice : la pression de plateau et la pression motrice, correspondant à la pression plateau moins la PEP. Une étude de 2015 basée sur un registre hospitalier a analysé 69 265 patients consécutifs subissant une chirurgie non cardiaque (entre 2007 et 2014) sous anesthésie générale. Cette étude a mis en évidence une relation modérée, statistiquement significative et dose-dépendante entre le risque de complications respiratoires et le niveau de la pression de plateau. La pression motrice a été présentée comme ayant un effet sur la survenue des complications pulmonaires comparable à celui de la pression de plateau. Une pression de plateau médiane inférieure à 16 cmH2O a été identifiée comme protectrice et n'entraînant aucun risque accru de complications respiratoires postopératoires liées à la ventilation. Étonnamment, aucune association statistique significative n'a été définie entre le volume courant et l'incidence des complications pulmonaires postopératoires (62). Cette découverte suggère que l'effet nocif de la tension dynamique du volume courant peut être médié par une augmentation de la pression de plateau liée à la compliance pulmonaire, reflétant éventuellement le stress pulmonaire (60).

#### 1.7.5 Fraction inspirée en oxygène (FiO2)

Traditionnellement, il était attendu qu'une FiO2 élevée améliore l'oxygénation et réduise l'incidence de nausées et vomissements post-opératoires ainsi que d'infections du site opératoire. Mais au cours des dernières années, une discussion plus critique a pris forme autour de la fraction inspirée en oxygène, qui remet en question cette vision traditionnelle. Cette discussion porte en partie sur la supposition qu'une FiO2 élevée pourrait induire un dysfonctionnement pulmonaire, par induction de l'atélectasie de résorption dans les alvéoles instables, et des lésions pulmonaires, au minimum en partie causées par le stress oxydatif via

des niveaux accrus de radicaux libres dérivés d'oxygène réactifs pouvant surcharger les défenses antioxydantes naturelles et léser les structures cellulaires. En outre, des éléments probants suggèrent qu'une FiO2 élevée associée à un taux élevé d'oxygène dans le sang peuvent être liés à une mortalité accrue chez les patients en situation critique (63). Pour la ventilation peropératoire, une revue de la littérature de 2015 recommande d'employer une FiO2 ≥ 0,4 pour maintenir la SpO2 ≥ 92 % et augmenter la FiO2 en premier en cas d'hypoxémie (si les autres causes sont écartées) (64). Ces éléments s'appliquent aux patients sains et non obèses. Des fractions d'oxygène supérieures peuvent être nécessaires en fonction de la situation du patient ou l'opération.

#### 1.7.6 Conclusion sur la ventilation peropératoire

Pour conclure sur la ventilation peropératoire, il apparait que les effets néfastes d'une ventilation à volume courant élevé sont désormais bien connus. La ventilation dite protectrice est bien répandue, le volume courant doit donc être maintenu relativement bas, dans la gamme de 6 à 8 mL/kg de PIT. Il est moins certain que les patients chirurgicaux puissent bénéficier de niveaux de PEP > 2 cmH2O: cela peut apporter un bénéfice individuel chez certains patients, mais toute amélioration sur la fonction pulmonaire doit être mise en balance avec l'impact hémodynamique induit. Dans une méta-analyse de 2015 (63), le taux de complications pulmonaires était de 10,4 % lorsqu'une stratégie de ventilation dite protectrice était utilisée, versus 20,2 % dans le groupe avec une ventilation à volume courant plus élevé.

- 2. Impact de la pandémie de COVID-19 sur l'activité chirurgicale
  - 2.1 Émergence de la pandémie de COVID-19

#### 2.1.1 Naissance en Chine

Le mois de novembre 2019 a été marqué par l'émergence d'un foyer épidémique de pneumopathie atypique d'allure infectieuse et d'étiologie inconnue à Wuhan, dans la province de Hubei en Chine Centrale (65). Devant une augmentation très rapide du nombre de cas, avec une dissémination à l'ensemble du pays en seulement 30 jours, les autorités chinoises ont mené des investigations afin d'identifier la cause de cette maladie émergente et d'en contrôler sa propagation. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a été notifiée de la situation le 31 décembre 2019 (66).

Le 7 janvier 2020, l'agent pathogène responsable est identifié : il s'agit d'un coronavirus d'un nouveau genre, dénommé provisoirement nCov signifiant « *novel coronavirus 2019* » (67). Le 12 janvier 2020, le génome viral est entièrement séquencé. En raison de ses similitudes avec le SARS-CoV responsable de l'épidémie asiatique entre 2002 et 2004, le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) a officialisé le nom de Coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère, dont l'acronyme est SARS-CoV-2. La maladie causée par ce nouveau virus est-elle dénommée COVID-19, signifiant « Corona Virus Disease 2019 » (68).

La vitesse même de l'expansion géographique et l'augmentation soudaine du nombre de cas a rapidement submergé les services de santé et de santé publique en Chine, en particulier dans la ville de Wuhan et la province du Hubei. La période d'émergence de l'épidémie de COVID-19, juste avant les vacances du Nouvel An lunaire en Chine, a également été un facteur important : il s'agit de la plus grande culturelle chinoise, occasionnant le déplacement de plusieurs milliards de personnes afin de rendre visite à leur famille. Devant agir rapidement et

n'ayant pas encore de traitement disponible, ni curatif ni préventif, le gouvernement chinois s'est concentré sur les tactiques traditionnelles de réponse aux épidémies de santé publique : isolement, guarantaine, distanciation sociale et confinement communautaire (69)(70)(71).

#### 2.1.2 Propagation mondiale

Depuis la Chine, le virus s'est rapidement propagé dans les pays voisins. Les rapports de l'OMS identifient les premiers cas en Thaïlande le 13 janvier et le 16 janvier au Japon (72). L'état d'urgence de santé publique de portée internationale est déclaré par l'OMS le 30 janvier 2020 (73). Cette propagation initiale a été suivie d'une large diffusion virale dans le monde entier, sur le continent américain avec un premier cas déclaré aux Etats-Unis le 20 janvier, et en Europe avec un premier cas identifié le 24 janvier en France (74). A la date du 11 février 2020, 43 103 cas confirmés ont été recensés, dans 24 pays différents (72).

Le 11 mars 2020, l'OMS déclare l'épidémie de COVID-19 comme une pandémie (75).

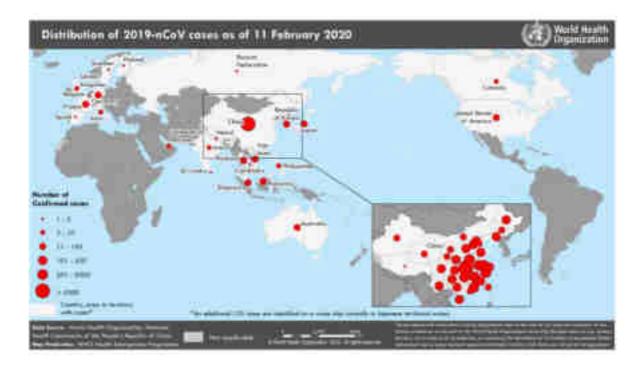


Figure 1 : Répartition mondiale des cas de COVID-19 au 11 février 2020, OMS (72)

#### 2.2 Réorganisation du système de santé à la phase aiguë

La propagation de la COVID19 a conduit à un afflux massif de patients en service de réanimation (76)(77)(78), avec une présentation clinique dominée par une défaillance respiratoire aiguë pouvant nécessiter un support par ventilation mécanique (79). La prévalence des formes graves diffère selon les régions : en Lombardie à la phase initiale, la prévalence de patients hospitalisés en soins intensifs est de 12% des cas positifs totaux, ce qui représente 16% des patients hospitalisés. En Chine à la phase aiguë, cette prévalence est moindre : 5% des patients furent admis en unité de soins intensifs, 2,3% ont eu recours à la ventilation mécanique, et 1,4% sont décédés (80).

Dans tous les pays touchés, la rapidité de multiplication des cas de Covid-19 nécessitant une hospitalisation en soins intensifs a forcé les systèmes de santé à se réorganiser.

#### 2.2.1 Exemple italien : réorganisation en Lombardie

Chez nos voisins Italiens, la région de la Lombardie fut la première à être durement touchée en Europe. Face à l'afflux massif de patients positifs nécessitants des soins intensifs un groupe de travail d'urgence a été créé dès le 21 février 2020. Ce groupe a pour objectif de coordonner les différents hôpitaux et de définir les priorités face à cette phase initiale. Deux principales missions apparaissent alors : augmenter la capacité de lits de soins intensifs et mettre en place des mesures de confinement. En l'espace de 2 semaines, le taux d'occupation des lits de réanimation par des patients atteints de SDRA liés au Covid-19 est passé à 60 % de la capacité totale de la région, répartie sur 55 hôpitaux. Un autre enjeu se dégage alors : pouvoir continuer à accueillir les patients non Covid-19 nécessitant des soins intensifs : en effet sur les 720 lits de réanimation (2,9 % des lits totaux répartis sur un total de 74 hôpitaux), l'occupation moyenne en dehors de la crise et en ces mois hivernaux est déjà de 85 à 90 %. Des transferts de patients ont alors été débutés, dès le 7 mars 2020, vers des régions moins lourdement

frappées par la pandémie, afin de pouvoir libérer des places pour les patients atteints de la COVID-19. Toujours dans l'objectif de créer des lits de réanimation mais également afin de recruter du personnel pour s'occuper de ce surplus de patients, toutes les procédures chirurgicales non urgentes furent annulées. 200 places supplémentaires furent ainsi créées et disponibles dans les 10 jours suivants. Au total, dans les 18 premiers jours suivant la création du groupe de travail, 482 lits de soins intensifs furent créés et prêts à l'emploi avec le personnel dédié nécessaire. En parallèle, afin de limiter la propagation du virus et le nombre de patients atteints, les autorités locales ont établi des mesures de confinement strictes, avec une quarantaine imposée dans de nombreuses villes de la région. Durant toute cette période, le groupe de travail a travaillé conjointement avec le gouvernement italien afin de le conseiller pour la mise en place de mesures sanitaires, telles que la multiplication des tests PCR avec isolement des patients atteints et des cas contacts, la mise en place de mesures de confinement, et le renforcement des politiques de santé publique (81).

# 2.2.2 Réorganisation du système de santé en France

Les trois premiers cas officiels de COVID-19 en France ont été recensés le 24 janvier 2020. L'Organisation de la Réponse du système de Santé en situations sanitaires exceptionnelles (ORSAN) a lancé un plan Risques Épidémiques et Biologiques (82), avec la mise en place d'un plan blanc national. La première étape de ce plan, baptisée ORSAN-REB, a été lancée le 23 février pour limiter l'introduction du SARS-CoV-2 en France. Six jours plus tard, la deuxième étape a été lancée pour contenir l'épidémie en dépistant les cas suspects et en traitant les cas possibles et confirmés dans des hôpitaux « COVID-19-ready ». Le stade 3, également appelé stade épidémique, a été lancé le 14 mars et la population française a finalement été confinée deux jours plus tard, après 6663 cas et 148 décès (82). A ce stade, compte tenu de la circulation active du SARS-CoV-2, la stratégie s'est déplacée vers une approche collective basée sur trois

axes principaux : protéger les populations vulnérables, traiter les patients légers en soins ambulatoires (83), et traiter les cas graves à l'hôpital. Néanmoins, la protection des populations vulnérables avait commencé dans la deuxième étape et toutes les visites aux résidents des maisons de retraite étaient interdites à partir du 11 mars. Ce stade épidémique est également marqué par un besoin urgent : celui d'augmenter la capacité des lits de réanimation. Ainsi, comme on a pu le voir en Lombardie, toutes les procédures chirurgicales non urgentes furent annulées afin de pouvoir créer de nouvelles places de soins intensifs mais également du personnel dédié à ce surplus de patients (84)(85). De nombreux transferts de patients ont également été réalisés, à la fois vers d'autres centres français moins durement touchés par la pandémie, mais également vers des centres d'autres pays européens, par voie terrestre via des ambulances, par voie ferroviaire via des trains médicalisés, par voie aérienne via des hélicoptères et avions, ou encore par voie fluviale dans des bateaux dédiés (86)(87).

## 2.2.3 Le cas du Grand-Est

# 2.2.3.1 Réorganisation à Strasbourg

En France, la région Grand-EST était un cluster COVID-19 à haute densité depuis mars 2020 (88). En réponse, le CHU de Strasbourg a rapidement augmenté sa capacité de lits de soins intensifs en convertissant des unités de soins postopératoires en unités de soins intensifs ayant la capacité d'accueillir des patients sous ventilation mécanique. Ainsi le nombre maximum de patients en réanimation dans les départements de Moselle, Bas-Rhin et Haut-Rhin a été porté jusque 614 au 3 avril 2020. A un niveau plus local, au CHU Hautepierre de Strasbourg, un total de 59 lits supplémentaires a été mis en place en moins d'une semaine. Parce que l'activité de chirurgie non urgente a été sévèrement réduite et que seules les

procédures urgentes étaient autorisées (89), le volume chirurgical a été considérablement réduit. Les médecins anesthésistes ont pu être affectés dans les services de soins intensifs nouvellement créés, ainsi que les infirmières de bloc opératoire.

Cependant, en raison de la surcharge de travail considérable occasionnée par ces nouvelles unités et par les nombreux transferts de patients organisés via hélicoptère, train ou avion, est apparue une pénurie de médecins pour soutenir l'équipe médicale des soins intensifs. Les chirurgiens représentaient une précieuse ressource médicale facilement disponible pour renforcer les soins liés à la COVID-19, ce qui a incité au développement d'un groupe de travail chirurgical (84), qui sur l'hôpital de Hautepierre a inclus au total 90 chirurgiens et internes en chirurgie. Cette collaboration a notamment porté sur les appels quotidiens aux familles afin de maintenir un lien patient/famille alors que les visites étaient considérablement réduites, dans le but d'inclure les proches dans les décisions cliniques prises, de diminuer le stress psychologique induit par cette situation exceptionnelle, et d'améliorer la satisfaction des familles (90,91). Étant donné leurs connaissances médicales et du milieu des soins intensifs, les chirurgiens ont également pu soutenir les équipes sur d'autres tâches comme la rédaction des courriers de sortie, l'aide aux évacuations sanitaires MEDEVAC, le retournement des malades en décubitus ventral, et la participation aux décisions éthiques.

#### 2.2.3.2 Mulhouse – expérience personnelle

Lors de mon troisième semestre d'internat, de novembre 2019 à juin 2020, je travaillai en réanimation médicale au centre hospitalier de Mulhouse, dans le service du Dr Kuteifan. Nous avons été parmi les premiers en France à être frappés par la pandémie. Cela reste aujourd'hui encore une expérience inédite dans ma courte carrière hospitalière, qui restera gravée à jamais dans ma mémoire, comme pour tous mes collègues de l'époque.

Début 2020, alors que l'épidémie sévissait essentiellement sur le continent Asiatique, tout ce tumulte semblait bien lointain. J'ai moi-même négligé l'ampleur de cette maladie émergente, qui pour moi comme pour beaucoup d'autres paraissait être une « méchante grippe ». Rapidement, ce nouveau virus entre en Europe, en Italie, à nos portes. Les images et les récits commencent à inquiéter, la gravité de ce virus nous apparait de plus en plus tangible. Début mars 2020, le premier patient COVID19 dans un état grave est admis dans notre service. L'interrogatoire de ce patient inquiète : il a participé une semaine auparavant à un rassemblement religieux de très grande ampleur. Entre le 17 et le 24 février, 2 500 fidèles de l'Église évangéliste de la Porte ouverte chrétienne, venus des quatre coins de l'Hexagone (dont les régions d'Outre-mer) mais également de pays limitrophes ou plus éloignés comme l'Australie, se sont rassemblés comme chaque année à Mulhouse, pour cinq jours de prière et de jeûne. A cette période, la France n'était qu'au stade 1 de l'épidémie et l'interdiction des rassemblements n'avait pas encore été prononcée. Ce qui sera qualifié plus tard par Le Point Santé de « bombe atomique » (92), fut l'épicentre français de l'épidémie de COVID19. Dans les jours qui suivirent, nos craintes s'avérèrent fondées. Un véritable déluge de patients afflua aux urgences du centre hospitalier de Mulhouse : tous ont participé au rassemblement religieux, tous sont positifs au SARS-CoV-2, et ils sont pour la grande majorité dans un état critique. Étant donné la courbe exponentielle des admissions en soins intensifs, la capacité de notre service de 20 lits apparut immédiatement dérisoire. En l'espace de 2 jours seulement l'intégralité de nos lits furent désormais occupés par des patients atteints de la COVID19 et placés sous ventilation mécanique. Il en est de même pour le service de réanimation chirurgicale du même hôpital. Dès lors, une réorganisation complète et rapide de l'hôpital est mise en place. Les opérations programmées furent immédiatement annulées, seul un bloc opératoire dédié aux urgences continua de fonctionner. Les salles d'opération disposant de

respirateurs furent alors réquisitionnées pour prendre en charge des patients intubés. Les services conventionnels se convertirent également un à un en unités dédiées au COVID. Cependant cette réorganisation, bien qu'efficace initialement, s'avéra rapidement insuffisante. Commença alors un véritable ballet de transferts de patients : initialement vers des hôpitaux voisins, puis devant l'ampleur de l'épidémie dans toute la région Alsace les transferts s'organisèrent rapidement vers des zones moins durement touchées, partout en France et même dans des pays limitrophes comme l'Allemagne, la Suisse et le Luxembourg. C'est ainsi que par hélicoptères, avions médicalisés ou même par voie ferroviaire via des trains médicalisés, nous furent amenés à transférer plus d'une centaine de patients. Face à l'ampleur de l'épidémie à Mulhouse, un soutien de l'armée nous fut apporté, avec l'organisation de transferts en avions militaires dès le 18 mars, et le déploiement en urgence d'un élément militaire de réanimation (EMR) sur le parking de l'établissement dès le 24 mars, qui nous fut d'une grande aide.

Sur le plan des ressources matérielles, il a fallu s'approvisionner en tenues de protection complètes en urgence afin d'assurer la sécurité des soignants. Les stocks de matériels, de dispositifs médicaux comme les pousse-seringues électriques et de médicaments indispensables comme les curares ou les sédatifs ont rapidement été en rupture. Face à cette menace de pénurie, nous avons dû adapter nos pratiques afin de continuer à assurer la sécurité de tous et la permanence des soins, en réalisant notamment des rationnements des tenues de protection et en adaptant certains protocoles thérapeutiques.

Sur le plan médical, nous avancions dans l'inconnu. Le tableau clinique présenté par les patients était atypique, avec une hypoxémie gazométrique extrême sans réelle détresse respiratoire clinique associée. Les profils de patients étaient très variés, ce qui était très inhabituel, avec certaines formes graves chez des patients jeunes et sans comorbidités, même

si l'obésité nous est rapidement apparue comme un facteur de risque majeur. Nous faisions également face à un cruel manque de moyens thérapeutiques : pas de traitement curatif disponible, pas de moyen de suppléance ventilatoire autre que l'intubation et la mise sous ventilation mécanique initialement, l'oxygénothérapie nasale à haut débit étant considérée comme trop imprudente en raison de l'aérosolisation du virus. De très nombreuses publications paraissaient chaque semaine, certaines se contredisant parfois, et il était alors très difficile d'adapter en conséquence nos pratiques médicales.

Mon ressenti face à l'affrontement de cette première vague de la pandémie reste à ce jour très ambivalent.

D'une part nous avons fait face à une situation humainement et psychologiquement très difficile. Il a fallu nous adapter très rapidement, redoubler d'efforts et multiplier les gardes, en passant à deux puis trois internes par nuit. Parfois un sentiment de découragement nous envahissait. En effet en raison de tous les transferts nous ne voyions dans les premières semaines aucun malade sortir guéri de notre service. Les seuls patients qui restaient au sein de notre unité étant les plus graves et non transférables, créant un biais de sélection. Un sentiment d'impuissance face à la maladie grandissait alors dans nos équipes. Je me souviens particulièrement de l'émotion lorsque nous avons reçu la première carte d'une famille nous remerciant, concernant un patient qui avait été transféré et était désormais sorti de l'hôpital : notre travail n'était pas vain. Voir certains collègues, médecins ou paramédicaux, hospitalisés et intubés au sein de notre service fut également très éprouvant, qu'ils fassent partie du groupe hospitalier de Mulhouse ou de centres voisins. Je garde également en mémoire certaines images marquantes, comme la file incessante des fourgons mortuaires, la construction de l'hôpital militaire qui résonnait comme un sentiment de guerre contre ce

nouveau virus, et les visites dans les services conventionnels où nous devions décider si les patients se dégradant seraient éligibles à la réanimation, avec parfois des décisions très difficiles à prendre. Les relations avec les familles, interdites de visite, furent également très compliquées à appréhender. Nous ne pouvions qu'imaginer la détresse des proches qui attendaient chaque jour l'appel fatidique, souvent porteur de mauvaises nouvelles.

D'autre part, je garde paradoxalement un bon souvenir de cette période, notamment car le sentiment de confraternité était très fort. Au sein de nos équipes tout d'abord, médicales comme paramédicales, nous avons su rester soudés et se soutenir dans cette épreuve, et cela a créé des liens indélébiles. Nous vivions ensemble, et l'ambiance a toujours été au beau fixe. L'entraide était de mise, avec notamment celle des chirurgiens. Sur le modèle Strasbourgeois, un groupe de soutien fut créé afin de nous aider dans diverses missions, notamment les retournements de patients afin de les placer en décubitus ventral, ou encore la réalisation d'appels vidéo avec les familles des malades. Nous avons également reçu l'aide de médecins venus d'autres régions, qui chacun leur tour furent stupéfaits de notre capacité d'adaptation. Je retiens également l'élan de solidarité hors-norme venant de tous les citoyens à cette époque inédite. De nombreuses attentions quotidiennes nous étaient adressées comme les apports de repas gratuits, les banderoles encourageantes le long de la route menant à l'hôpital, ou les applaudissements à 20h dont les premiers m'ont particulièrement ému. La région Alsace a fait en sorte que des navettes soient mises à notre disposition pour assurer nos transports vers Strasbourg notamment pour les lendemains de garde, les trains étant pour la grande majorité supprimés. J'ai également eu la chance d'occuper gratuitement un logement de particuliers à Mulhouse avec une co-interne de l'époque, les aller-retours incessants devenant très fatigants.

Enfin sur un plan professionnel personnel, ce fut indéniablement une expérience très enrichissante. Les internes jouèrent un rôle clé afin de surmonter cette vague épidémique, et l'autonomisation fut de mise même si nous avons toujours continué à être encadrés par les médecins séniors de notre service. Ces conditions de travail hors-norme sont devenues pendant quelques mois notre quotidien. Nous nous sommes notamment habitués à passer chaque jour devant les nombreux duplex des chaînes de télévision postés devant l'hôpital, à être sollicités personnellement par de nombreux médias, et je garde également en mémoire ce fameux staff matinal où notre chef de service nous a annoncé avoir eu longuement au téléphone le Président de la République, M. Emmanuel Macron, la veille au soir.

Cette période si particulière laissera à jamais une marque en moi, comme c'est le cas pour tous mes collègues de l'époque, que je remercie pour leur soutien infaillible dans ces moments éprouvants. Elle a ravivé la vocation qui m'a poussé à entamer des études médicales, avec un sentiment d'utilité très fort. Par la suite le virus se chronicise et de nombreuses vagues ultérieures frappent notre pays, mais aucune ne ressemblera à ce que nous avons pu connaître à Mulhouse.

## 2.3 Reprise de l'activité chirurgicale à la sortie de la première vague

Le plan blanc national mis en place a stoppé toute activité chirurgicale ou interventionnelle non urgente ainsi que les consultations, permettant de diminuer la pression d'occupation au sein des réanimations. Ainsi de nombreuses chirurgies ont légitimement été mises en attente, et tous ces patients doivent pouvoir bénéficier de leur chirurgie à la reprise de l'activité des hôpitaux et cliniques, en priorisant les indications. A la sortie de la première vague, les établissements ont donc dû reprendre une activité subnormale en cohabitant avec le virus, tout en le combattant, et en protégeant les patients et les professionnels de santé.

La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) a alors décidé de proposer avant la fin du déconfinement, et pour préparer du mieux possible le retour aux activités interventionnelles, les Recommandations de Pratiques Professionnelles : « *Préconisations pour l'adaptation de l'offre de soins en anesthésie-réanimation dans le contexte de pandémie de COVID-19* » (93) en mai 2020, dans le but d'encadrer la reprise d'activité qui aura lieu alors que la pandémie de COVID-19 est en cours.

L'objectif de ces recommandations est double : à la fois offrir un accès à des soins de qualité à des patients dont la procédure ne peut plus être reportée et préparer la reprise progressive d'interventions priorisées, mais également limiter le risque de contamination des patients et des personnels soignants les prenant en charge.

Les principaux points de ces recommandations concernent :

- La protection des personnels et des patients (mise en place d'un masque FFP2 chez tous les professionnels de santé, extubations en salle de bloc opératoire préconisées)
- Le bénéfice/risque et l'information au patient afin d'envisager le circuit le plus adapté
- L'évaluation préopératoire et la décision vis-à-vis de l'intervention à l'aide d'un questionnaire standardisé de recherche des symptômes compatibles avec une infection à SARS-CoV-2 avant toute chirurgie
- Les modalités de la consultation de pré-anesthésie en privilégiant les téléconsultations
- Les modalités particulières d'anesthésie et d'analgésie avec l'objectif d'épargner les médicaments en tension (propofol, midazolam, curares) et de privilégier les techniques d'anesthésie loco-régionale autant que possible
- La création de circuits dédiés COVID+

Les modalités de la reprise de la chirurgie programmée non urgente, étalée dans le temps si l'établissement dispose d'un nombre approprié de lits de soins critiques/réanimation et conventionnels, d'équipements de protection individuelle, de respirateurs, médicaments, produits sanguins labiles et de personnel formé pour traiter tous les patients non urgents sans recourir à une organisation de soins de crise.

## 2.3.1 Testing systématique

La PCR ou RT-PCR SARS-CoV-2 (désignation équivalente pour Reverse Transcriptase-Polymerase Chain reaction) est une technique de laboratoire permettant de mettre en évidence le matériel génétique du virus dans un échantillon. Elle nécessite un prélèvement à l'endroit le plus accessible où la concentration de virus est la plus importante, c'est-à-dire le nasopharynx, en arrière des conduits narinaires. Elle est considérée comme un moyen diagnostic fiable et facilement réalisable (94)(95)(96). En revanche, de nombreux faux-négatifs peuvent persister, jusqu'à un taux de 54% après un test initial (97). Il ne faut donc pas hésiter à répéter ce test lorsque la suspicion clinique est forte.

Dans la mise à jour des recommandations de pratiques professionnelles de la SFAR de décembre 2020, les experts suggèrent que chaque structure organise un circuit pérenne de prélèvement naso-pharyngé et de réalisation de RT-PCR à la recherche du SARS-CoV-2, au sein de sa structure ou en partenariat avec des laboratoires extérieurs, permettant d'avoir avant l'intervention le résultat de la PCR réalisée idéalement dans les 24h (et au maximum dans les 72h) avant la chirurgie, avec un rendu conforme aux recommandations de la Société Française de Microbiologie (98).

Les préconisations émises dans ce chapitre soulignent l'intérêt de la RT-PCR SARS-CoV-2 sur écouvillon naso-pharyngé pour guider la stratégie de réalisation ou report de la chirurgie en contexte pandémique.

Il en va de même dans les services de réanimation : un test par RT-PCR SARS-CoV-2 doit être réalisé chez tous les patients entrant en soins critiques si un résultat de PCR datant de moins de 72h n'est pas disponible, en privilégiant un prélèvement trachéo-bronchique chez les patients intubés si possible, afin de limiter le risque de transmission aux soignants et les contaminations nosocomiales (98).

## 2.3.2 Vagues ultérieures

Au mois de mars 2022, la pandémie de COVID-19 s'est traduite en France par cinq vagues épidémiques : au printemps et à l'automne 2020, début 2021, pendant l'été 2021 et la cinquième début 2022. Bien que les pics se soient atténués au fil des vagues, leur durée a augmenté entre la première et la troisième, conduisant à un accroissement du nombre de formes graves de la maladie et de décès à chacune d'entre elles. En revanche, les deux dernières vagues, portées par des variants plus contagieux mais moins sévères et dans un contexte d'extension massive de la vaccination, sont de moindre ampleur et de moindre durée. Entre mars 2020 et début septembre 2021, 460 000 personnes ont été hospitalisées, et 116 000 sont décédées à l'hôpital ou en Ehpad lors d'une infection à la COVID-19 (99).

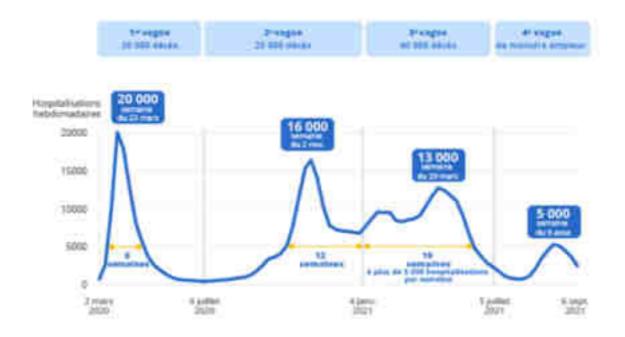


Figure 2 : Nombre hebdomadaire de nouvelles hospitalisations liées à la COVID-19 et nombre total de décès à l'hôpital par vague (100)

En ce qui concerne les mesures sanitaires pour lutter contre l'épidémie, le port du masque se généralise en novembre 2020, et les dépistages des porteurs du virus avec isolement le cas échéant s'intensifient. Les deuxièmes et troisièmes vagues furent le théâtre de nouveaux confinements, avec une saturation des services de réanimation poussant les ARS à demander la déprogrammation sur tout le territoire de 40 à 80 % des activités chirurgicales et interventionnelles non urgentes, afin de libérer des « lits COVID » (101). La liste de patients en attente de chirurgie continue donc de s'allonger.

La pandémie de COVID-19 a donc changé la pratique de la chirurgie, en France comme dans le reste du monde : pour préserver les ressources, les traitements sont différés ou des stratégies alternatives ont été conseillées, entraînant une réduction considérable du nombre de chirurgies pratiquées (102).

2.4 Interactions entre statut COVID-19 et complications pulmonaires post-opératoires Les patients subissant une intervention chirurgicale constituent un groupe vulnérable à risque d'exposition au SARS-CoV-2 à l'hôpital et pourraient être particulièrement sensibles aux complications pulmonaires ultérieures, en raison de la libération de cytokines proinflammatoires et de la réponse immunosuppressive induite par la chirurgie et la ventilation mécanique (103,104).

Le bilan de la COVID-19 sur les patients qui ont subi une intervention chirurgicale au moment de la première vague est drastique. Par exemple en chirurgie cardiovasculaire, il a été prouvé que chez le patient contractant une COVID-19 en post-opératoire, le taux de morbidité et de mortalité est significativement plus élevé (105). Une autre étude multicentrique internationale évaluant 1 128 patients opérés et ayant contracté la COVID-19 après l'opération a révélé une mortalité de 23,8 % à 30 jours, et des complications pulmonaires sont survenues chez 51,2 %; la mortalité à 30 jours chez ces patients était de 38,0 %, représentant 82,6 % de tous les décès (106). Des taux plus élevés de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de COVID-19 sont liés à des antécédents tels que l'hypertension, l'insuffisance coronarienne, le diabète et l'insuffisance rénale chronique - des facteurs de risque couramment associés aux patients nécessitant une chirurgie cardiovasculaire (80)(107). L'étude multicentrique internationale COVIDSurg (108) a rapporté à partir d'une cohorte de 140 231 patients inclus en octobre 2020 dans 1674 hôpitaux que la morbidité et la mortalité des patients opérés dans un délai court après une infection à SARS-CoV-2 étaient augmentées. L'odd-ratio de mortalité était maximal pour une chirurgie réalisée dans les 2 semaines suivants une COVID-19 et décroissait, tout en restant significativement plus élevé que pour les patients sans infection à SARS-CoV-2 préopératoire, à 2-4 semaines et 4-6 semaines après une COVID-19. Les analyses de sous-groupes réalisées sur cette cohorte ont montré des résultats similaires pour les patients en chirurgie programmée ou en urgence, les patients de moins de 70 ans ou de plus de 70 ans, les patients ASA 1-2 ou ASA 3-5, ou les patients opérées de chirurgie mineure ou majeure (108), et plus récemment les patients opérés dans des pays à hautes ou basses ressources médicales (109).

Ainsi, retarder les procédures chez les patients positifs à la RT-PCR peut aider à réduire les risques de complications post-opératoires et de décès. Ces résultats ont conduit la Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) à émettre en 2020, un avis d'experts suggérant que « dans l'idéal, une chirurgie programmée soit reportée d'au moins 6 semaines révolues chez un patient ayant une PCR SARS-CoV-2 préopératoire positive, après prise en compte de la balance bénéfice-risque individuelle » (93).

## 3. Étude DROMIS-22

#### 3.1 Rationnel

La pandémie de COVID-19 évolue, et les recommandations issues de données collectées pendant les premières vagues, concernant notamment le report d'une chirurgie programmée après un test COVID-19 positif, apparaissent désormais obsolètes. Parmi les principales évolutions de la pandémie nécessitant une actualisation des données scientifiques, les deux plus importantes sont l'existence d'une large couverture vaccinale d'une part, et l'émergence de variants de sévérités différentes d'autre part.

#### 3.1.1 Evolutions des caractéristiques épidémiques de la COVID-19

# 3.1.1.1 Vaccination de la population

Au 13 janvier 2022 en France, environ 77 % de la population française a eu un schéma vaccinal complet (2 doses ou 1 dose en cas d'antécédent de COVID-19), 41 % a effectué un rappel, et 2 % une primo-injection (110). En considérant la population Française de plus de 12 ans, environ 91 % ont reçu un schéma vaccinal complet, 48,4% ont reçu un rappel et 2 % au moins une injection (110). Or les données de la littérature démontrent que la vaccination protège de l'infection à SARS-CoV-2 d'une part, mais aussi des formes modérées, sévères et critiques en cas, malgré tout, d'infection à SARS-CoV-2 (111). Ainsi, il est possible que la survenue d'une infection à SARS-CoV-2 chez un sujet vacciné n'induise pas les mêmes conséquences en termes de morbi-mortalité péri-opératoire que celles rapportées chez les patients opérés avant l'ère de la vaccination contre la COVID-19.

# 3.1.1.2 Variants émergents de SARS-CoV-2

Le variant Omicron de SARS-CoV-2 (variant B.1.1.529/BA.\*), caractérisé par une mutation du code D [DEL69/70, K417N, S371L-S373P ou Q493R], apparu en Afrique Australe en novembre 2021, a depuis largement diffusé dans le monde entier. Ceci tient notamment du fait d'une plus grande transmissibilité que les variants précédemment identifiés, et d'une moins bonne protection conférée par l'immunité induite par une précédente infection à un autre variant de SARS-CoV-2 ou par la vaccination. Ainsi au 13 janvier 2022, Omicron est mis en évidence dans 89 % des infections à SARS-CoV-2 en France (112), et a largement supplanté le variant Delta en moins d'un mois. Or, les premières données disponibles suggèrent une moindre sévérité des infections au variant Omicron avec une réduction des admissions à l'hôpital et en soins

critiques de l'ordre de 60 à 80 %. Ainsi, une étude Sud-Africaine publiée au tout début de l'année 2022, comparant les hospitalisations pour COVID-19 durant la vague Omicron par rapport aux vagues épidémiques précédentes rapporte un taux d'admission en réanimation divisé par 4 et un taux de mortalité divisé par 5 (113). La durée moyenne d'hospitalisation était également divisée par 2 (113). Bien qu'il n'existe à ce jour aucune donnée spécifique au contexte péri-opératoire, il est possible que la survenue d'une infection à SARS-CoV-2 avec le variant Omicron n'entraine pas les mêmes conséquences péri-opératoires que celles rapportées chez les patients opérés avec une infection récente aux variants plus anciens.

3.1.1.3 Rapport bénéfice-risque du report d'une chirurgie suite à une infection au SARS-CoV-2

Les différentes vagues épidémiques ont nécessité la déprogrammation chirurgicale et interventionnelle de nombreux patients, à la fois pour mobiliser les ressources humaines et matérielles de l'hôpital pour la prise en charge des patients atteints de la COVID-19, et du fait de l'infection à SARS-CoV-2 préopératoire de certains patients. Ces déprogrammations « par vagues » ont touché de façon variable les différentes régions du territoire à la faveur de taux d'incidence différents. Toutefois, il existe une file active de patients en attente d'être opérés dans toutes les régions.

Or, le report d'une intervention, que ce soit du fait d'une infection du patient à SARS-CoV-2 en préopératoire ou d'une déprogrammation liée à la saturation des structures hospitalières, est potentiellement source de sur-morbidité, voire de surmortalité. Chez les patients atteints de cancer, une méta-analyse publiée en 2020 réalisée à partir de 34 études portant au total sur plus de 1 270 000 patients, a rapporté un surrisque de mortalité pour chaque période de 4 semaines de report du traitement (114). En ce qui concerne plus spécifiquement le

traitement chirurgical, il existe un risque augmenté de 6 à 8 % de mortalité pour chaque report de 4 semaines de la chirurgie pour les cancers de la vessie, du sein, du colon, et de la tête et du cou avec indication opératoire (114).

Ainsi, le report d'une chirurgie après infection par le SARS-CoV-2 doit tenir compte d'une part du surrisque de morbi-mortalité péri-opératoire engendré par une COVID-19 récente, et d'autre part du surrisque de morbi-mortalité potentiel du report de la chirurgie dépendant en grande partie de son indication.

En 2022, l'établissement d'une balance bénéfice-risque plus précise du report de la chirurgie et la détermination de la meilleure durée de report de la chirurgie nécessite une actualisation des données de morbi-mortalité péri-opératoire à l'heure de la large couverture vaccinale et de l'émergence du variant Omicron.

#### 3.1.2 Intérêt d'étudier la cohorte locale

L'étude DROMIS-22 s'intéresse à l'incidence de la morbi-mortalité postopératoire en fonction de la survenue ou non d'une COVID-19 dans les deux mois préopératoires, et du délai entre cette COVID-19 et la chirurgie.

L'hypothèse principale est que la morbidité et la mortalité péri-opératoire induite par une infection à SARS-CoV-2 dans la période préopératoire récente en 2022, n'est plus la même que celle observée lors de la première ou de la seconde vague épidémique en 2020, notamment du fait de la couverture vaccinale et de l'émergence du variant Omicron, responsable de formes moins sévère de la maladie.

Ceci représente un enjeu majeur de santé publique à la fois pour permettre aux patients d'être opérés dans les délais les plus brefs après une COVID-19 pour leur garantir le meilleur

pronostic possible tout en leur garantissant une sécurité maximale vis-à-vis du risque respiratoire péri-opératoire ; et d'autre part pour fluidifier la programmation des blocs opératoires en France et essayer d'absorber dans les meilleurs délais toutes les interventions reportées du fait des vagues épidémiques en attente de reprogrammation.

Nous étudierons ici la cohorte locale Strasbourgeoise issue de l'étude nationale et multicentrique DROMIS-22. Cette analyse de la patientèle locale a pour but de fournir une évaluation actualisée de l'impact d'une infection préopératoire par le SARS-CoV-2 sur les complications pulmonaires postopératoires. Nous pourrons également analyser l'impact de certaines variables connues sur le critère de jugement principal, comme l'âge, les comorbidités respiratoires, le score de LEE, le score ASA, le degré d'urgence et le type de chirurgie, le recours à une ventilation mécanique peropératoire et sa durée. Il sera également intéressant d'étudier l'impact entre le délai de survenue de la COVID19 avant la chirurgie et la morbidité respiratoire postopératoire.

Cette étude de la cohorte strasbourgeoise permettra à chaque praticien hospitalier d'adapter sa conduite face à une COVID-19 préopératoire, en évaluant la balance bénéfice-risque selon les critères propres au patient et à la chirurgie. Face à l'évolution du virus SARS-CoV-2 et à la généralisation de la vaccination dans la population française, de nouveaux enjeux économiques et sanitaires se dessinent. Nous espérons ainsi pouvoir apporter de nouveaux moyens de réflexion afin d'adapter au mieux notre attitude thérapeutique, dans l'attente d'une très probable actualisation des recommandations formalisées d'experts de la SFAR.

# II. MATÉRIEL ET METHODE

# 1. Type d'étude et recueil des données

## 1.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique, au CHU Hautepierre de Strasbourg, impliquant la personne humaine (RIPH de catégorie 3). L'étude est strictement observationnelle et non-interventionnelle. La participation du centre à l'étude n'implique aucune modification de sa pratique quant au délai de report de la chirurgie des patients positifs pour la COVID-19.

Une comparaison de l'incidence du critère principal et des critères secondaires de jugement sera effectuée en regroupant les patients opérés 0 à 2 semaines, 2 à 4 semaines, 4 à 6 semaines et 6 à 8 semaines après leur COVID-19. Ces délais ne seront pas modifiés par la participation à l'étude mais totalement laissés aux choix des centres, selon les protocoles locaux en vigueur au sein des établissements participants. Les incidences observées seront ensuite comparées à celle observée chez les patients sans COVID-19 préopératoire pour déterminer s'il existe un surrisque en cas de COVID-19 préopératoire d'une part ; et entre les différents délais de report eux-mêmes pour déterminer si cet éventuel surrisque diminue au cours du temps.

Une telle variabilité dans les délais de report est attendue, malgré l'existence de préconisations de la SFAR sur le délai de report jugé comme optimal, considérant :

D'une part, la variabilité des pratiques actuelles concernant les délais de report de la chirurgie après COVID-19 entre les différents centres Français. Cette variabilité constatée par les retours de terrain est liée notamment au fait que :

- Les préconisations de la SFAR actuellement disponibles ne sont pas des recommandations formalisées basées sur des preuves actualisées;
- Ces préconisations proposent des adaptations locales des délais de report validées pluri-disciplinairement tenant compte du type de patientèle et des incidences locales de COVID-19;
- Ces préconisations basées sur des données de première vague sont caduques et nécessitent une réactualisation, qui ne pourra être faite qu'après obtention des résultats de la présente étude;
- Dans l'intervalle, certains centres voyant la sévérité globalement moindre des infections à SARS-CoV-2 chez les vaccinés et des infections à variant Omicron de SARS-CoV-2 ont anticipé cette modification des préconisations SFAR et ont déjà diminué les délais de report;
- Le respect global de préconisations émanant de sociétés savantes est mesuré à au mieux environ 50 %.

D'autre part, l'inclusion de patients avec un large panel d'indications opératoires, certaines indications autorisant un report de 6 semaines et d'autres devant être reportée d'un délai plus court après évaluation de la balance bénéfice/risque. Il est attendu que les incidences de morbidité respiratoire (et possiblement des autres critères de jugement) pourraient être plus élevées dans ce groupe de patients devant avoir une chirurgie en semi-urgence ne pouvant être reportée 6 semaines, mais ceci est pris en compte dans l'analyse grâce notamment à l'inclusion dans le groupe de patients « non exposés/contrôles » de patients sans COVID-19 préopératoire devant être opérés avec les mêmes chirurgies semi-urgentes.

58

1.2 Période de l'étude

Période d'inclusion strasbourgeoise : 26 jours entre le 13 mars et le 8 avril 2022.

Durée totale de participation à l'étude pour le patient : 30 jours.

Durée totale de la recherche : 6 mois.

1.3 Population étudiée

<u>Population concernée</u>:

Tous les patients hospitalisés allant bénéficier d'une chirurgie (en urgence ou programmée).

<u>Critères d'inclusion</u>:

- Patients adultes (âge >18 ans).

- Chirurgie sous anesthésie générale ou locorégionale au cours de la période d'inclusion

dans l'étude, dont le résultat du test diagnostique SARS-COV-2 sera disponible le jour

de l'intervention ou dans les 48h suivant la chirurgie.

- Chirurgie en urgence (quel que soit le degré, i.e. absolue, relative ou semi-urgence) ou

programmée.

- Toutes les indications opératoires seront éligibles à l'exception des critères d'exclusion

ci-après.

<u>Critères d'exclusion</u>:

- Patient(e) mineur(e)

- Patiente enceinte

- Patient(e) opéré(e) d'une chirurgie ou d'une intervention réalisée en dehors du bloc

opératoire (endoscopies digestives ou bronchiques, écho-endoscopies, biopsies ou

- ponctions transpariétales, procédures de cardiologie interventionnelle, accouchement, pose de drain par voie percutanée, pose de cathéter, etc.).
- Patient(e) opéré(e) sous sédation seule, i.e. sans anesthésie avec perte de conscience ou sans anesthésie locorégionale.
- Patient(e) sous tutelle ou curatelle.
- Patient(e) sans protection sociale.
- Patient(e) déjà précédemment inclus(e) dans l'étude.
- Patient(e) avec statut COVID-19 préopératoire non connu le jour de l'intervention et non diagnosticable au cours des 48 heures postopératoires (NB : les patients avec test diagnostique réalisé en préopératoire avec résultats non encore disponibles au moment de la chirurgie, et les patients sans test diagnostique préopératoire réalisé mais avec test prélevé au cours de l'intervention permettant de connaître le statut du patient dans les 48h postopératoires, peuvent être inclus).
- Patient(e) dont le suivi postopératoire immédiat est prévu dans une autre structure que le centre inclueur (notamment aller-retour pour le temps de la chirurgie uniquement entre une structure donnée et un centre chirurgical de référence).

## 1.4 Mode de recueil des données

La recherche prévoit l'utilisation exclusive de données collectées dans les dossiers médicaux. Les données seront recueillies à l'aide d'un cahier d'observation électronique (REDCap), et seront enregistrées dans une base de données localisée chez un hébergeur de données de santé, sous la supervision du Réseau Recherche de la SFAR.

#### 1.5 Critères de jugement

Le critère de jugement principal sera un critère composite de morbidité respiratoire associant la survenue d'une pneumonie (bactérienne ou virale), d'une détresse respiratoire aiguë, d'une embolie pulmonaire symptomatique (i.e. ayant conduit à une démarche diagnostique et un traitement), et d'une prolongation postopératoire de la ventilation mécanique ou d'un recours à une ventilation (intubation avec ventilation mécanique, ventilation non invasive (VNI) ou oxygénothérapie nasale à haut débit (OHD)) non prévus, au cours du séjour hospitalier post-opératoire et dans la limite de 30 jours post-opératoires.

Les critères secondaires seront la mortalité hospitalière, la mortalité à J30, la survenue d'une thrombose veineuse profonde (hors embolie pulmonaire), d'une infection non respiratoire, d'un choc septique au cours du séjour hospitalier post-opératoire et dans la limite de 30 jours postopératoire ; et la durée de séjour à l'hôpital, la durée de séjour en soins critiques (si hospitalisation en soins critiques), la nécessité d'une ré-hospitalisation au cours des 30 premiers jours après la chirurgie.

## 1.6 Déroulement de la recherche

Tous les patients ont été informés de l'étude par la remise de la fiche d'information écrite lors de leur admission à l'hôpital en vue de leur intervention durant la période d'inclusion choisie (entre le 13 mars et le 8 avril 2022). Les patients ont ensuite été analysés pour éligibilité le jour de leur chirurgie avant leur entrée au bloc opératoire. En cas d'éligibilité, les patients ont de plus été informés oralement du but et du déroulement de l'étude par l'anesthésisteréanimateur en charge de la conduite de l'anesthésie générale ou locorégionale. Celui-ci est responsable du recueil de la non-opposition du patient.

Une fois la non-opposition recueillie, le patient a été inclus grâce à un CRF électronique comportant un onglet rappelant les critères d'inclusion et de non-inclusion ; un onglet de recueil des données relatives au statut SARS-CoV-2 et aux données relatives à la chirurgie ; et un onglet relatif au suivi post-opératoire et à J30 des patients inclus. Les données relatives au statut SARS-CoV-2 et à la chirurgie ont été remplies par les anesthésistes-réanimateurs du centre participant durant la chirurgie. Le statut à « J30 » a été déterminé après contact téléphonique avec les patients inclus 30 jours après leur chirurgie (+/- 1 jour pour les patients opérés un samedi ou un dimanche). Si le patient n'est pas joignable à 2 reprises, le statut vivant ou décédé retenu pour analyse est alors celui au temps « sortie d'hôpital ».

Figure 3 : Protocole de l'étude DROMIS-22



Premoude = DROMIS-22 =

Version 1.2 de historios

#### 2. Considérations éthiques et réglementaires

#### 2.1 Modalités d'information de la population concernée

L'investigateur s'engage à informer de façon claire et juste du protocole le patient afin de recueillir sa non-opposition à l'utilisation des données. Il sera remis au patient un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précisera la possibilité pour le patient de s'opposer à l'utilisation de ses données et de se retirer de l'étude à tout moment sans aucune justification.

# 2.2 Démarches relatives à la réglementation informatique et liberté

Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 003 : le promoteur et le coordonnateur en charge de cette recherche s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine et la déclaration d'Helsinki.

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud-Ouest et Outre-Mer 1 en date du 10 mars 2020 et a été déclarée auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM).

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé dans le respect de la loi « Informatique et Libertés » n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiées par la loi du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles conformément au RGPD (règlement (UE) 2016/679) en vigueur depuis le 25 mai 2018.

Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé » (MR-003). Le promoteur a signé un engagement de conformité à cette «

Méthodologie de référence ». Il s'assurera que toutes les exigences de cette méthodologie soient respectées.

## 3. Données analysées

#### 3.1 Antécédents et comorbidités

Pour chaque patient, nous souhaitions recueillir des informations essentielles comme le sexe (masculin ou féminin) et l'âge (classé en 5 catégories : de 18 à 29 ans, de 30 à 49 ans, de 50 à 69 ans, de 70 à 79 ans et  $\geq$  80 ans).

Afin de simplifier le recueil des grandes comorbidités, nous avons compartimenté celui-ci en plusieurs catégories :

#### 3.1.1 Classe ASA

Afin de rendre compte de l'état de santé global des patients, nous avons analysé le score de l'*American Society of Anesthesiology* (score ASA), évalué lors de la consultation d'anesthésie. Celui-ci détermine 6 classes de patients, comme présenté dans le tableau ci-après.

SCORE	Description
ASA I	Patient sain, en bon état général.
ASA II	Une maladie traitée et bien compensée.
	Exemple : hypertension artérielle bien équilibrée.
ASA III	Atteinte sévère d'un système limitant l'activité.
	Exemple: Bronchopneumopathie chronique obstructive sévère.
ASA IV	Affection invalidante mettant en danger la vie du patient.
	Exemple : Insuffisance cardiaque décompensée.
ASA V	Pronostic vital engagé dans les 24h.
	Exemple : anévrisme aortique rompu.
ASA VI	État de mort encéphalique.

Tableau 2 : score de l'American Society of Anesthesiology (score ASA).

#### 3.1.2 Score de LEE

Le score de LEE est un index de prédiction du risque cardiovasculaire, permettant d'identifier des caractéristiques cliniques du patient qui sont associées à un haut risque de morbidité et de mortalité péri-opératoires. L'index de Lee est constitué de six facteurs de risque cliniques, prédicteurs indépendants du risque de complications péri-opératoires lors d'une chirurgie non cardiaque (tableau 3). Dans une étude récente, il s'avère être un facteur pronostique indépendant de morbidité et de mortalité à long terme après une chirurgie à risque majeur (115).

Tableau 3 : Évaluation du risque cardiovasculaire avant une chirurgie non cardiaque selon le score de LEE.

Factours cliniques	Points	
Armicidant de malialle coror	1	
Anneider (Desiffsanse car	-	
Annocedont de masulio cereb vessilativo serebral su accider	rrymcalare (accident et indémigue trimitoire)	*
Dishite multio-requires:	1	
insufficience resulte (cristomes		
Chrurge à hun ringe de co		
Index de Lee (total des points)	leuideme des complications cardipvacculaires majoures	
	145	
±	0.9%	
1	75	
2)	±3 11%	

# 3.1.3 Comorbidités respiratoires

Nous souhaitions également recueillir pour chaque patient la présence de comorbidités respiratoires, car elles ont un impact direct sur le critère de jugement principal, à savoir le développement de complications pulmonaires post-opératoires. Ainsi le recueil des comorbidités respiratoires a été réalisé en incluant les patients analysés dans 4 groupes :

- Aucune comorbidité respiratoire
- BPCO, définie par la présence de symptômes respiratoires chroniques (au moins un parmi toux, expectoration, dyspnée d'effort, infections respiratoires basses répétées

ou traînantes) et d'une obstruction bronchique permanente : trouble ventilatoire obstructif (défini par un rapport VEMS/CVF < 0,7), qui persiste après prise de bronchodilatateurs).

- Asthme, défini comme une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes caractérisée par la présence de symptômes respiratoires paroxystiques (dyspnée, sifflements, oppression thoracique et/ou toux) et d'une obstruction des voies aériennes d'importance variable.
- Autre : catégorie regroupant les autres comorbidités respiratoires significatives comme la bronchectasie, l'emphysème diffus, la fibrose pulmonaire, la transplantation pulmonaire, la ronchopathie, l'insuffisance respiratoire chronique nécessitant une oxygénothérapie à long terme, un syndrome d'apnée du sommeil.

#### 3.1.4 Autres comorbidités

Afin de compléter le recueil simplifié des grandes comorbidités présentées par les patients inclus dans l'étude, nous souhaitions également relever chez les patients inclus la présence d'une HTA, traitée ou non, équilibrée ou non; ainsi que celle d'un diabète, de type I ou II, insulino-dépendant ou non.

#### 3.2 Données concernant le statut COVID-19

#### 3.2.1 Statut vaccinal

Nous avons recueilli pour chaque patient le statut vaccinal anti-COVID : vacciné, non vacciné, ou statut vaccinal non connu.

Parmi les patients vaccinés, le schéma vaccinal était précisé : primo-vaccination seule, schéma complet avec rappel, non disponible.

## 3.2.2 Test COVID-19 préopératoire

Nous avons renseigné pour chaque patient inclus la date du test diagnostique COVID-19 préopératoire. Il s'agissait du test le plus proche de la chirurgie, ainsi dans le cas de figure où un test positif a entrainé un report de la chirurgie avec un second test réalisé négatif, la date renseignée est celle du test négatif.

Étaient également inclus les patients avec test diagnostique réalisé en préopératoire avec résultats non encore disponibles au moment de la chirurgie, et les patients sans test diagnostique préopératoire réalisé mais avec test prélevé au cours de l'intervention permettant de connaître le statut du patient dans les 48h post-opératoires.

Pour chaque patient était précisé le type de test utilisé : PCR ou Antigénique. Le résultat de ce test préopératoire, positif ou négatif, était renseigné.

## 3.2.3 Statut COVID-19 dans les 2 mois précédant la chirurgie

Pour chaque patient inclus, nous souhaitions renseigner s'il avait eu la COVID-19 dans les 2 mois précédent la chirurgie (prouvé par test antigénique ou PCR). Nous pouvions ainsi scinder la population étudiée en 2 groupes : les patients ayant eu une COVID-19 préopératoire, et le groupe dit « contrôle » n'ayant pas présenté de COVID-19 dans les 2 mois avant la chirurgie. Dans le groupe de patients ayant eu la COVID-19 dans les 2 mois précédant la chirurgie, la durée entre la maladie et la chirurgie était précisée, selon une répartition en 6 groupes : < 1 semaine ; 1 à 2 semaines ; 2 à 3 semaines ; 3 à 4 semaines ; 4 à 6 semaines ; ≥ 7 semaines. Pour établir cette durée, il fallait considérer la durée entre le premier jour des symptômes (ou la date du test positif chez le patient asymptomatique) et la date de la chirurgie.

#### 3.2.4 Symptômes de la COVID-19

Dans le sous-groupe de patients ayant eu la COVID-19 dans les 2 mois préopératoires, la symptomatologie présentée par le patient au moment de la contraction de la maladie était précisée, selon une répartition en 4 groupes de gravité croissante :

- Asymptomatique
- Paucisymptomatique sans signe respiratoire
- Signes respiratoires (toux, dyspnée, polypnée)
- Nécessité d'une hospitalisation
- Information non disponible

Les symptômes présentés par le patient le jour de la chirurgie étaient également précisés, selon une répartition en 4 groupes : asymptomatique, guéri, toujours symptomatique ou information non disponible.

## 3.3 Données opératoires

## 3.3.1 Données concernant la chirurgie

Les données renseignées concernant la chirurgie sont :

- La date de la chirurgie
- Le degré d'urgence de la chirurgie, réparti en 3 groupes : chirurgie réglée, chirurgie en urgence relative et chirurgie en urgence absolue.
- La discipline chirurgicale, en précisant s'il s'agit d'une chirurgie orthopédique, viscérale, gynécologique, urologique, thoracique, cardio-vasculaire, plastique, ORL, ou autre.
- Le type de chirurgie, en séparant 3 groupes distincts :

- O Chirurgie majeure, qui concerne la chirurgie intra ou rétropéritonéale par laparotomie (quelle que soit la durée) ou par laparoscopie (si durée > 2h); la chirurgie intra-thoracique; la chirurgie intra-crânienne; la chirurgie du rachis ou du bassin.
- Chirurgie intermédiaire, qui concerne certaines chirurgies orthopédiques,
   abdominales par laparoscopie de courte durée, gynécologique
- Chirurgie mineure, qui concerne la chirurgie sénologique, dentaire, ophtalmologique, orthopédique mineure, et autres interventions à risque peropératoire faible.
- L'indication chirurgicale, en précisant s'il s'agit d'une chirurgie oncologique, fonctionnelle, traumatologique, septique ou autre. S'il s'agissait d'une autre indication, celle-ci était précisée.
- La durée de la chirurgie, répartie en 5 groupes de durée croissante : < 30 minutes, 30-</li>
   60 minutes, 60-120 minutes, 120-240 minutes et ≥240 minutes.

#### 3.3.2 Données concernant l'anesthésie

Les données renseignées concernant l'anesthésie sont :

- Le type d'anesthésie : sous anesthésie générale +/- ALR, ou sous ALR seule. Pour rappel, les chirurgies sous sédation ou anesthésie locale étaient exclues de l'étude.
- Parmi les patients ayant eu une chirurgie sous anesthésie générale, le type de gestion des voies aériennes était précisé avec 4 groupes : intubation trachéale, dispositif supra-glottique (de type masque laryngé), maintien au masque, ou autre.
- Parmi les patients ayant eu une chirurgie sous anesthésie générale, la durée de ventilation mécanique répartie en 5 groupes de durée croissante : < 30 minutes, 30-60 minutes, 60-120 minutes, 120-240 minutes et ≥240 minutes.

 L'administration per-opératoire d'une corticothérapie par Dexaméthasone, à visée anti-émétique ou anti-inflammatoire, était également relevée.

# 3.4 Suivi des patients

Les données concernant le suivi des patients comprennent à la fois les éléments composant le critère de jugement principal composite, mais également d'autres données concernant les critères de jugement secondaires.

## 3.4.1 Morbidité respiratoire post-opératoire

Les données recueillies durant l'hospitalisation concernant les complications pulmonaires post-opératoires composent le critère de jugement principal, qui est donc composite. Elles sont au nombre de 4 :

- La survenue d'une pneumopathie, qu'elle soit bactérienne ou virale.
- La nécessité d'une ventilation non prévue, définie comme un sevrage postopératoire immédiat de la ventilation mécanique non possible, ou la nécessité d'introduire en post-opératoire une suppléance ventilatoire de type VNI et/ou OHD et/ou de le replacer sous ventilation mécanique. La durée nécessaire de ventilation supplémentaire était précisée, ainsi que son type (VNI, OHD ou ventilation invasive).
- La survenue d'une détresse respiratoire aiguë, définie par l'incapacité brutale du système respiratoire à assurer une hématose satisfaisante, et caractérisée par les signes cliniques comme la polypnée, la cyanose, et des signes de compensation avec la mise en jeu des muscles respiratoires accessoires (balancement thoraco-abdominal, tirage sus-claviculaire). Sa définition était clinique.
- La survenue d'une embolie pulmonaire dite symptomatique, c'est-à-dire ayant conduit à une démarche diagnostique et à un traitement.

## 3.4.2 Complications post-opératoires non respiratoires

Pami les données concernant le suivi postopératoire des complications non respiratoires ont été recensées :

- La survenue d'une infection non respiratoire. Parmi les patients concernés, il était demandé de préciser de quel type d'infection il s'agissait en les regroupant en 3 groupes : infection urinaire, infection du site opératoire, et infection autre, en précisant pour ce dernier groupe de quel type d'infection il s'agissait.
- La survenue d'un choc septique. Il s'agit d'un sous-ensemble du sepsis dont la mortalité est accrue de manière significative par des anomalies graves de la circulation et/ou du métabolisme cellulaire. Il comprend une hypotension persistante (définie par un besoin de vasopresseurs pour maintenir la pression artérielle moyenne ≥ 65 mmHg, et un niveau de lactate sérique > 18 mg/dL [2 mmol/L], malgré une réanimation volumique adéquate).
- La survenue d'une thrombose veineuse profonde (hors embolie pulmonaire), ayant conduit à un traitement, objectivée par une échographie-doppler.
- Un test positif COVID-19 réalisé en post-opératoire. Si tel était le cas, il était précisé s'il s'agissait d'une COVID-19 symptomatique ou d'un test diagnostique positif isolé.

## 3.4.3 Séjour hospitalier

La durée de séjour post-opératoire était recensée pour chaque patient inclus, en jours, en sachant que pour un séjour ambulatoire était indiqué « 1 jour », et que si le patient était toujours présent à J30 était indiqué « 30 jours ».

L'aggravation de l'état de santé des patients en post-opératoire était également recensée, en indiquant notamment si une admission non prévue en unité de soins critiques ou en réanimation avait été nécessaire. Si tel était le cas, la durée de ce séjour était précisée (en jours). La nécessité d'une réadmission à l'hôpital dans les 30 jours post-opératoires était également relevée.

#### 3.4.4 Statut vivant ou décédé

Le statut vivant ou décédé était relevé à deux reprises : une première fois à la sortie de l'hôpital, et également à J30 par contact téléphonique si le patient était sorti. Si le patient n'est pas joignable à 2 reprises, le statut vivant ou décédé retenu pour analyse est alors celui au temps « sortie d'hôpital ».

## 4. Analyses statistiques

Pour la réalisation des calculs statistiques, nous avons fait appel à la société indépendante Alstats®.

L'ensembles des variables qualitatives est décrit à l'aide des paramètres de positions et des paramètres de dispersions habituels, à savoir, moyenne, médiane quartiles, minimum et maximum, ainsi que l'écart-type et/ou la variance.

Les variables qualitatives sont quant à elles décrites par les effectifs de chacune des modalités, les pourcentages, ainsi que les pourcentages cumulés.

Le comparatif entre les groupes avec et sans COVID-19 préopératoire a été analysé à l'aide d'un test d'homogénéité du Chi2 lorsque les conditions d'application le permettaient. Le cas échéant, un test exact de Fisher a été utilisé afin de calculer la p-valeur associé au test de

comparaison des pourcentages. Les mêmes tests ont été utilisés pour les comparaisons en fonction de la morbidité respiratoire.

Le caractère Gaussien d'une variable quantitative a été évalué à l'aide du test de normalité de Shapiro-Wilk. La comparaison des mesures quantitatives entre les groupes, lorsque les conditions le permettaient, a été réalisé à l'aide du test t de Student, ou du test non-paramétrique de Mann-Whitney-Wilcoxon le cas contraire.

Afin de prendre en compte les éventuels facteurs de confusion, comme le score de Lee, les comorbidités le degré d'urgence de l'opération, modèle de ou un régression logistique multivarié a été utilisé en incluant le délai COVID-19 - chirurgie et la covariable d'intérêt ; la p-valeur associée au facteur de confusion a été calculée dans chaque cas. Le risque de première espèce est fixé à 5%. L'ensemble des analyses a été réalisé à l'aide du logiciel R dans sa version la plus récente, muni de toutes les librairies additionnelles nécessaires pour l'analyse des données.

# III. RESULTATS

#### 1. Effectifs

Entre le 12 mars et le 07 avril 2022, 344 patients ayant eu une chirurgie au CHU Hautepierre de Strasbourg ont été inclus dans l'étude. 23 patients ont été exclus car ils ne remplissaient pas les critères d'inclusion (7 d'entre eux avaient une chirurgie sous sédation seule et non sous AG et/ou ALR, et 16 n'ont pas donné leur non-opposition à l'étude après information). 9 patients ont été exclus en raison d'une intervention non éligible. Ainsi au total 312 ont été analysés dans notre étude.

Sur l'ensemble des 312 patients analysés, 66 patients soit 21,1 % ont une COVID-19 dans les 2 mois précédent la chirurgie, prouvée par un test (PCR ou antigénique) positif, et 246 patients n'ont pas eu de COVID-19 dans les 2 mois précédent la chirurgie. Le diagramme de flux est joint ci-dessous.

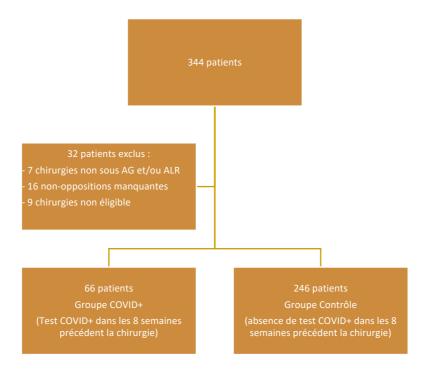


Figure 4 : Flow-chart de l'étude de cohorte strasbourgeoise DROMIS-22

## 2. Caractéristiques des patients

Les grandes caractéristiques des patients sont représentées dans le tableau ci-dessous.

	Tous les patients (N=312)	Patients <u>avec</u> COVID- 19 dans les 8 semaines précédant la chirurgie (N=66)	Patients sans COVID-19 dans les 8 semaines précédant la chirurgie (N=246)	p-valeur (IC 95%)
Âge (années)				< 0,01
18-29	32 (10,26%)	8 (12,12%)	24 (9,76%)	
30-49	96 (30,77%)	32 (48,48%)	64 (26,02%)	
50-69	133 (42,63%)	21 (31,82%)	112 (45,53%)	
70-79	48 (15,38%)	5 (7,58%)	43 (17,48%)	
≥ 80	3 (0,96%)	0 (0%)	3 (1,22%)	
Sexe				0,412
Homme	132 (42,31%)	25 (37,88%)	107 (43,50%)	
Femme	180 (57,69%)	41 (62,12%)	139 (56,50%)	
Classe ASA				NA
1-2	312 (100%)	66 (100%)	246 (100%)	
3-5	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Score de Lee				0,5181
1	235 (75.3%)	52 (78,78%)	183 (74,39%)	
2	67 (21,5%)	11 (16,66%)	56 (22,76%)	
≥ 3	10 (3,2%)	3 (4,54%)	7 (2,84%)	
Comorbidités respiratoires				
ВРСО	7 (2,24%)	2 (3,03%)	5 (2,03%)	0,642
Asthme	20 (6,41%)	2 (3,03%)	18 (7,32%)	0,267
Autre <sup>£</sup>	36 (11,54%)	4 (6,06%)	32 (13,01%)	0,117
Hypertension	95 (30,45%)	9 (13,64%)	86 (34,96%)	< 0,01
Diabète	29 (9,29%)	3 (4,55%)	26 (10,57%)	0,135

<sup>&</sup>lt;sup>£</sup> les autres comorbidités respiratoires significatives comme la bronchectasie, l'emphysème diffus, la fibrose pulmonaire, la transplantation pulmonaire, la ronchopathie, l'insuffisance respiratoire chronique nécessitant une oxygénothérapie à long terme, un syndrome d'apnée du sommeil

NA: non applicable

Tableau 4 : Caractéristiques principales des patients inclus dans l'étude de cohorte strasbourgeoise DROMIS-22

Nous n'avons pas constaté de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la classe ASA, le score de Lee, les comorbidités respiratoires ou le diabète. A noter, dans notre cohorte aucun patient n'était côté dans les classes ASA 3 à 5.

En revanche, une différence significative est relevée concernant l'âge des patients : on constate en effet que le groupe de patients avec COVID-19 préopératoire est plus jeune, avec une majorité d'individus entre 30 et 49 ans (32 patients soit 48,48%). Nous observons également une différence significative concernant l'antécédant d'hypertension artérielle,

avec une proportion plus élevée de patients hypertendus (86 soit 34,96%) dans le groupe sans COVID-19 préopératoire.

## 3. Données relatives à la COVID-19

	Tous les patients (N=312)	Patients <u>avec</u> COVID-19 dans les 8 semaines précédant la chirurgie (N=66)	Patients <u>sans</u> COVID-19 dans les 8 semaines précédant la chirurgie (N=246)	p-valeur (IC 95%)
Vaccination anti COVID-19				< 0,01
Vaccination réalisée	296 (94,87%)	56 (84,85%)	240 (97,56%)	
Vaccination non réalisée	16 (5,13%)	10 (15,15%)	6 (2,43%)	
Schéma vaccinal				0,25
<ul> <li>Primo-vaccination seule</li> </ul>	53 (17,9%)	13 (23,21%)	40 (16,66%)	
<ul> <li>Schéma complet</li> </ul>	243 (82,1%)	43 (76,78%)	200 (83,33%)	
Type de test utilisé				1
Antigénique	2 (0,6%)	0 (0%)	2 (0,82%)	
PCR	309 (99,4%)	66 (100%)	243 (99,18%)	
COVID-19 dans les 8 dernières semaines				
Délai avant la chirurgie	NA		NA	
<1 semaine		2 (3%)		
1-2 semaines		3 (4,5%)		
2-3 semaines		4 (6,1%)		
3-4 semaines		5 (7.6%)		
4-6 semaines		9 (13,6%)		
6-8 semaines		43 (65,2%)		
Symptômes au diagnotic	NA		NA	
Non disponible		12 (18,2%)		
Asymptomatique		12 (18,2%)		
Paucisymptomatique		24 (36,4%)		
Signes respiratoires		18 (27,3%)		
Symptômes à la chirurgie	NA		NA	
Asymptomatique ou guéri		65 (100%)		
Toujours symptomatique		0 (0%)		

Tableau 5 : Caractéristiques des patients liées à la COVID-19

NA = Non Applicable

Une grande majorité des patients de notre cohorte est vaccinée contre la COVID-19 (94,87 %). On constate tout de même une différence statistiquement significative entre les groupes, avec une proportion moindre de patients vaccinés dans le groupe avec COVID-19 préopératoire où ils représentent 84,85 % des effectifs, contre 97,56 % dans le groupe sans COVID-19 préopératoire.

Concernant le schéma vaccinal : cette information était non disponible pour 26 patients de notre cohorte. Concernant les autres, il s'agit d'une primo-vaccination seule pour 53 patients soit 17,9 % de notre population totale, et d'un schéma vaccinal complet avec rappel effectué pour 243 patients soit 82,1 %. Si l'on compare entre les groupes avec et sans COVID-19 préopératoire, on constate que cette proportion est comparable, avec une p-valeur de 0,25 (IC 95%).

Concernant le type de test diagnostique utilisé, il s'agissait très largement d'un test de type PCR (99,4%). Les deux seuls patients avec un dépistage préopératoire de COVID-19 effectué par un test de type antigénique était dans le groupe témoin. Cette donnée était indisponible pour un seul patient de notre cohorte.

Au moment du diagnostic, parmi les patients ayant contracté la COVID-19 dans les 8 semaines précédant la chirurgie, 18,2% des patients étaient asymptomatiques, 36,4% paucisymptomatiques, et 27,3% soit 18 patients présentaient des signes respiratoires (comme une toux ou une dyspnée). En revanche, aucun n'a nécessité une hospitalisation en raison de cette infection au SARS-CoV-2. Au moment de la chirurgie, l'ensemble de ces patients était guéri et ne présentait pas de symptôme en lien avec la COVID-19.

Parmi les patients ayant eu la COVID-19 dans les 8 semaines avant la chirurgie, le délai entre cette infection au SARS-CoV-2 et la chirurgie varie, mais nous pouvons constater qu'une majorité a eu un test positif entre 6 et 8 semaines avant l'intervention (43 patients soit 65,2%). Ce délai entre COVID-19 et chirurgie est également représenté de manière plus visuelle dans le diagramme en barres (figure 5) ci-dessous.

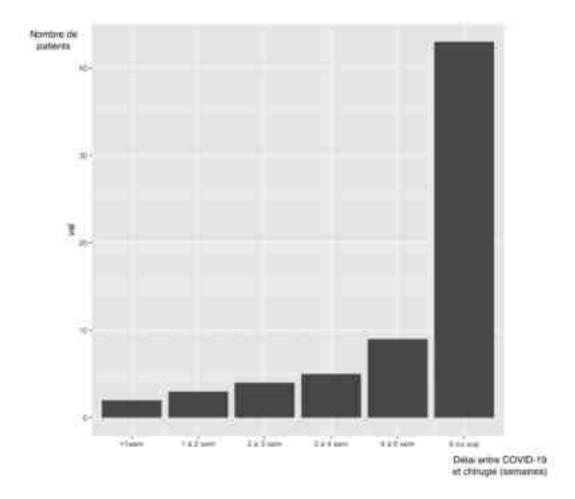


Figure 5 : diagramme en barre représentant le nombre de patients en fonction du délai entre infection COVID-19 et chirurgie, dans le groupe avec COVID-19 préopératoire (N=66)

# 4. Données relatives à l'intervention chirurgicale

Les données relatives à l'intervention chirurgicale sont consignées dans le tableau 6 ci-après.

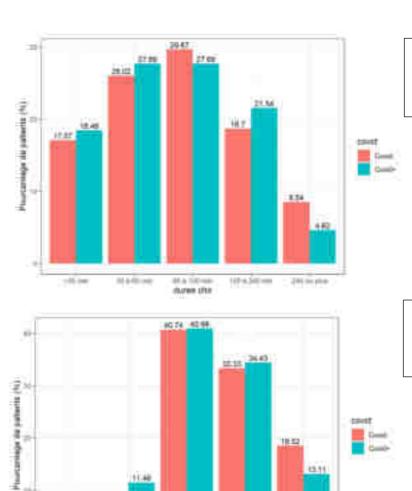
Nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative concernant les données relatives à la chirurgie (son type, son degré d'urgence, sa durée).

	Tous les patients (N=312)	Patients <u>avec</u> COVID-19 dans les 8 semaines précédant la chirurgie (N=66)	Patients <u>sans</u> COVID-19 dans les 8 semaines précédant la chirurgie (N=246)	p-valeur (IC 95%)
Type de chirurgie				0,625
Majeure	91 (29,26%)	16 (24,62%)	75 (30,49%)	
Intermédiaire	165 (53,05%)	36 (55,38%)	129 (52,44%)	
Mineure	55 (17,68%)	13 (20%)	42 (17,07%)	
Degré d'urgence chirurgical				0,469
Programmée	300 (96,46%)	64 (98,46%)	236 (95,93%)	
Urgence relative	11 (3,54%)	1 (1,54%)	10 (4,07%)	
Type d'anesthésie				0,165
Anesthésie générale	277 (89,07%)	61 (93,85%)	216 (87,80%)	
Anesthésie Loco-Régionale seule	34 (10,93%)	4 (6,15%)	30 (12,20%)	
Durée de la chirurgie				0,841
< 30 min	54 (17,36%)	12 (18,46%)	42 (17,07%)	
30-60 min	82 (26.37%)	18 (27,69%)	64 (26,02%)	
60-120 min	91 (29,26%)	18 (27,69%)	73 (29,67%)	
120-240 min	60 (19,29%)	14 (21,54%)	46 (18,70%)	
>240 min	24 (7,72%)	3 (4,62%)	21 (8,54%)	
Durée de ventilation mécanique				0,6
< 30 min	2 (0,72%)	0 (0%)	2 (0,93%)	
30-60 min	21 (7,58%)	7 (11,48%)	14 (6,48%)	
60-120 min	113 (40,79%)	25 (40,98%)	88 (40,74%)	
120-240 min	93 (33,57%)	21 (34,43%)	72 (33,33%)	
>240 min	48 (17,33%)	8 (13,11%)	40 (18,52%)	
Gestion des voies aériennes sous AG				0,045
Intubation oro-trachéale	238 (85,92%)	47 (77,05%)	191 (88,43%)	
Dispositif supra-glottique	38 (13,72%)	14 (22,95%)	24 (11,11%)	
Maintien au masque	1 (0,36%)	0 (0%)	1 (0,46%)	
Administration de corticoïdes				0,682
oui	268 (86,17%)	55 (84,62%)	213 (86,59%)	
non	43 (13,83%)	10 (15,38%)	33 (13,41%)	

Tableau 6 : Données des patients relatives à l'intervention chirurgical, selon chaque groupe

Concernant les données en lien avec l'anesthésie, aucune différence significative concernant le type d'anesthésie, la durée de ventilation mécanique ou l'administration de corticoïdes. En revanche pour la gestion des voies aériennes chez les patients opérés sous anesthésie générale, nous retrouvons une différence significative avec une p-valeur de 0,045 : il y avait une proportion statistiquement plus élevée de patients ayant une intervention sous ALR seule dans le groupe de patients ayant eu une COVID-19 dans les 8 semaines avant la chirurgie.

Dans les diagrammes représentés dans les figures 6 et 7 ci-dessous, nous avons représenté respectivement la durée de la chirurgie et la durée de ventilation mécanique dans chacun des groupes. La comparabilité des groupes sur ces figures y apparait évidente.



107-6-2400-000

2014/01/05

Figure 6 : Diagramme en barres représentant le pourcentage de patients dans chaque catégorie de durée de chirurgie (en minutes)

Figure 7 : Diagramme en barres représentant le pourcentage de patients dans chaque catégorie de durée de ventilation mécanique (en minutes)

D'autres données ont également été recueillies, comme le type de chirurgie : il s'agissait pour 148 patients (47,6 %) d'une chirurgie orthopédique, pour 54 patients (17,4 %) d'une chirurgie viscérale, pour 52 patients (16,7 %) d'une chirurgie ORL, et pour 32 patients (10,3 %) d'une chirurgie gynécologique. Il y avait un patient de chirurgie thoracique et également un patient de chirurgie urologique (0,3 % chacun). Aucune chirurgie cardiovasculaire n'a été incluse. L'indication chirurgicale était également indiquée, avec une large majorité de chirurgie fonctionnelle (215 patients soit 69,1 %). Pour le reste il s'agissait d'une chirurgie carcinologique pour 50 patients (16,1 %), traumatologique pour 7 patients (2,2 %), et septique pour un seul patient (0,3 %). Les 38 patients restants (12,2 %) avaient une autre indication.

#### 5. Analyse statistique, évaluation des critères de jugement

Tableau 7. Résultats concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires

	Patients <u>sans</u> COVID-19 préopératoire (N=246)	Patients <u>avec</u> COVID-19 préopératoire (N=66)	p-valeur (IC 95%)
Critère de jugement principal			
Pneumonie, <i>n (%)</i>	2 (0,81%)	0 (0%)	1
Détresse respiratoire, n (%)	1 (0,41%)	1 (1,52%)	0,379
Embolie pulmonaire, n (%)	5 (2,03%)	1 (1,52%)	1
Ventilation non prevue, n (%)	4 (1,63%)	1 (1,52%)	1
Morbidité respiratoire, n (%)	9 (3,66%)	2 (3,03%)	1
Critères de jugement secondaires			
Mortalité à 30 jours, <i>n (%)</i>	1 (%)	0 (0%)	1
Infection non respiratoire, n (%)	18 (7,32%)	6 (9,09%)	0.631
Choc septique, n (%)	3 (1,22%)	0 (0%)	1
TVP, n (%)	1 (0,41%)	0 (0%)	1
Admissions USC/Réa, n (%)	8 (3,25%)	1 (1,52%)	0,69
Readmissions, n (%)	14 (5,69%)	1 (1,52%)	0.208
Durée de séjour à l'hôpital, jours	4,19 [1-30]	3,21 [1-30]	0.1058
Durée de séjour en soins critiques, jours	8,38 [2-18]	4	0,6961

Comme le montre le tableau ci-dessus, aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée concernant le critère de jugement principal, qui est un critère composite de morbidité respiratoire, avec une p-valeur de 1 (IC 95%). Si l'on prend un à un les différents événements le composant (pneumonie, détresse respiratoire, embolie pulmonaire et ventilation non prévue), aucune différence n'est mise en évidence sur chacun d'entre eux non plus. Une infection COVID-19 dans les 8 semaines précédant une chirurgie n'est donc pas associée dans notre étude aux complications pulmonaires post-opératoires. En effet dans le groupe de patients avec COVID-19 préopératoire, seuls 2 patients ont présenté des complications pulmonaires dans les 30 jours après la chirurgie : l'un d'entre eux a présenté une détresse respiratoire post-opératoire et a dû avoir recours à une ventilation non prévue (il s'agissait d'une VNI durant les 3 jours suivant la chirurgie), le second lui a eu une embolie

pulmonaire dans les suites de l'intervention. A noter également, dans le groupe sans COVID-19, un patient a cumulé 3 types de complications pulmonaires : une pneumonie, une détresse respiratoire aiguë et une ventilation non prévue (il s'agissait d'une prolongation de la ventilation mécanique de 4 jours).

Concernant les critères de jugement secondaires, il n'est pas non plus retrouvée d'association statistique significative entre une COVID-19 préopératoire et la mortalité à 30 jours, ni avec une infection non respiratoire, un choc septique, une thrombose veineuse profonde (hors embolie pulmonaire), une admission en USC ou en réanimation, ou encore une réadmission à l'hôpital. Pas d'association non plus avec la durée de séjour à l'hôpital ou en soins critiques.

Dans le tableau 8 ci-dessous, nous analysons désormais la survenue de notre critère de jugement principal de morbidité respiratoire en fonction du délai entre la survenue de la COVID-19 préopératoire et la chirurgie. La p-valeur associée au test d'indépendance de ces variables est de 1, il n'y a donc pas d'association statistique dans notre cohorte entre infection au SARS-CoV-2 et morbidité respiratoire, même en cas de COVID-19 dans les dernières semaines précédant la chirurgie. Les deux seuls patients du groupe avec infection au SARS-CoV-2 ayant eu une ou plusieurs complications pulmonaires post-opératoires avaient contracté cette COVID-19 six semaines avant l'intervention chirurgicale.

Tableau 8. Résultats concernant le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires

Délai entre COVID-19 et chirurgie	Patients COVID+ sans morbidité respiratoire (N=64)	Patients COVID+ avec morbidité respiratoire (N=2)	p-valeur (IC 95%)
< 1 semaine, <i>n (%)</i>	2 (3,12%)	0 (0%)	1
1 à 2 semaines, <i>n (%)</i>	3 (4,69%)	0 (0%)	1
2 à 3 semaines, <i>n (%)</i>	4 (6,25%)	0 (0%)	1
3 à 4 semaines, <i>n (%)</i>	5 (7,81%)	0 (0%)	1
4 à 6 semaines, <i>n (%)</i>	9 (14,06%)	0 (0%)	1
6 semaines ou plus, n (%)	41 (64,06%)	2 (100%)	1

#### 6. Facteurs associés avec la comorbidité respiratoire, analyses multivariées

Nous avons utilisé un modèle multivarié de régression logistique afin d'ajuster le lien entre le délai entre COVID19 et chirurgie et notre critère de jugement principal de morbidité respiratoire. Ainsi nous voulions étudier l'impact de différentes co-variables sur la morbidité respiratoire.

## 6.1 Ajustements non réalisables

L'ajustement sur la variable classe ASA n'est pas réalisable car l'ensemble des patients ici considérés présentent la même classe ASA 1-2. Impossible alors d'estimer une différence, et d'en évaluer la significativité.

L'ajustement sur la variable « recours à une ventilation mécanique » n'est pas réalisable car le nombre d'événements est trop faible. Impossible alors d'estimer une différence, et d'en évaluer la significativité.

## 6.2 Ajustements non significatifs

Pour l'ajustement sur le score de Lee, la p-valeur est estimée à 0,5930, ce qui ne permet pas de mettre en avant un lien avec la morbidité respiratoire étudiée, ni un effet de confusion sur le délai entre COVID-19 et chirurgie. Les effectifs de la variable étudiée sont trop faibles, l'événement reste trop rare pour mettre en avant un effet significativement non nul. Il en est de même pour les comorbidités respiratoires, le degré d'urgence de la chirurgie, le type de chirurgie, avec pour toutes ces variables une p-valeur estimée à plus de 0,99.

## 6.3 Analyses de sous-groupes

Tableau 9. Critère de jugement principal selon le type de chirurgie et d'anesthésie

	Patients sans morbidité respiratoire	Patients avec morbidité respiratoire	p-valeur (IC 95%)
Type de chirurgie			0,025
Majeure, n (%)	83 (60,14%)	8 (100%)	
Mineure, n (%)	55 (39,86%)	0 (0%)	
Type d'anesthésie			0,617
AG +/- ALR, n (%)	266 (88,17%)	11 (100%)	
ALR seule, <i>n (%)</i>	34 (11,33%)	0 (0%)	

Dans notre cohorte, une chirurgie dite majeure est associée à un surrisque de développer des complications pulmonaires post-opératoires, avec une p-valeur de 0,025, en comparaison à une chirurgie considérée comme mineure.

En revanche, pas d'association statistiquement significative entre le type d'anesthésie et la morbidité respiratoire post-opératoire.

Nous voulions étudier dans le sous-groupe de patient « COVID-19 préopératoire » l'effet d'une infection asymptomatique ou paucisymptomatique versus symptomatique. Cependant les effectifs de la variable étudiée sont trop faibles (2 événements dans le sous-groupe seulement), l'événement reste trop rare pour mettre en avant un effet significativement non nul ou ajuster un modèle de régression logistique.

Pour la même raison, nous n'avons pas pu analyser l'effet de l'utilisation ou non de corticoïdes en per-opératoire dans le sous-groupe de patients avec COVID-19 préopératoire.

Il n'était pas non plus possible d'analyser l'effet d'une chirurgie programmée en comparaison à une chirurgie urgente : le test statistique associé n'est pas réalisable en raison du manque d'effectifs.

# IV. DISCUSSION

Dans notre étude de cohorte, une COVID-19 préopératoire n'a pas de lien statistique avec la morbidité respiratoire post-opératoire, en comparaison à un groupe sans COVID-19 préopératoire. Toutefois, notre étude présente des limites, la principale étant un manque de puissance. En effet, malgré un screening de 344 patients, le nombre de patients avec infection au SARS-CoV-2 dans les 8 semaines précédant la chirurgie reste limité (66 patients soit 21% du nombre total inclus), et la prévalence des complications pulmonaires post-opératoires est également faible. Dans la littérature, le taux de complications pulmonaires en population générale varie entre 2 et 3 % selon la proportion de chirurgie majeure ou en urgence (108), et dans notre cohorte le taux était de 3,66 % dans le groupe sans COVID-19, et de 3,03 % dans le groupe avec. Ainsi, avec une faible proportion de complications pulmonaires post-opératoires associée à un faible nombre de patients COVID-19, établir un lien statistique significatif s'avère compromis.

Ce manque de puissance nous a empêché d'effectuer toutes les analyses de sensibilité initialement prévues. Nous n'avons pas pu étudier l'effet du recours à une ventilation mécanique, de la symptomatologie présentée au moment de l'infection à la COVID-19, du type d'anesthésie ou encore l'influence d'une chirurgie programmée versus en urgence. En revanche nous avons pu établir un lien statistique significatif entre le fait d'avoir recours à une chirurgie majeure et la morbidité respiratoire post-opératoire, ce qui concorde avec les données de la littérature.

L'analyse de sensibilité sur l'utilisation per-opératoire de corticoïdes n'a également pas pu être réalisée. Celle-ci aurait pu être intéressante, car la dexaméthasone, par voie orale ou IV, est le traitement de première intention des patients hospitalisés et atteints de COVID-19 sous oxygénothérapie. Elle représente à l'heure actuelle, le seul médicament curatif ayant démontré un bénéfice en termes de réduction de la mortalité chez les patients hospitalisés pour COVID-19 et oxygéno-requérants. Cette corticothérapie systémique n'est en revanche pas recommandée chez les patients non oxygéno-requérants et atteints de COVID-19, les données disponibles n'ayant pas démontré de bénéfice dans cette situation clinique. Aucun autre traitement spécifique immunomodulateur ou antiviral n'est pour l'instant recommandé en dehors d'essais cliniques (116). La supériorité de l'ajout de la dexaméthasone aux soins standards par rapport aux soins standards seuls sur la réduction de la mortalité toute cause à J28 chez des patients COVID-19 hospitalisés ayant besoin d'une oxygénothérapie a été démontrée dans une étude académique anglaise nommée RECOVERY (117). Celle-ci retrouvait notamment une réduction relative du risque de décès de 17 %. En outre des données issues de la méta-analyse de l'OMS confortent l'intérêt de la corticothérapie systématique en particulier la dexaméthasone chez les patients atteints de forme critique de COVID-19 en termes de réduction de la mortalité (118).

Dans notre étude la corticothérapie par dexaméthasone est utilisée dans un tout autre contexte car elle est administrée en per-opératoire pour ses propriétés antiémétiques et anti-inflammatoires. Cependant il aurait été intéressant de voir si son utilisation peut avoir une conséquence sur le taux de complications pulmonaires chez les patients avec infection COVID-19 récente avant chirurgie, et cela pourrait être l'objet de travaux futurs.

Dans notre cohorte, le délai entre l'infection au SARS-CoV-2 et la chirurgie n'a pas d'influence sur notre critère de jugement principal de morbidité respiratoire. Ainsi les patients ne

développaient pas plus de complications pulmonaires même lorsque la COVID-19 était contractée dans les dernières semaines précédant la chirurgie. En effet, les deux seuls patients du groupe COVID-19 positive ayant eu des complications pulmonaires avaient contracté cette infection 6 semaines avant la chirurgie, et aucun des patients ayant eu une COVID-19 moins de 6 semaines avant la chirurgie n'a présenté de complication pulmonaire. Toutefois si l'on se penche sur les effectifs de notre cohorte dans ce groupe de patient avec infection préopératoire au SARS-CoV-2, on constate que peu de patients avec une infection récente (de moins de 6 semaines) étaient inclus (23 patients soit 35,9 %). En revanche une majorité des patients de ce groupe COVID positif avaient contracté l'infection 6 semaines ou plus avant la chirurgie (41 patients soit 64,06%). Ces chiffres font sens car dans notre étude, la majorité des chirurgies étaient programmées (98,5 % dans le groupe COVID positif), donc en dehors d'un contexte urgent les patients ayant eu un test COVID-19 positif en préopératoire ont vu en majorité leur intervention repoussée de 6 semaines, conformément aux recommandations de la SFAR. Toutefois cela crée à nouveau un manque de puissance statistique, et si un lien existe bel et bien nous n'avons pas pu le mettre en évidence dans notre cohorte.

Malgré ce manque de puissance, notre étude conserve des forces comme la pertinence de son sujet, un protocole bien mené, et son impact potentiel sur les futurs reports chirurgicaux. Ainsi, les résultats obtenus dans notre population peuvent participer à remettre en question les recommandations actuelles sur le délai de sécurité à prévoir entre une infection par le SARS-CoV-2 et une intervention chirurgicale en cas de chirurgie programmée.

En effet, nos résultats diffèrent de ceux existant dans la littérature à ce jour, et notamment de ceux de la cohorte COVIDSurg (108), que nous avons déjà détaillée plus tôt. Pour rappel, la

morbidité respiratoire chez les patients atteints de COVID-19 préopératoire était de 3,4 à 3,9 fois plus élevée que chez les patients non COVID-19 dans cette cohorte réalisée en Octobre 2020. D'autres études viennent appuyer ces données, notamment deux séries américaines également réalisées pendant les premières vagues épidémiques. La première portant sur près de 5500 patients suivis entre mars 2020 et mai 2021 (119), confirme que les patients opérés précocement après une COVID-19 sont plus à risque de complications respiratoires et non respiratoires postopératoires. Cette série rapporte un surrisque majeur en cas de chirurgie dans les 4 premières semaines suivant la COVID-19, et un surrisque mineur, essentiellement marqué par le risque de pneumonie post-opératoire, chez les patients opérés de 4 à 8 semaines après la COVID-19. Il n'existait plus de surrisque de complication après plus de 8 semaines de report. La seconde portant sur 778 patients suivis entre mars et juin 2020 (120) rapporte que la survenue d'une détresse respiratoire aiguë postopératoire chez les patients avec une PCR SARS-CoV-2 positive était plus fréquente chez les patients symptomatiques (26 % des patients) que chez les patients asymptomatiques (9 %), et retrouve un risque d'insuffisance respiratoire postopératoire 2,8 fois plus élevé chez les patients atteints de COVID-19 au cours des quatre dernières semaines avant la chirurgie.

D'une part, cette différence de résultat peut s'expliquer par le taux élevé d'immunisation dans notre cohorte, lié à une large couverture vaccinale de la population étudiée. Dans la littérature, la vaccination confère une protection contre les formes graves de la maladie, y compris avec le variant Omicron, surtout en cas de schéma vaccinal complet avec rappel car cette immunité a tendance à décliner dans le temps (121). Dans notre cohorte le taux de vaccination global était de 94,8 %, dont 82,1 % de schéma complet avec rappel, confirmant un taux d'immunisation élevé dans notre population. Une différence significative a toutefois été

mise en évidence concernant ce taux de vaccination entre les groupes, avec une proportion moindre (84,85 %) chez les patients avec COVID-19 préopératoire. Les patients non vaccinés étant plus à risque de contracter une infection au SARS-CoV-2, cette différence statistique entre les groupes s'avérait prévisible. Elle aurait pu majorer la proportion de complications pulmonaires chez ces patients mais ce ne fut pas le cas dans notre cohorte.

D'autre part, cette différence de résultat peut également résulter de la forte prévalence du variant Omicron au moment de l'étude. Comme nous l'avons déjà suggéré en introduction, la virulence moindre de ce variant est déjà prouvée dans la littérature, avec un taux d'admission en réanimation divisé par 4, un taux de mortalité divisé par 5, et une durée moyenne d'hospitalisation divisée par 2 (113). Une autre étude nord-américaine rapporte des données similaires en comparant le devenir de plus de 14000 patients primo-infectés entre le 15/12/21 et le 24/12/21, période pendant laquelle le variant Omicron était émergent, à celui de plus de 560000 patients primo-infectés entre le 01/09/21 et le 15/12/21, période pendant laquelle le variant Delta était prédominant (122). Après ajustement, les passages aux urgences, les hospitalisations, les admissions en réanimation, et le recours à la ventilation mécanique sont tous significativement diminués durant la période « Omicron émergent » comparée à la période « Delta majoritaire ».

Les recommandations actuelles suggèrent de reporter les interventions chirurgicales de six semaines révolues, après prise en compte de la balance bénéfice-risque. Cette stratégie devrait probablement être rediscutée dans la lumière de nos résultats. En effet elles ont été émises sur la base d'études rapportant une morbi-mortalité postopératoire après une infection préopératoire par le SARS-CoV-2 supérieure à celle associée au retard du traitement

chirurgical du cancer. Cependant, si pour une chirurgie mineure le report de l'intervention peut n'engendrer qu'un faible risque de complications, le devenir peut être profondément affecté pour les patients nécessitant une intervention chirurgicale majeure, en particulier dans un contexte carcinologique, comme nous l'avons déjà détaillé précédemment (114).

En dehors du manque de puissance, notre étude présente également d'autres limites. Premièrement, l'évaluation du COVID-19 dans les huit semaines précédant la chirurgie était basée sur les paroles des patients. Ainsi, plusieurs patients ont pu être classés à tort comme n'ayant pas de COVID-19 préopératoire en raison d'oublis ou de fausses déclarations par peur de ne pas être opérés, ou de patients asymptomatiques qui ne savaient pas qu'ils étaient infectés par le SARS-CoV-2.

Deuxièmement, en raison de la conception de l'étude, nous ne pouvons pas affirmer avec certitude que toutes les infections préopératoires par le SARS-CoV-2 étaient dues au variant Omicron. Néanmoins, dans les 8 semaines précédant le début des inclusions, Omicron représentait 97,3 % des variants du SARS-CoV-2 circulant en France. Ce taux grimpa jusqu'à plus de 99,5 % durant la période d'inclusion de la cohorte strasbourgeoise (123).

Troisièmement, dans notre étude le taux d'immunisation réel, c'est-à-dire incluant à la fois les patients vaccinés et ceux qui avaient été infectés au cours des mois précédents, n'a pas été collecté. Cependant, une grande majorité des patients avaient reçu au moins une dose de vaccin COVID-19 au moment de la chirurgie. En ajoutant que certains des patients non vaccinés peuvent avoir été infectés plus de deux mois avant la chirurgie, on pourrait conclure que notre cohorte était massivement immunisée contre le SARS-CoV-2.

Quatrièmement, si l'on se penche sur les caractéristiques des patients selon les groupes, ceux avec COVID-19 étaient significativement plus jeunes que dans le groupe sans infection

préopératoire. Or comme nous l'avons décrit en introduction, l'âge élevé est un facteur de risque de développer des CPP(1), ce qui constitue un biais dans notre étude. Il en est de même pour l'antécédent d'HTA, significativement plus présent dans le groupe sans infection préopératoire, alors que l'HTA en elle-même constitue un facteur de risque de développer des complications pulmonaires.

Enfin, notre étude porte ici sur la population strasbourgeoise du CHU de Hautepierre et tous les types de chirurgie n'étaient pas représentés. En effet aucune chirurgie cardiovasculaire n'était incluse, et un seul patient a eu une chirurgie thoracique. Or ce sont des chirurgies très pourvoyeuses de complications pulmonaires. En chirurgie cardiaque par exemple, l'étude de cohorte de large ampleur VENICE de 2022 retrouvait un taux de CPP de l'ordre de 55 % (124). On peut donc s'interroger sur la représentativité de cette cohorte et la validité externe de nos résultats. Cependant, plusieurs critères contribuent à montrer que ces résultats peuvent être extrapolés à une large population chirurgicale. En effet, l'incidence de la morbidité respiratoire postopératoire observée chez nos patients sans COVID-19 préopératoire (3,6 %) était proche de celle rapportée par le COVIDSurg Collaborative (2,7%). De même, l'incidence de la pneumonie postopératoire dans notre cohorte était conforme à celle de grands ensembles de données pré-COVID (125).

En conclusion, à l'ère du variant Omicron, une COVID-19 préopératoire au cours des huit semaines précédant la chirurgie n'était pas associée à une augmentation de l'incidence de la morbidité respiratoire postopératoire dans une population chirurgicale générale de patients largement immunisés contre le COVID-19. Ces résultats, confrontés à ceux d'investigations futures, peuvent contribuer à mettre à jour la discussion sur le meilleur délai de report chirurgical en cas de COVID-19 préopératoire.

# V. CONCLUSION

Le SARS-CoV-2 a été responsable d'une pandémie mondiale en l'espace de quelques mois, dont les conséquences sanitaires et économiques sont encore majeures. Les différentes vagues épidémiques ont nécessité la déprogrammation chirurgicale et interventionnelle de nombreux patients, afin de mobiliser les ressources humaines et matérielles de l'hôpital pour la prise en charge des patients atteints de la COVID-19. En outre, le dépistage préopératoire de la COVID-19 s'est désormais généralisé, et aujourd'hui encore de nombreux reports chirurgicaux sont réalisés du fait d'une infection à SARS-CoV-2, allongeant ainsi la file active de patients en attente d'être opérés dans toutes les régions de France. Or, le report d'une intervention est potentiellement source de sur-morbidité, voire de surmortalité.

La Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR) a émis en 2020 un avis d'expert suggérant que « dans l'idéal, une chirurgie programmée soit reportée d'au moins 6 semaines révolues chez un patient ayant une PCR SARS-CoV-2 préopératoire positive, après prise en compte de la balance bénéfice-risque individuelle ».

Cette recommandation est issue de données collectées pendant les premières vagues. Cependant l'épidémie de COVID-19 a beaucoup évolué depuis ses débuts, notamment du fait d'une large couverture vaccinale de la population française et de l'émergence de nouveaux variants comme Omicron, majoritaire à l'époque de notre étude, et responsable de formes moins sévères de la maladie. Dans ce contexte, il apparait alors nécessaire d'étudier à nouveau les conséquences d'une infection au SARS-CoV-2 avant chirurgie en termes de morbidité postopératoire, notamment respiratoire.

L'étude DROMIS 22 est une étude de cohorte nationale multicentrique descriptive et prospective, qui s'intéresse à l'incidence de la morbidité respiratoire postopératoire en fonction de la survenue ou non d'une COVID-19 dans les deux mois préopératoires, et du délai

entre cette COVID-19 et la chirurgie. Notre travail porte sur la cohorte strasbourgeoise de cette étude, population avec une large couverture vaccinale, et a inclus 316 patients opérés en mars et avril 2022, période à laquelle le variant Omicron était très largement majoritaire. Toutes les indications opératoires, urgentes comme programmées, sous anesthésie générale ou locorégionale, étaient éligibles. Nous avons analysé deux groupes de patients : ceux ayant présenté une infection au SARS-CoV-2 dans les 8 semaines précédant l'intervention en comparaison au groupe contrôle, constitué des patients sans COVID-19 préopératoire. Le critère de jugement principal était un critère composite de morbidité respiratoire associant la survenue d'une pneumonie, d'une détresse respiratoire aiguë, d'une embolie pulmonaire symptomatique, et d'une prolongation postopératoire de la ventilation mécanique ou d'un recours à une ventilation non prévue, au cours du séjour hospitalier post-opératoire et dans la limite de 30 jours post-opératoire.

Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été retrouvée concernant le critère de jugement principal, la morbidité respiratoire ne semble donc pas accrue en cas d'infection au SARS-CoV-2 dans les 8 semaines précédant une chirurgie. Les résultats sont également similaires en analysant les patients ayant contracté la COVID-19 dans les 3 semaines avant la chirurgie, en comparaison au groupe contrôle. Une COVID-19 préopératoire n'est pas non plus associée avec les critères de jugement secondaires étudiés comme la mortalité à 30 jours, la durée de séjour à l'hôpital ou les infections non respiratoires.

Ainsi à l'heure du variant Omicron et de la large couverture vaccinale, l'infection préopératoire au SARS-CoV-2 ne semble plus être un facteur de risque majeur de développer des complications post-opératoires, notamment pulmonaires, et ce même pour une infection récente avant la chirurgie. Ceci vient contredire la littérature actuelle sur le sujet, qui a cependant été réalisée pour l'essentiel durant les premières vagues de la pandémie.

93

Nous reconnaissons à notre étude de cohorte locale un manque de puissance, notamment du

fait de la faible incidence de l'infection au SARS-CoV-2 préopératoire associée à une faible

incidence des complications pulmonaires post-opératoires, et ce malgré un nombre de sujets

inclus conséquent. Toutefois, les résultats obtenus apparaissent pertinents compte tenu de

l'évolution de l'épidémie, et conformes aux situations pratiques vécues par les médecins

anesthésistes-réanimateurs sur le terrain. Il apparait alors nécessaire de compléter cette

étude avec de nouvelles cohortes de grande ampleur, afin de pouvoir réactualiser les

recommandations concernant le report d'une chirurgie programmée après un test COVID-19

positif.

VU

Strasbourg, le. 284 157 1=41 Le président du jury de thèse

Santana Tralina

Profession Julian Parks of the Co

CONTRACTOR OF THE PROPERTY OF

VU et approprie

Strasbourg in 0.7 ACT 2022

Le Doyen de la Faculty de

Médecine, Maleutique et Sciences de la Santé

Profesieur Jean StBILIA

# VI. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, et al. Prediction of Postoperative Pulmonary Complications in a Population-based Surgical Cohort. Anesthesiology. 1 déc 2010;113(6):1338-50.
- 2. Hemmes SNT, Neto AS, Schultz MJ. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. Curr Opin Anesthesiol. avr 2013;26(2):126-33.
- 3. Serpa Neto A, Hemmes SNT, Barbas CSV, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Incidence of mortality and morbidity related to postoperative lung injury in patients who have undergone abdominal or thoracic surgery: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. déc 2014;2(12):1007-15.
- 4. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Pasqualucci M de OP, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. JAMA. 24 oct 2012;308(16):1651-9.
- 5. Miskovic A, Lumb AB. Postoperative pulmonary complications. Br J Anaesth. 1 mars 2017;118(3):317-34.
- 6. Pedersen T, Eliasen K, Henriksen E. A prospective study of risk factors and cardiopulmonary complications associated with anaesthesia and surgery: risk indicators of cardiopulmonary morbidity. Acta Anaesthesiol Scand. févr 1990;34(2):144-55.
- 7. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE, American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: systematic review for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 18 avr 2006;144(8):581-95.
- 8. Tu R, Lin J, Li P, Xie J, Wang J, Lu J, et al. Prognostic significance of postoperative pneumonia after curative resection for patients with gastric cancer. Cancer Med. 26 oct 2017;6(12):2757-65.
- 9. Neto AS, da Costa LGV, Hemmes SNT, Canet J, Hedenstierna G, Jaber S, et al. The LAS VEGAS risk score for prediction of postoperative pulmonary complications: An observational study. Eur J Anaesthesiol. sept 2018;35(9):691-701.
- 10. Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, Jonsson Fagerlund M, Hoeft A, Hollmann M, et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. Lancet Respir Med. févr 2019;7(2):129-40.
- 11. Lawrence VA, Hilsenbeck SG, Mulrow CD, Dhanda R, Sapp J, Page CP. Incidence and hospital stay for cardiac and pulmonary complications after abdominal surgery. J Gen Intern Med. déc 1995;10(12):671-8.
- 12. Khan NA, Quan H, Bugar JM, Lemaire JB, Brant R, Ghali WA. Association of postoperative complications with hospital costs and length of stay in a tertiary care center. J Gen Intern Med. févr 2006;21(2):177-80.
- 13. Smetana GW. Preoperative Pulmonary Evaluation. N Engl J Med. 25 mars 1999;340(12):937-44.
- 14. Smith PR, Baig MA, Brito V, Bader F, Bergman MI, Alfonso A. Postoperative pulmonary complications after laparotomy. Respir Int Rev Thorac Dis. 2010;80(4):269-74.

- 15. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. Ann Surg. sept 2005;242(3):326-41; discussion 341-343.
- 16. Manku K, Bacchetti P, Leung JM. Prognostic significance of postoperative in-hospital complications in elderly patients. I. Long-term survival. Anesth Analg. févr 2003;96(2):583-9, table of contents.
- 17. Nafiu OO, Ramachandran SK, Ackwerh R, Tremper KK, Campbell DA, Stanley JC. Factors associated with and consequences of unplanned post-operative intubation in elderly vascular and general surgery patients. Eur J Anaesthesiol. mars 2011;28(3):220-4.
- 18. Ramachandran SK, Nafiu OO, Ghaferi A, Tremper KK, Shanks A, Kheterpal S. Independent predictors and outcomes of unanticipated early postoperative tracheal intubation after nonemergent, noncardiac surgery. Anesthesiology. juill 2011;115(1):44-53.
- 19. Fisher BW, Majumdar SR, McAlister FA. Predicting pulmonary complications after nonthoracic surgery: a systematic review of blinded studies. Am J Med. 15 févr 2002;112(3):219-25.
- 20. Fleisher LA, Linde-Zwirble WT. Incidence, outcome, and attributable resource use associated with pulmonary and cardiac complications after major small and large bowel procedures. Perioper Med Lond Engl. 2014;3:7.
- 21. Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology 9th Edition [Internet]. [cité 25 août 2022]. Disponible sur: https://www.elsevier.com/books/nunn-and-lumbs-applied-respiratory-physiology/lumb/978-0-7020-7908-5
- 22. Teppema LJ, Baby S. Anesthetics and control of breathing. Respir Physiol Neurobiol. 31 juill 2011;177(2):80-92.
- 23. Duggan M, Kavanagh BP, Warltier DC. Pulmonary Atelectasis: A Pathogenic Perioperative Entity. Anesthesiology. 1 avr 2005;102(4):838-54.
- 24. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. Acta Radiol Stockh Swed 1987. nov 1995;36(6):626-32.
- 25. Hedenstierna G, Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. juin 2010;24(2):157-69.
- 26. Mills GH. Respiratory complications of anaesthesia. Anaesthesia. janv 2018;73 Suppl 1:25-33.
- 27. Ventilator-Induced Lung Injury | NEJM [Internet]. [cité 1 août 2022]. Disponible sur: https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/10.1056/NEJMra1208707?url\_ver=Z39.88-2003&rfr\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\_dat=cr\_pub%20%200pubmed
- 28. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. J Appl Physiol. mai 1970;28(5):596-608.
- 29. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Paulus F, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. Crit Care Lond Engl. 2010;14(1):R1.

- 30. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med. janv 1998;157(1):294-323.
- 31. Adesanya AO, Lee W, Greilich NB, Joshi GP. Perioperative management of obstructive sleep apnea. Chest. déc 2010;138(6):1489-98.
- 32. Smetana GW. Postoperative pulmonary complications: an update on risk assessment and reduction. Cleve Clin J Med. nov 2009;76 Suppl 4:S60-65.
- 33. Warner MA, Offord KP, Warner ME, Lennon RL, Conover MA, Jansson-Schumacher U. Role of preoperative cessation of smoking and other factors in postoperative pulmonary complications: a blinded prospective study of coronary artery bypass patients. Mayo Clin Proc. juin 1989;64(6):609-16.
- 34. Barrera R, Shi W, Amar D, Thaler HT, Gabovich N, Bains MS, et al. Smoking and timing of cessation: impact on pulmonary complications after thoracotomy. Chest. juin 2005;127(6):1977-83.
- 35. Lawrence VA, Dhanda R, Hilsenbeck SG, Page CP. Risk of pulmonary complications after elective abdominal surgery. Chest. sept 1996;110(3):744-50.
- 36. Investigators TLV. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS an observational study in 29 countries. Eur J Anaesthesiol EJA. août 2017;34(8):492-507.
- 37. PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology, Hemmes SNT, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. Lancet Lond Engl. 9 août 2014;384(9942):495-503.
- 38. Serpa Neto A, Nagtzaam L, Schultz MJ. Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. Curr Opin Crit Care. févr 2014;20(1):25-32.
- 39. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 4 mai 2000;342(18):1301-8.
- 40. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Ann Intern Med. 20 oct 2009;151(8):566-76.
- 41. Burns KEA, Adhikari NKJ, Slutsky AS, Guyatt GH, Villar J, Zhang H, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta-analysis. PloS One. 28 janv 2011;6(1):e14623.
- 42. Serpa Neto A, Simonis FD, Schultz MJ. How to ventilate patients without acute respiratory distress syndrome? Curr Opin Crit Care. févr 2015;21(1):65-73.
- 43. Serpa Neto A, Simonis FD, Barbas CSV, Biehl M, Determann RM, Elmer J, et al. Association between tidal volume size, duration of ventilation, and sedation needs in patients without acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis. Intensive Care Med. iuill 2014;40(7):950-7.

- 44. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. N Engl J Med. 1 août 2013;369(5):428-37.
- 45. Ge Y, Yuan L, Jiang X, Wang X, Xu R, Ma W. [Effect of lung protection mechanical ventilation on respiratory function in the elderly undergoing spinal fusion]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. janv 2013;38(1):81-5.
- 46. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. Anesthesiology. juin 2013;118(6):1307-21.
- 47. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 22 juil 2004;351(4):327-36.
- 48. Mercat A, Richard JCM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 13 févr 2008;299(6):646-55.
- 49. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 13 févr 2008;299(6):637-45.
- 50. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA. 3 mars 2010;303(9):865-73.
- 51. Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K, Laranjeira L, Oliveira C, Buehler AM, et al. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. sept 2014;40(9):1227-40.
- 52. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. JAMA. 16 janv 2002;287(3):345-55.
- 53. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. Am J Respir Crit Care Med. 15 janv 2008;177(2):170-7.
- 54. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abraira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 15 juill 2013;188(2):220-30.
- 55. Levin MA, McCormick PJ, Lin HM, Hosseinian L, Fischer GW. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal PEEP is associated with increased mortality. Br J Anaesth. juill 2014;113(1):97-108.
- 56. Futier E, Constantin JM, Petit A, Jung B, Kwiatkowski F, Duclos M, et al. Positive endexpiratory pressure improves end-expiratory lung volume but not oxygenation after induction of anaesthesia. Eur J Anaesthesiol. juin 2010;27(6):508-13.

- 57. Neumann P, Rothen HU, Berglund JE, Valtysson J, Magnusson A, Hedenstierna G. Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration. Acta Anaesthesiol Scand. mars 1999;43(3):295-301.
- 58. Maisch S, Reissmann H, Fuellekrug B, Weismann D, Rutkowski T, Tusman G, et al. Compliance and dead space fraction indicate an optimal level of positive end-expiratory pressure after recruitment in anesthetized patients. Anesth Analg. janv 2008;106(1):175-81, table of contents.
- 59. Serpa Neto A, Hemmes SNT, Barbas CSV, Beiderlinden M, Biehl M, Binnekade JM, et al. Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. Anesthesiology. juill 2015;123(1):66-78.
- 60. Ball L, Pelosi P. Intraoperative mechanical ventilation in patients with non-injured lungs: time to talk about tailored protective ventilation? Ann Transl Med. janv 2016;4(1):17.
- 61. Bluth T, Teichmann R, Kiss T, Bobek I, Canet J, Cinnella G, et al. Protective intraoperative ventilation with higher versus lower levels of positive end-expiratory pressure in obese patients (PROBESE): study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 28 avr 2017;18(1):202.
- 62. Ladha K, Vidal Melo MF, McLean DJ, Wanderer JP, Grabitz SD, Kurth T, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation and risk of postoperative respiratory complications: hospital based registry study. BMJ. 14 juil 2015;351:h3646.
- 63. Serpa Neto A, Schultz MJ, Gama de Abreu M. Intraoperative ventilation strategies to prevent postoperative pulmonary complications: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. sept 2015;29(3):331-40.
- 64. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SNT, Canet J, Spieth PM, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. Anesthesiology. sept 2015;123(3):692-713.
- 65. Wang C, Horby PW, Hayden FG, Gao GF. A novel coronavirus outbreak of global health concern. Lancet Lond Engl. 15 févr 2020;395(10223):470-3.
- 66. World Health Organization Novel Coronavirus (2019 nCoV): Situation Report 1 [Internet]. 2020 janv. Report No. 1 disponible sur https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf
- 67. World Health Organization Statement Regarding Cluster of Pneumonia Cases in Wuhan, China [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/china/news/detail/09-01-2020-who-statement-regarding-cluster-of-pneumonia-cases-in-wuhan-china
- 68. Appellation de la maladie à coronavirus (COVID-19) et du virus qui la cause [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it
- 69. McCloskey B, Heymann DL. SARS to novel coronavirus old lessons and new lessons. Epidemiol Infect. 5 févr 2020;148:e22.

- 70. Du Z, Wang L, Cauchemez S, Xu X, Wang X, Cowling BJ, et al. Risk for Transportation of Coronavirus Disease from Wuhan to Other Cities in China. Emerg Infect Dis. mai 2020;26(5):1049-52.
- 71. Wilder-Smith A, Freedman DO. Isolation, quarantine, social distancing and community containment: pivotal role for old-style public health measures in the novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak. J Travel Med. 13 mars 2020;27(2):taaa020.
- 72. World Health Organization Novel Coronavirus (2019 nCoV): Situation Report 1 [Internet]. 2020 janv. Report No. 22 disponible sur https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\_2 [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200211-sitrep-22-ncov.pdf?sfvrsn=fb6d49b1\_2
- 73. World Health Organization Chronologie de l'action de l'OMS face à la COVID-19 [Internet]. [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/fr/news/item/29-06-2020-covidtimeline
- 74. Lescure FX, Bouadma L, Nguyen D, Parisey M, Wicky PH, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. Lancet Infect Dis. juin 2020;20(6):697-706.
- 75. World Health Organization/Europe | Home [Internet]. [cité 5 août 2022]. Disponible sur: https://www.who.int/europe/home?v=welcome
- 76. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. Lancet Respir Med. mai 2020;8(5):475-81.
- 77. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. Intensive Care Med. avr 2020;46(4):579-82.
- 78. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 17 mars 2020;323(11):1061-9.
- 79. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 20 févr 2020;382(8):727-33.
- 80. Guan W jie, Ni Z yi, Hu Y, Liang W hua, Ou C quan, He J xing, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 30 avr 2020;382(18):1708-20.
- 81. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. JAMA. 28 avr 2020;323(16):1545-6.
- 82. COVID-19 situation update for the EU/EEA, as of 3 August 2022 [Internet]. European Centre for Disease Prevention and Control. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea
- 83. Sanchez-Rodriguez D, Annweiler C, Gillain S, Vellas B. Implementation of the Integrated Care of Older People (ICOPE) App in Primary Care: New Technologies in Geriatric Care During Quarantine of COVID-19 and Beyond. J Frailty Aging. 2021;10(2):139-40.

- 84. Noll E, Muccioli C, Ludes PO, Pottecher J, Diemunsch P, Diemunsch S, et al. Surgical Support for Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study in a French High-Density COVID-19 Cluster. Surg Innov. déc 2020;27(6):564-9.
- 85. Mari GM, Crippa J, Casciaro F, Maggioni D. A 10-step guide to convert a surgical unit into a COVID-19 unit during the COVID-19 pandemic. Int J Surg Lond Engl. juin 2020;78:113-4.
- 86. Lemay F, Vanderschuren A, Alain J. Aeromedical evacuations during the COVID-19 pandemic: practical considerations for patient transport. CJEM. sept 2020;22(5):584-6.
- 87. Nguyen C, Montcriol A, Janvier F, Cungi PJ, Esnault P, Mathais Q, et al. Critical COVID-19 patient evacuation on an amphibious assault ship: feasibility and safety. A case series. BMJ Mil Health. août 2021;167(4):224-8.
- 88. Santé Publique France COVID-19 : point épidémiologique du 2 avril 2020 [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-2-avril-2020
- 89. Carenzo L, Costantini E, Greco M, Barra FL, Rendiniello V, Mainetti M, et al. Hospital surge capacity in a tertiary emergency referral centre during the COVID-19 outbreak in Italy. Anaesthesia. juill 2020;75(7):928-34.
- 90. Black MD, Vigorito MC, Curtis JR, Phillips GS, Martin EW, McNicoll L, et al. A multifaceted intervention to improve compliance with process measures for ICU clinician communication with ICU patients and families. Crit Care Med. oct 2013;41(10):2275-83.
- 91. Mistraletti G, Umbrello M, Mantovani ES, Moroni B, Formenti P, Spanu P, et al. A family information brochure and dedicated website to improve the ICU experience for patients' relatives: an Italian multicenter before-and-after study. Intensive Care Med. janv 2017;43(1):69-79.
- 92. Le Point Coronavirus : la « bombe atomique » du rassemblement évangélique de Mulhouse [Internet]. Le Point. 2020 [cité 30 sept 2022]. Disponible sur: https://www.lepoint.fr/sante/coronavirus-la-bombe-atomique-du-rassemblement-evangelique-de-mulhouse-28-03-2020-2369173\_40.php
- 93. SFAR Préconisations pour l'adaptation de l'offre de soins en anesthésie-réanimation dans le contexte de pandémie de COVID-19 La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2020 [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://sfar.org/preconisations-pour-ladaptation-de-loffre-de-soins-en-anesthesie-reanimation-dans-le-contexte-de-pandemie-de-covid-19/
- 94. Sethuraman N, Jeremiah SS, Ryo A. Interpreting Diagnostic Tests for SARS-CoV-2. JAMA. 9 juin 2020;323(22):2249-51.
- 95. Avis n° 2020.047/AC/SEAP du 18 septembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à l'inscription sur la liste des actes et prestations mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, de la détection du génome du virus SARS-CoV-2 par technique de transcription inverse suivie d'une amplification (RT-PCR) sur prélèvement salivaire [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 4 août 2022].
- 96. Sule WF, Oluwayelu DO. Real-time RT-PCR for COVID-19 diagnosis: challenges and prospects. Pan Afr Med J. 2020;35(Suppl 2):121.

- 97. Arevalo-Rodriguez I, Buitrago-Garcia D, Simancas-Racines D, Zambrano-Achig P, Del Campo R, Ciapponi A, et al. False-negative results of initial RT-PCR assays for COVID-19: A systematic review. PloS One. 2020;15(12):e0242958.
- 98. SFAR Recommandations de Pratiques Professionnelles Préconisations pour l'adaptation de l'offre de soins en anesthésie-réanimation dans le contexte de pandémie de COVID-19 Version Décembre 2020 [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://sfar.org/download/recommandations-de-pratiques-professionnelles-preconisations-pour-ladaptation-de-loffre-de-soins-en-anesthesie-reanimation-dans-le-contexte-de-pandemie-de-covid-19-version-mai-2020/
- 99. Santé Publique France COVID-19 : point épidémiologique du 24 mars 2022 [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-mars-2022
- 100. Insee Institut national de la statistiques et des études économiques Situation COVID-19 en septembre 2021 ; https://www.insee.fr/fr/statistiques/5432509?sommaire=5435421&q=covid [Internet]. [cité 16 oct 2022]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/accueil
- 101. Thomas P. Quelles conséquences auront les déprogrammations hospitalières liées au Covid-19 ? Npg. juin 2021;21(123):135-7.
- 102. Gaudino M, Chikwe J, Hameed I, Robinson NB, Fremes SE, Ruel M. Response of Cardiac Surgery Units to COVID-19: An Internationally-Based Quantitative Survey. Circulation. 21 juil 2020;142(3):300-2.
- 103. Besnier E, Tuech JJ, Schwarz L. We Asked the Experts: Covid-19 Outbreak: Is There Still a Place for Scheduled Surgery? "Reflection from Pathophysiological Data". World J Surg. 2020;44(6):1695-8.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet Lond Engl. 2020;395(10223):497-506.
- 105. Gomes WJ, Rocco I, Pimentel WS, Pinheiro AHB, Souza PMS, Costa LAA, et al. COVID-19 in the Perioperative Period of Cardiovascular Surgery: the Brazilian Experience. Braz J Cardiovasc Surg. 3 déc 2021;36(6):725-35.
- 106. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study. Lancet Lond Engl. 4 juill 2020;396(10243):27-38.
- 107. Rocco IS, Gomes WJ, Viceconte M, Bolzan DW, Moreira RSL, Arena R, et al. Cardiovascular involvement in COVID-19: not to be missed. Braz J Cardiovasc Surg. 2020;35(4):530-8.
- 108. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. Anaesthesia. juin 2021;76(6):748-58.
- 109. Nepogodiev D, COVIDSurg and GlobalSurg Collaboratives. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: country income analysis. Anaesthesia. janv 2022;77(1):111-2.
- 110. Rozier G. VaccinTracker Covid19 : nombre de français vaccinés [Internet]. CovidTracker. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: https://covidtracker.fr/vaccintracker/

- 111. Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. janv 2022;114:252-60.
- 112. Coronavirus : circulation des variants du SARS-CoV-2 [Internet]. [cité 22 août 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-circulation-des-variants-du-sars-cov-2
- 113. Abdullah F, Myers J, Basu D, Tintinger G, Ueckermann V, Mathebula M, et al. Decreased severity of disease during the first global omicron variant covid-19 outbreak in a large hospital in tshwane, south africa. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. mars 2022;116:38-42.
- Hanna TP, King WD, Thibodeau S, Jalink M, Paulin GA, Harvey-Jones E, et al. Mortality due to cancer treatment delay: systematic review and meta-analysis. BMJ. 4 nov 2020;371:m4087.
- 115. Hoeks SE, op Reimer WJMS, van Gestel YRBM, Smolderen KG, Verhagen H, van Domburg RT, et al. Preoperative cardiac risk index predicts long-term mortality and health status. Am J Med. juin 2009;122(6):559-65.
- 116. HAS DEXAMETHASONE [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 29 sept 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p\_3234890/fr/dexamethasone-mylan-dexamethasone
- 117. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 25 févr 2021;384(8):693-704.
- 118. Ferreto LED, Bortoloti DS, Fortes PCN, Follador F, Arruda G, Ximenez JP, et al. Dexamethasone for treating SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. Sao Paulo Med J Rev Paul Med. 2021;139(6):657-61.
- 119. Deng JZ, Chan JS, Potter AL, Chen YW, Sandhu HS, Panda N, et al. The Risk of Postoperative Complications After Major Elective Surgery in Active or Resolved COVID-19 in the United States. Ann Surg. 1 févr 2022;275(2):242-6.
- 120. Kiyatkin ME, Levine SP, Kimura A, Linzer RW, Labins JR, Kim JI, et al. Increased incidence of post-operative respiratory failure in patients with pre-operative SARS-CoV-2 infection. J Clin Anesth. nov 2021;74:110409.
- 121. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. N Engl J Med. 21 avr 2022;386(16):1532-46.
- 122. Wang L, Berger NA, Kaelber DC, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Comparison of outcomes from COVID infection in pediatric and adult patients before and after the emergence of Omicron. MedRxiv Prepr Serv Health Sci. 2 janv 2022;2021.12.30.21268495.
- 123. Coronavirus: chiffres clés et évolution de la COVID-19 en France et dans le Monde [Internet]. [cité 2 oct 2022]. Disponible sur: https://www.santepubliquefrance.fr/dossiers/coronavirus-covid-19/coronavirus-chiffres-cles-et-evolution-de-la-covid-19-en-france-et-dans-le-monde
- 124. Fischer MO, Brotons F, Briant AR, Suehiro K, Gozdzik W, Sponholz C, et al. Postoperative Pulmonary Complications After Cardiac Surgery: The VENICE International Cohort Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. août 2022;36(8 Pt A):2344-51.

125. Gupta H, Gupta PK, Schuller D, Fang X, Miller WJ, Modrykamien A, et al. Development and validation of a risk calculator for predicting postoperative pneumonia. Mayo Clin Proc. nov 2013;88(11):1241-9.

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Document avec signature originale devant être joint :

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

Nom I	PAGE	Prenom: Elist	
		The state of the second state of the second second	

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 tera 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

#### **Fatteste sur Fhonneur**

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

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

I 'attente sur l'honneur aveir commissance des ruites Miniphisaires ou périlles que j'empeur encos de déclaration encomé ou incomplète.

Signature originale:

A Strasburg ... 23110/2022

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

# INFECTION COVID-19 AVANT CHIRURGIE ET MORBIDITÉ RESPIRATOIRE POST-**OPÉRATOIRE: DROMIS 22 - ÉTUDE DE LA COHORTE DES HÔPITAUX** UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG

#### **RÉSUMÉ:**

Introduction: Le SARS-CoV-2 est responsable depuis sa naissance d'une pandémie aux conséquences sanitaires et économiques sans précédent. Les études réalisées pendant les premières vagues épidémiques attestent d'une morbidité post-opératoire conséquente en cas d'infection récente avant une chirurgie, notamment en termes de complications pulmonaires. La SFAR a donc émis des recommandations en 2020 préconisant de reporter à 6 semaines révolues toute chirurgie programmée en cas de COVID-19 préopératoire. Cependant la pandémie évolue, notamment du fait des mutations du virus avec l'émergence de variants moins sévères comme Omicron, et également du fait d'une immunité collective conférée par une large couverture vaccinale. Il apparait alors licite d'étudier à nouveau la morbidité respiratoire induite par une infection COVID-19 avant chirurgie.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, observationnelle, monocentrique, comparant deux groupes de patients ayant eu une chirurgie au CHU de Strasbourg, sans ou avec infection au SARS-CoV-2 dans les 8 semaines précédant l'intervention. Le critère de jugement principal est un critère composite de morbidité respiratoire (associant la survenue d'une pneumonie, d'une détresse respiratoire aiguë, d'une embolie pulmonaire symptomatique, et d'une prolongation postopératoire de la ventilation mécanique ou d'un recours à une ventilation non prévue) dans les 30 jours post-opératoires.

Résultats principaux : Aucune différence significative entre les groupes n'a été retrouvée concernant le critère de jugement principal de morbidité respiratoire en cas de COVID-19 dans les 8 semaines précédant une chirurgie. Pas de différence non plus en cas d'infection dans les dernières semaines avant la chirurgie. Une COVID-19 préopératoire n'est pas non plus associée avec les critères de jugement secondaires étudiés comme la mortalité à 30 jours, la durée de séjour à l'hôpital ou les infections non respiratoires.

Conclusion : Dans notre cohorte une COVID-19 préopératoire n'est pas associée à une majoration de la morbidité respiratoire dans les 30 jours suivant la chirurgie, y compris pour une infection récente avant l'intervention. Si la puissance de notre étude reste faible, ces résultats paraissent pertinents compte-tenu de l'évolution de l'épidémie, et notre cohorte pourrait ainsi contribuer à adapter les recommandations actuelles de report d'une chirurgie après infection par le SARS-CoV-2.

#### **RUBRIQUE DE CLASSEMENT:**

Anesthésie-Réanimation

#### **MOTS-CLÉS**:

COVID-19 préopératoire ; anesthésie ; morbidité respiratoire

# JURY:

Président : **Professeur Julien POTTECHER** 

Assesseurs: Professeur Éric NOLL

Dr Sophie DIEMUNSCH

#### **ADRESSE DE L'AUTEUR:**

M. PAGE Eliott domicilié au 16 rue de la Thumenau – 67100 STRASBOURG