

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNEE : 2023

N° : 215

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention : Anesthésie-Réanimation

PAR

JAMET Paul

Né le 06/06/1995 à Nancy

Place de la corticothérapie dans le traitement du syndrome de détresse
respiratoire aiguë persistant secondaire à une infection à SARS-CoV-2.

Président de thèse : Professeur Olivier Collange

Directeur de thèse : Docteur Antoine Pons

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

ANNEE : 2023

N° : 215

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

Diplôme d'État

Mention : Anesthésie-Réanimation

PAR

JAMET Paul

Né le 06/06/1995 à Nancy

Place de la corticothérapie dans le traitement du syndrome de détresse
respiratoire aiguë persistant secondaire à une infection à SARS-CoV-2.

Président de thèse : Professeur Olivier Collange

Directeur de thèse : Docteur Antoine PONS



FACULTÉ DE MÉDECINE,

Edition SEPTEMBRE 2022
Année universitaire 2022-2023

MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

- Président de l'Université : M. DENEEN Michel
- Doyen de la Faculté : M. SIBILLA Jean
- Première Vice Doyenne de la Faculté : Mme CHARLOUX Anne
- Doyens honoraires (1983-1989) : M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) : M. VINCELDON Guy
- (1994-2001) : M. GERLINGER Pierre
- (2001-2011) : M. LUIDES Bertrand
- Chargé de mission auprès du Doyen : M. VICENTE Gilbert
- Responsable Administratif : M. STEIGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GALY Michaël

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis : Chair "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2023)

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

BAHRIAM Sélimak : Immunologie biologique
DOLFFUS Hélène : Génétique clinique

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ARADICS Cheri	NRPO CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel	RPO CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ARHEIM Mathieu	NRPO NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.03 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Dolphine	NRPO	• Pôle d'imagerie - Service de Radiothérapie / ICAAS	47.02 Cancrologie ; Radiothérapie
ARNAUD Laurent	NRPO NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPO CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRIAM Sélimak	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPO CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPO NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	41.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJELIX Remy	NRPO CS	• Pôle d'imagerie - OVI / Activités transversales • Unité de Neurobiologie Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)

BEDMEUR François	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles	RFP CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BERRY Guillaume	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire- Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAUT Pascal	RFP CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONWEMANS Laurent	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRIJANT-RODIER Catherine	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-CHUMANN Sophie	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antiposon - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
CHARFE Nabil	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie II / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLDOUX Anne	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPOT Anne	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEJ Marie- Pierre	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie

CRIBIER Bernard	NRPO CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAV de GAX Frédéric	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - CETO - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETO - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DEBUELLE Philippe	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALDMANN Hélène	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHUNGER Matthieu	NRPO NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Stéphanie	NRPO CS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-IREMER Samira	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut de Virologie / PTM MUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Ernest	NRPO NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPO NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICAHS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît	NCS	• IRU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Ashin	RP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPO NCS	• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPO NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPO CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPO NCS	• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaires - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUE Philippe	NRPO CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPO CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPO CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPO CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry	NRPO CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.02 Néphrologie
HANSMANN Yves	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.02 Option : Maladies infectieuses

Mme HELMS Julie	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolion - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER HOROBETI Marie-Eve	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Orlimencau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JALLIAC Benoît	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / FTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIER Nathalie	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESSI-MOREL Laurence	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéocarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emanuel	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANE Hervé	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LESAY Anne	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéocarticulaire et Interventionnelle/HP	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marc	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisés / LRGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSCHER Dan	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEUX Philippe	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - 505 Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique

MALDUF Gabriel	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGEMC	34.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie- Obstétrique - Unité de Séniologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
□			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZUCITELLI Jean-Philippe	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERARD Didier	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPO CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRP0 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIAN Ferhat	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipointon - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labs. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio- vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier	RPO NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izte Jacques	NRP0 CS	• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRP0 NCS	• Pôle d'imagerie - Service d'imagerie B - Imagerie vasculaire et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPO CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio- vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	34.01 Pédiatrie

PELACOA Thierry	NRPO NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgence
Mme PERRETTA Silvana	NRPO NCS	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPO CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CSp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPO NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPO CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPO NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / Hôpital de Hautepierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPO CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien	NRPO CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMOND Jean-Marie	NRPO NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICO Roméo	NRPO NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPO CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPO NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPO NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPO CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPO NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SALIER Arnaud	NRPO NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Services d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SALLIEAU Erik-André	NRPO NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SALSSINE Christian	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPO CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMD - Services d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPO NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPO CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipolison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation

Mme SCHROEDER Carmen	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédo-psychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritionnelle/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBLIA Jean	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HIA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TRANCHANT Christine	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie vasculaire, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALHET Pierre	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiglandes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	51.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Csp : Chef de service par intérim - Csp : Chef de service
 provisoire (un an) - CU : Chef d'unité fonctionnelle
 P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service)
 Dir : Directeur

A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CAVILL Laurent	NRP0 CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative

Mme DIMELACKER Véra		• Pôle Titre et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierrre	49.01 Neurologie
DOLLE Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGEMC	44.02 Physiologie
Mme FARBUJGA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Titre et Cou - CETO - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Hautepierrre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FRUSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	41.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	41.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUEBIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-BASTEI Laura		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGEMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Virginie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACRE Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Orlimenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierrre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAWAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierrre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LEORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie

Mme DIMELACKER Véra		• Pôle Titre et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierrre	49.01 Neurologie
DOLLE Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARBUJGA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Titre et Cou - CETO - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Hautepierrre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FRUSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	41.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	41.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUEBIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-BASTEI Laura		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Virginie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACRE Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Orlimenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierrre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAWAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierrre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LEORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie

LHERMETTE Bernolt		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MARRET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MDU/EDU Celine ép. GUNTHER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic prénatal / CMCD Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENDREACH Erwan		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PIAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Bacul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
Mme PORTER Louise		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIEU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHNEIDERER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOUS Margane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie

Mme TALAGRAND-REBOUL Emille	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TACON Isabelle	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCD Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAH Christian POL66

Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique. 72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 – MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr WAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Épistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Mme TAGLIARAND-REBOUL Emilie	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius	• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCD Schœltenheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monopartenant)

Pr BONAH Christian PU166

Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique. 72. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques.

B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monopartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLESEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Nils	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr WAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Épidémiologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Épidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pr Ass. DUMAS Claire
Pr Ass. GRÉS Jean-Luc
Pr Ass. GROS-BERTHOU Anne

Pr Ass. GUILLOU Philippe
Pr Ass. HLD Philppe

Pr Ass. ROUGERIE Fabien

C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Drx CHAMBE Juliette
Dr LORENZO Mathieu

C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Drx DELACOUR Chloé
Dr GIACOMINI Antoine
Dr HOLLANDER David
Drx SAMSELINE Anne-Elisabeth
Dr SCHMITT Yannick

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Osminique	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DENWICH Martin	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Drx GOURIEUX Bénédicte	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHMD / Robertazu
Dr LEFEBVRE Nicolas	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Drx PETIT Flore	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLI Olivier	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCD
Dr REY David	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Drx RONDE OUSTEAU Cécile	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle Locomotric - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Drx RONGERES Catherine	<ul style="list-style-type: none"> • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC

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

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	RUNTZMANN Françoise (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.03	RURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDOLF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21	LANS Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BARRESI Pierre (Cardiologie) / 01.09.13	LANGE Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BAITZENSCHLAGER Anahé (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LENDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERNARD Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.03.15	LITZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.14
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MALLET Claude (Anatomie normale) / 01.09.09
BIENZI Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAYER Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLACHE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MUNDE Jean-Louis (Généraliste) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine légale) / 01.12.14
BOHM-MULLER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOLLEAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BONJOLLET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MESSEUR Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURKHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.96	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique médi.) / 01.09.10
BURSTEIN Claude (Pédiopsychiatrie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Gastroentérologie) / 01.09.11
CANTHEAU Nizan (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.08
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NEAND Juvénal (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.14
CHAMPY Maurice (Stomatologie) / 01.10.95	OLDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	OSQUAN Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHÉLILY Jamelédine (Diagnostique génétique) / 01.09.20	PETES Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINDJALIBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAUL Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 11.10.18	PENNET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Arthrologie-Rhéumatisme) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.28
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFMEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPFER Yves (Méd. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.18	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUPOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.18	SALDER Philippe (Radiation médiate) / 01.09.20
DUPUYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie Réa. Chir.) / 01.09.13	SAMANGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENBAUM Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.03
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.11
FISCHBACH Michel (Négligés) / 01.10.18	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GW Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.18	STEIN Avriek (Anesthésiologie) / 01.04.18
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAGELMANN Michel (Néonatalogie médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.08	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HERD Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
HILLER Marc (Médecine interne) / 01.09.08	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQUIN Didier (Urologie) / 09.09.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	WALTMAERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.10
JESSEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JANN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
JEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.15
KINDNER Michel / 01.09.98	WILZ Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.18	

Légende des adresses :

UAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.89.19.20 - Fax : 03.68.89.39.18 ou
03.68.89.34.67 **HOPITALS UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :**
- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67081 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.55.07.08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - S.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68
- HP : **Hôpital de Neudiplôme** : Avenue Molière - S.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- **Hôpital de la Robertsau** : 83, rue Himmrich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.51.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranzach - 67100 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68
ICARE - Institut de Cancérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 69 69 76 67 67
CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 18, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67103 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.81.00
C.C.D.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main - III, avenue Baumann - S.P. 95 - F - 67463 Illkirch Graffenharden Cedex - Tél. :
03.68.55.30.00
E.E.S. - Etablissement Français de Sang - Alvere : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67066 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25
I.R.C. - Institut Universitaire de Réadaptation Fonctionnelle - CHU de Strasbourg et LRCICAM (Unité pour la Gestion des Etablissements des Caisses
d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

Dr TCHOMWOU Directeur	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepière
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie (membre de l'Institut)**
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)** BELLOCCI Jean-Pierre (Service de Pathologie)
CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
DANON Jean-Marie (Psychiatrie)
GRUCKER Daniel (Physique biologique)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
MULLER André (Centre d'évaluation et de Traitement de la Douleur)
ROJA Gérard (Cardiologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
DANON Anne (Psycopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Pascal (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
Mme QUOX Elisabeth (Pneumologie)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc - ONI-31 - IRCAD

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr RINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr RES Jacques	(2019-2020)
Prs RONGIERES Catherine	(2019-2020)

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

A mon Maître et Président du jury,
Monsieur le Professeur Olivier Collange,

Vous me faites un grand honneur de présider ce jury. Merci infiniment pour votre bienveillance, vos conseils avisés, votre disponibilité et votre soutien en matière de statistiques pour ce travail. Merci pour vos enseignements sur l'histoire de la médecine. Le stage passé dans votre service fut l'un des plus formateurs de par sa rigueur, l'encadrement des internes et les greffes pulmonaires. Soyez assurés de toute ma gratitude et de mon plus profond respect.

A mon Directeur de thèse,
Monsieur le Docteur Antoine Pons

Merci de m'avoir accompagné tout au long de cette démarche. Merci pour ta confiance, ton soutien et surtout pour m'avoir supporté durant ces deux années. Ta rigueur en matière scientifique, statistique m'a énormément apporté, tout ce travail fut très enrichissant. Ta bonne humeur associée à ton professionnalisme font de toi un exemple pour les internes et ce fut un honneur de travailler à tes côtés. Sois assuré de ma plus profonde gratitude.

A mon Maître et juge,
Monsieur le Professeur Julien Pottecher,

Merci de me faire l'honneur de participer au jury de cette thèse, Travailler à vos côtés dans votre service fut un honneur et extrêmement enrichissant tant que le plan professionnel avec la neuro réanimation et les polytraumatisés que sur le plan personnel avec votre équipe. Merci pour vos punchlines bien senties, et votre bienveillance avec les internes. Soyez assurés de mon respect le plus profond.

A mon Maître et juge,
Monsieur le Professeur Paul Michel Mertes,

Merci de me faire l'honneur de votre présence dans mon jury de thèse et de juger de mon travail. Merci pour votre enseignement sur l'échocardiographie et votre bienveillance avec les internes de DES qui est connue de tous. Je suis heureux de pouvoir enfin passer dans votre service et d'apprendre à vos côtés.

Je vous exprime mon respect le plus sincère.

A mes proches,

A mes parents,

Maman merci d'avoir été là depuis le début, de m'avoir toujours soutenu dans mes projets en commençant par cette carrière avortée de footballeur puis lors de ces longues années de médecine à passer tous ces repas de midi ensemble avec tant de complicité. Ta gentillesse et ta générosité font de toi une fille, une mère et une grand-mère parfaite que tout le monde souhaiterait avoir.

A toi Papa, merci d'avoir été un soutien sans faille, tant sur le bord du terrain de tennis à glisser des conseils que le soir dans les bouquins de médecine. Tu as toute mon admiration pour ton parcours, pour la persévérance dont tu as su faire preuve et la stabilité que vous incarnez. Vous êtes un exemple de vie à mes yeux, je ne vous remercierai jamais assez de tout ce que vous avez fait, je vous aime.

A toi Antoine mon cher frère et cher confrère ! Être le sbire d'un chef scout aussi renommé et avoir pu construire des cabanes tous les weekends à tes côtés furent un bel apprentissage de la vie. Tu as toute mon admiration pour la belle petite famille que tu es en train de construire. Merci de m'avoir montré la voie, j'aurais essayé de suivre tes traces mais hélas j'ai choisi l'autre côté (et le meilleur) du champ opératoire.

A toi Arthur mon cher frère, je ne peux que te remercier pour toutes ces heures passées la tête sous l'eau, dans le sable, dans la neige, dans la terre, tu m'en auras fait voir des belles. Je n'en tire que quelques terreurs nocturnes mais surtout d'excellents souvenirs, il faut croire que j'adorais ça finalement ! Tu as été un modèle que j'ai souvent essayé de copier malgré moi et ton voyage fut une belle inspiration pour le mien.

A Mamie, Mamie d'Épinal, Mamie Cricri merci pour ta gentillesse et tous ces moments passés ensembles à St Clair.

A mes oncles et tantes, Ivan, Pierre, Véronique, Marie Thérèse, Christophe et Jeff, merci pour toutes ces belles réunions de famille, ces Noël et anniversaires passés ensemble, vous revoir est toujours un plaisir et vous serez toujours les bienvenus en Alsace.

A Juliette, ma belle-sœur adorée, la ZZ, maintenant maman de deux beaux enfants, merci pour ta gentillesse, ta classe et ton intelligence, c'est un plaisir de vous retrouver à chaque fois à Nancy dans votre petit cocon, nous avons encore pleins de beaux moments devant nous !

A Susie ma deuxième belle-sœur adorée, merci de ta joie de vivre, ton gout pour la fiesta, pour toutes ces parties de Catane et surtout pour supporter mon frère. Je serai toujours là pour venir squatter chez vous à Paris tu peux compter sur moi !

A Jean Marie pour ta persévérance, ton courage et ton optimisme sans faille.

A Edouard et Adèle, si petits mais déjà tellement de mignonnerie, je vais tout donner pour être votre oncle favori, sachez-le.

A mes amis d'enfance

A F-G, Monsieur Midon ! Tout ce qu'on a traversé ensemble ne saurait être résumé en quelques phrases. Merci pour tous ces souvenirs inoubliables, de voyages, de soirées où nous sommes toujours les derniers à partir, ces parties de tennis enflammées entre deux mauvais perdants, ces moments de fêtes mais aussi de tristesse. Quitter Nancy fut une réelle épreuve mais nous avons su combler la distance par la qualité de tous ces moments passés ensemble. Le meilleur reste devant nous.

A Nico, Monsieur Huss, NH7, merci pour ces moments à terroriser les défenses de Lorraine en faisant la paire sur le couloir gauche. Merci pour ton positivisme en toute circonstance, ton abnégation, ton humour mais surtout ta qualité de chant et ta conduite sportive. Presque 24 ans qu'on se connaît et c'est un plaisir de te compter parmi mes meilleurs amis.

A Thomas, ce voyage au Pérou aura concrétisé cette belle amitié qui dure depuis 24 ans et qui est loin d'être finie ! Être King of the Bar à tes côtés fut ma plus grande fierté. Merci pour ta sincérité, ta fidélité, tes lomo saltado, tes frappes de loin et ces fous rires.

A Clarisse, la chouchoute, de Nancy jusqu'au Cannier et le Cap, merci pour tous ces moments passés ensemble, t'avoir comme amie si proche était une évidence dès le début, merci pour ton soutien sans faille pendant la P1, t'es un peu comme la petite sœur que je n'ai jamais eue.

A Tanguy, mon Tanguyche, mister Abercrombie, ça commence dans le 138 et ça finit en visite surprise à la montagne des 7 couleurs. Merci pour ta générosité et ton humour premier degré. On se voit que deux fois par an mais c'est comme si on ne s'était jamais quitté. Un jour je viendrai, promis !

A Baptiste, mon Botiste, merci pour tous ces moments, ces sorties vélo le samedi, l'AS foot, les weekends à Ventron. Ta stabilité et ta fidélité en amitié sont un modèle, félicitations pour le mariage, ta vie de famille et tout ce que tu es en train de construire.

A Simon, Démonio, mon presque beau ! Merci pour tous ces moments de geek intense, ces randos à me regarder de loin en haut de la montagne mais la roue finira par tourner maintenant que tu es à Annecy t'inquiètes, hâte de partager des moments en haute montagne avec toi.

A Léonard, la graine, Mouky, ça débute mal par une balayette mais on aura fait un sacré paquet de choses ensemble dont on peut être fier. Merci pour ton allure en rando, ta descente, ton humour, et ton corps de triathlète.

A Guillaume, ma Vicosse, hâte de déguster des petits plats de futur professionnel, merci pour ta gentillesse et surtout ton humour débile.

A Joséphine, merci de m'avoir si bien accueilli dès le premier jour alors que j'étais perdu, merci pour ton amitié, ta fidélité et ta joie de vivre de tous les jours.

A Diane, merci pour ta folie, ton franc parler et ton énergie, hate d'être à ton mariage !

A Julie, la popoche, merci pour ton amitié, ton style, ton rire et ta bonne humeur à toute épreuve.

A Coraline, merci d'être si bon public, avec toi on se sent toujours drôle, merci pour ton amitié et ta bonne humeur constante,

A mes amis de l'externat,

A Clément, mon gros Gégé, ça commence par deux bulles au tennis et ça finit à faire du déchocage ensemble 14 ans plus tard. Passer tous ces moments à l'hôpital mais aussi en dehors est un réel plaisir. Merci pour ta générosité, ton enthousiasme et ton revers à une main, je suis fier de t'avoir parmi mes amis.

A toi Romain, mon compère nocturne favori, merci pour toutes ces discussions philosophiques arrosées, à ces sorties en mer, à l'Atlas Gogo et aux Full Moon party, il y a beaucoup trop de moments mémorables passés ensemble depuis la P2. Merci pour ton amitié.

A Élise, ma petite révélation de l'externat, toujours partante et souriante, une vraie pile électrique de positivisme, merci pour toutes ces vacances, ces soirées et virées à Strasbourg et tous ces autres moments à venir.

A Anna, ma Nanou, ma petite colloc, mon petit pilier, cette aventure Strasbourgeoise n'aurait pas été la même sans toi. Des moments de déprime à Mulhouse, aux ACR à Colmar, aux soirées Strasbourgeoises, tous ces moments passés ensemble pendant cette période resteront gravés, merci pour tout.

A Quentin, ma bûchette ! Merci de rendre notre Nanou aussi heureuse, bien que tu sois passé du côté obscur de la Lorraine, Strasbourg n'est jamais loin.

A Hugo, merci pour ta gaieté en toutes circonstances, ta popularité n'a d'égal que ta première balle. Merci pour toutes ces belles années, ces belles soirées, l'heure va venir pour vous de profiter. A Aude, merci de prendre soin de notre petit Hugobi, je vous souhaite tout le bonheur à l'autre bout du monde.

A Sacha, mon Sidi, mon Roya ! On peut lire l'accent par écrit paraît-il, merci pour tes drifts de qualité, ton style sans accrocs et ton futur chalet, hâte de venir au Thillot tous les weekends.

A Cassandra, ma Cash, merci pour tous ces rocks endiablés, ton petit grain de folie d'artiste styliste rêveuse qui me fait tant rire, c'est toujours un plaisir de te retrouver.

A Justine, Antoine, Lucien, Lucas et tous les autres de médecine, merci pour tout.

A mes amis de Strasbourg,

A la colloc,

A Yohan, mon Ed Sheeran métisse, l'indécollable du Bd de Nancy, merci pour ton amitié infaillible présente dès les premiers jours à Strasbourg, ces deux années resteront mémorables. Merci pour tes talents de chanteur, footballeur et d'ortho gynéco hors pair.

A Hubert, merci aussi pour tes talents de chanteur, de trotinettiste, de chasseur qui rentre toujours « brocouille », tes pains pita, ravi que tu sois enfin revenu à Strasbourg.

A Anna, encore une fois on n'y échappe pas, merci pour ton petit bordel à la colloc.

A Hélène, sans qui je n'aurai jamais rencontré ma schotz, je te suis à jamais reconnaissant tu le sais ! Tellement fier d'avoir été ton colloc pendant 1 mois, maintenant à ton tour de jouer.

A Paul, mon boucher/charcutier italiano préféré, merci pour toutes ces virées nocturnes pleines de victuailles. Merci pour ta générosité tant en amitié que dans les focaccias.

A Perrine, ma PP, merci pour ta bonne humeur dès le matin qui me rend si heureux, ton second degré et sarcasme légendaires, faire ce confinement avec toi fut une vraie révélation C'est une vraie fierté d'être ton interne pendant les 6 prochains mois.

A Nathan, mon Bégouze, la Starlette de Colmar TV, sache que la situation est grave, grave, grave. Ce premier semestre avec toi fut mémorable, merci pour ta bonne humeur constante, ton éco-responsabilité, ton hygiène irréprochable et ton humour, surtout quand il est drôle.

A Gabriel, mon cher référent ! Merci pour ta gentillesse et tes talents en ski de fond.

A Edgar, merci pour tes kiwis, tes croisés et tes folies en soirée.

A Olivier merci pour tous ces squash, l'élève aura dépassé largement le maître !

Aux autres petits potos de Strasbourg, Marine, Coline, Louise, Juliana, Mathilde, à tous ces petits verres en terrasse, ça sera toujours un plaisir.

A la team de Réa Chir Hautepierre, Clément, Oussama, Lélío, Bastien, Quentin, Emma, Eléna, Margot, Ézéquier, merci pour ce beau semestre à déchoquer les grades C le tout dans la bonne ambiance, c'était un vrai plaisir.

Au Dr Bouchier, merci pour tes explications en Neuroréa mais surtout en matière de sports outdoor, rdv à la Landsberg.

Au Dr Hericher, merci pour ta bienveillance connue dans tout Haute-pierre.

A Alain, Luc, Baptiste L, David, Magda, Cécile, merci pour ce semestre.

A l'équipe de Colmar, Dr Gaertner, Francine, Mathieu, François, Guillaume, Gauthier, Nina, Gaëlle, etc, merci pour cette première année d'internat, merci de m'avoir accueilli et appris les bases dans les conditions idéales et bienveillantes.

A l'équipe de Rea Med, mes chers défailants, Juliette, Teiki, Jean, Ézéquiél, Sabrina, Thiebault, Léa, Valentin, Paul, un semestre dans la douleur mais qui restera mémorable dans une vie d'interne.

Au Dr Studer, merci pour ton sens clinique et tes enseignements de qualité.

Au Dr Demiselle, merci pour toutes ces gardes et ces parties de squash où tu m'as martyrisé.

A la team de Réa Poly, Mateo, MC, Julie, Thierno, Claire et Salomé, merci pour ce beau semestre rempli de greffes pulmonaires, je ferai toutes vos IRM quand vous voulez.

Au Dr Lesthievant, merci pour toutes ces gardes remplies de papiers bleus, hâte d'en refaire à nouveau à tes côtés au T1 !

A Lina, Charles, Emilie, et Xavier, merci pour ce semestre et votre encadrement de qualité.

A mes co-internes de Mulhouse, Bérénice, Claire, Alexis, Antoine, PB, Deborah, Anna, Yurani, merci pour tous ces moments passés à l'internat et à cette salle de sport toute neuve.

Et merci à toutes les infirmières, aides-soignantes, secrétaires et ASH de tous les services dans lesquels j'ai pu passer pour m'avoir supporté au quotidien et pour votre dévouement.

A Marie,

Ma petite Schotzi, merci pour cette belle histoire qui commença dans un certain karaoké et qui nous aura emmené aux quatre coins du monde.

Je n'ai pas les mots pour décrire une telle rencontre, croiser ton chemin fut la plus belle chose qui me soit arrivé.

Merci pour tous ces moments inoubliables de complicité, cette aventure passée à tes cotés fut de loin la meilleure expérience de ma vie. Merci pour ta générosité, ta spontanéité, ta joie de vivre, ta passion, ton rire, ton côté artistique, ta positivité et surtout toutes tes schotzeries. Ce mariage est le symbole de la solidité de notre relation, je suis heureux et honoré de partager ma vie à tes côtés, plein de belles choses nous attendent encore.

Je t'aime

Table des matières

ABREVIATIONS.....	28
INTRODUCTION.....	30
A. Syndrome de détresse respiratoire aiguë : définition, épidémiologie, physiopathologie et étiologie	
30	
Définition.....	30
Épidémiologie.....	31
Physiopathologie.....	32
Étiologie.....	34
B. Syndrome de détresse respiratoire aiguë hors infection à SARS-CoV-2.....	35
Prise en charge et recommandations.....	35
Place de la corticothérapie.....	37
C. SDRA et infection à SARS-Cov-2.....	40
D. Points communs et différences avec le SDRA non SARS-CoV-2.....	41
Points communs.....	41
Différences.....	41
E. SDRA à SARS-CoV-2 et corticothérapie.....	42
Place de la corticothérapie.....	42
Spécificités de la première vague épidémique et des vagues suivantes.....	44
F. SDRA persistant.....	45
MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	50
A. Type et lieu de l'étude.....	50
B. Aspects réglementaires et éthiques.....	50
C. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	50
D. Objectifs et critères de jugements.....	51
E. Données recueillies.....	53
F. Analyse statistique.....	56
RÉSULTATS.....	58
A. Flow Chart.....	58
B. Objectif principal.....	60
C. Objectifs secondaires.....	67
DISCUSSION.....	72
A. Objectif principal.....	72
Caractéristiques de la population.....	72
Utilisation de la corticothérapie.....	77
B. Objectifs secondaires.....	78
C. Points forts et limites.....	80
CONCLUSION.....	83
ANNEXES.....	85
BIBLIOGRAPHIE.....	87

ABREVIATIONS

ACE2	Angiotensin Converting Enzyme 2
ACR	Arrêt Cardio Respiratoire
CEC	Circulation Extra Corporelle
AP-1	Activator Protein 1
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
CMV	Cytomégalovirus
CO ₂	Dioxyde de carbone
CRP	C-Reactive Protein
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire
DXM	Dexaméthasone
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EP	Embolie Pulmonaire
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FiO ₂	Fraction inspirée en Oxygène
GFHT	Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose
GIHP	Groupe d'Intérêt en Hémostase Périopératoire
GR alpha	Glucocorticoid Receptor alpha
HTA	Hypertension Artérielle
HSV	Herpes Simplex Virus
IGS II	Indice de Gravité Simplifié II
IMC	Indice de Masse Corporelle

LIS	Lung Injury Score
MTP	Methylprednisolone
NF-κB	Nuclear Factor-Kappa B
NO	Monoxyde d'Azote
OMS	Organisation Mondiale de la Sante
OR	Odds Ratio
PaO ₂	Pression artérielle en Oxygène
PAVM	Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique
PCT	Procalcitonine
PEP	Pression Expiratoire Positive
Pmot	Pression motrice
PNN	Polynucléaire Neutrophile
Pplat	Pression plateau
SAOS	Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TP	Taux de Prothrombine
USC	Unité de Surveillance Continue
VAC	Ventilation Assistée Contrôlée
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
Vt	Volume courant
VZV	Varicelle Zona Virus

INTRODUCTION

A. Syndrome de détresse respiratoire aiguë : définition, épidémiologie, physiopathologie et étiologie

Définition

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) est un processus inflammatoire atteignant les poumons, entraînant une altération grave des échanges gazeux, avec la présence d'infiltrats alvéolaires et interstitiels sans que l'œdème pulmonaire qui accompagne cette affection ne soit dû à une défaillance ventriculaire gauche.

C'est un œdème pulmonaire qui est dit « lésionnel », entraîné par une hausse de la perméabilité capillaire pulmonaire, secondaire à une agression directe ou indirecte de la membrane alvéolo-capillaire, associé à une inflammation pulmonaire intense et une hypoxémie sévère.

Les premiers cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë sont décrits en 1967 chez les soldats américains au cours de la guerre du Vietnam. Victimes d'un polytraumatisme ouvert balistique, opérés et transfusés, ils développaient deux à trois jours plus tard un tableau de détresse respiratoire aiguë associant une hypoxémie intense, réfractaire à une oxygénothérapie à haut débit, et des opacités alvéolaires bilatérales à la radiographie (1).

La définition la plus récente est établie en 2012 selon les critères de Berlin, sous l'égide de l'European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)(2). Le SDRA est défini par :

- Présence dans les 7 jours suivant une pathologie pulmonaire ou extra-pulmonaire aiguë de symptômes d'insuffisance respiratoire aiguë.
- Infiltrats radiologiques bilatéraux non entièrement expliqués par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique.
- Hypoxémie aiguë (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg) chez un patient ventilé avec une pression expiratoire positive (PEP) d'au moins 5 cmH₂O.

Selon la valeur du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, on distingue différents stades de sévérité du SDRA :

- SDRA légers : $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg
- SDRA modérés : $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg
- SDRA sévères : $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg

Épidémiologie

L'incidence du SDRA, avant l'épidémie du SARS-CoV-2, est estimée entre 6 et 58 cas pour 100000 habitants dans le monde (3).

Selon l'étude LUNG SAFE publiée en 2016 (3), les admissions pour SDRA ont concerné 10,4% des patients de réanimation et 23,4% des patients ventilés. La mortalité hospitalière se situe à 40% environ, atteignant 45% des patients présentant un SDRA sévère.

L'épidémie de SARS-CoV-2 a fortement augmenté l'incidence des cas de SDRA depuis 2020 avec au total en Avril 2022 plus de 500 millions de personnes infectées et plus de 6 millions de décès.

Physiopathologie

Les conséquences initiales de l'œdème inflammatoire responsable du SDRA sont l'apparition d'une hypoxémie profonde, une diminution de la compliance pulmonaire ainsi qu'une augmentation du shunt intra-pulmonaire et de l'espace-mort pulmonaire (2).

C'est la détection de motifs moléculaires exogènes, issus de pathogènes, ou endogènes, issus de tissus lésés de l'organisme, qui constitue l'élément déclencheur initial. Le SDRA est classiquement décrit en une succession de 3 phases :

- 1^{ère} phase : phase aiguë inflammatoire, de J1 à J7, avec œdème interstitiel et alvéolaire, hémorragie intra alvéolaire, membranes hyalines et réaction inflammatoire avec afflux massif de polynucléaires neutrophiles (PNN). Les PNN constituent les principaux effecteurs de la phase aiguë inflammatoire conduisant à la destruction de l'unité alvéolo-capillaire. Ils sont recrutés au sein de l'espace alvéolaire pulmonaire par chimiotactisme par le biais de l'Interleukine 8 (CXCL8), sécrétée par les macrophages alvéolaires activés, les fibroblastes et les cellules endothéliales.

Une fois dans l'alvéole pulmonaire, les PNN poursuivent la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, de radicaux libres, de protéases et de leukotriènes induisant des lésions épithéliales, notamment des pneumocytes de type I, et endothéliales aboutissant à la lésion de la membrane alvéolo-capillaire. La réponse inflammatoire peut alors s'exporter dans la circulation systémique et contribuer à un syndrome de défaillance multiviscérale. Les pneumocytes de type II sont également lésés. Ceci entraîne une réduction de la production de surfactant et favorise le collapsus

alvéolaire. On observe également et une altération de la clairance de l'eau pulmonaire qui gêne la résorption de l'œdème pulmonaire.

- 2^e phase : phase subaiguë, de J7 à J14, qui s'organise avec un début de réparation cellulaire, une prolifération des pneumocytes de type II, une infiltration fibroblastique interstitielle et un dépôt de collagène.
- 3^e phase : phase chronique fibro-proliférative, au-delà de J14, avec une réparation alvéolaire et apparition d'une fibrose interstitielle. Lors de cette phase, il y a une prolifération des pneumocytes de type II avec dépôts de collagène au niveau des voies aériennes distales, ce qui va aboutir à une fibrose histologique et une diminution de la compliance pulmonaire. L'hypoxémie profonde observée est le résultat de plusieurs mécanismes associant une augmentation du shunt intra pulmonaire lié à une diminution du volume pulmonaire aéré et à des phénomènes de dé-recrutement, une altération de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique avec une perfusion inadaptée dans les zones mal ventilées. L'exsudat alvéolo-interstitiel va ensuite s'organiser avec une invasion de la membrane alvéolo-capillaire par des myofibroblastes, une activation de l'angiogenèse et dépôts de fibrine au niveau alvéolaire.

Le processus de lésion de l'unité alvéolo-capillaire est complété par le concept de lésions induites par la ventilation mécanique. Les forces d'étirement imposées à l'alvéole lors de l'administration de hauts volumes courants exacerbent l'agression pulmonaire. Cette aggravation du syndrome par l'administration de volumes courants trop élevés définit le concept de *volotrauma*.

Par le même mécanisme, une surpression au sein de l'alvéole pulmonaire avec une augmentation de la pression transmurale au cours de la ventilation mécanique définit le *barotrauma*. La surdistension des voies aériennes peut ainsi conduire à une rupture bronchique ou alvéolaire avec des lésions bulleuses initialement non visibles sur la radiographie thoracique et qui peuvent se compliquer d'un pneumothorax, pneumomédiastin, pneumopéricarde (4).

Le dernier type de lésion induite par la ventilation mécanique est l'*atélectrauma*. Il est causé par les phénomènes de recrutement et de dé-recrutement à chaque cycle respiratoire sur certaines zones pulmonaires instables. Ces zones vont subir une force de cisaillement pouvant entraîner des lésions de la membrane alvéolaire ainsi que de la membrane capillaire (5).

Étiologie

On distingue classiquement les causes pulmonaires et les causes extra-pulmonaires. Les étiologies sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Causes pulmonaires directes	Causes pulmonaires indirectes
<p>Pneumopathies Bactériennes, Virales (CMV, grippe, VZV), Fongiques, Parasitaires</p>	<p>Choc Ischémie - reperfusion, Anoxie</p>
<p>Inhalations Liquide gastrique, Noyade, Chlore, Fumées</p>	<p>Sepsis et apparentés Péritonite, Pancréatite aiguë, Nécrose digestive</p>
<p>Embolies Graisseeuse, Amniotique, Gazeuse</p>	<p>Polytraumatismes et apparentés CEC, Plasmaphérèse, Polytraumatisme</p>
<p>Infiltration Lymphangite carcinomateuse, Hémopathies, Vascularites / Goodpasture</p>	<p>Toxiques Barbituriques, Héroïne, Bléomycine, Paraquat</p>
<p>Traumatisme Contusions pulmonaires</p>	<p>Divers Éclampsie, Produit de contraste, Acidocétose</p>

Tableau 1 : Le syndrome de détresse respiratoire aiguë - Dr FALCON, 2002 Université Grenoble

B. Syndrome de détresse respiratoire aiguë hors infection à SARS-CoV-2

Prise en charge et recommandations

En dehors du traitement étiologique spécifique de la cause du SDRA, s'il existe, la prise en charge symptomatique est particulièrement codifiée et fait l'objet de recommandations.

Ventilation mécanique

Il est primordial d'assurer une ventilation protectrice dès le diagnostic de SDRA posé afin de limiter les lésions pulmonaires liées à la ventilation mécanique citées précédemment. Les deux objectifs principaux de la ventilation mécanique au cours du SDRA sont de maintenir une oxygénation correcte avec un objectif de PaO₂ entre 55 et 88 mmHg et de prévenir les lésions induites par la ventilation mécanique par une ventilation protectrice.

Les réglages du ventilateur privilégient un faible volume courant, une pression expiratoire positive optimisée, la surveillance de la pression alvéolaire (pression de plateau et pression motrice). Cette stratégie de ventilation protectrice réduit la mortalité de 9% par rapport à une ventilation à volumes courants plus élevés (6).

La ventilation doit générer une pression suffisante dans les voies aériennes pour ouvrir et maintenir ouverts les territoires atelectasiés, sans surdistendre les territoires sains. L'application d'une pression expiratoire positive optimisée est donc nécessaire afin de prévenir l'atélectraumatisme.

Il en résulte les recommandations suivantes :

- Volume courant (V_t) à 6ml/kg de poids idéal théorique chez tous les patients atteints de SDRA
- Pression de plateau (P_{plat}) inférieure à 30 cmH₂O et monitoring de manière quotidienne
- Pression expiratoire positive (PEP) supérieure à 5 cmH₂O chez tous les patients atteints de SDRA et probablement utiliser une PEP élevée chez les patients atteints de SDRA modéré et sévère. Il faut réserver des niveaux élevés de PEP uniquement chez les patients avec une amélioration de l'oxygénation sans dégradation de la compliance. Le réglage doit être individualisé.

Il existe plusieurs profils de SDRA en fonction de la distribution non homogène de l'aération pulmonaire : lobaire, diffus ou mixte (7).

Les modalités ventilatoires sont différentes en fonction du type de présentation. Le SDRA lobaire ou localisé nécessite une PEP inférieure à 10 cmH₂O et répond au décubitus ventral. Les SDRA diffus et mixte répondent plutôt à une PEP élevée supérieure à 10 cmH₂O (8).

Sédation – curarisation

La curarisation est indiquée en cas de rapport $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg. Le curare doit être administré de manière précoce (dans les 48 h après le début du SDRA), en continu et pour une durée maximale de 48 h, avec réévaluation quotidienne.

Décubitus ventral

Indication à placer le patient en décubitus ventral en cas de SDRA avec rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg pour diminuer la mortalité avec des séances prolongées d'au moins 16 heures consécutives (9).

Oxygénation par circulation extra corporelle

Il faut envisager la mise en place d'une oxygénation par circulation extra corporelle (ECMO) veino-veineuse en cas de SDRA sévère avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg et/ou lorsque la ventilation mécanique devient délétère du fait de l'augmentation de la pression de plateau et malgré l'optimisation de la prise en charge du SDRA incluant niveaux élevés de PEP, curarisation et décubitus ventral (10).

Place de la corticothérapie

Le SDRA est une pathologie secondaire à une activation excessive des voies de signalisation pro-inflammatoires.

Cette hypothèse est confirmée par les travaux de l'équipe de Meduri qui montrent que la persistance de l'inflammation pulmonaire et systémique via la présence d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) après une semaine d'évolution des lésions pulmonaires est un facteur prédictif majeur de mortalité dans le SDRA (11).

L'incapacité à réguler à la baisse la production de médiateurs inflammatoires est associée à une réparation pulmonaire inadaptée et à l'incapacité à améliorer les échanges gazeux et la mécanique ventilatoire. Une immunomodulation active régulant les voies de l'inflammation, de la prolifération et de l'apoptose cellulaire (NF- κ B et AP-1) pourrait donc être efficace dans

le traitement du SDRA (10). En raison de leur propriétés puissantes anti inflammatoires et anti fibrotique, les glucocorticoïdes pourraient avoir un intérêt afin d'atténuer les dommages pulmonaires et systémiques.

Plusieurs méta-analyses ont démontré qu'un traitement par corticostéroïdes dans le SDRA précoce et tardif (SDRA persistant après 7 jours) permet une réduction significative des marqueurs d'inflammation, une amélioration des échanges gazeux, une réduction de la durée de la ventilation mécanique, une réduction de la durée de séjour en réanimation et une réduction non significative de la mortalité (12). Ces résultats sont confirmés par un essai contrôlé randomisé de l'équipe de Meduri qui met en évidence un bénéfice en faveur d'un traitement prolongé par méthylprednisolone à 1 mg/kg/j débuté dès le diagnostic posé et pendant 28 jours sur la dysfonction d'organe, la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en unité de soins intensifs avec une réduction non significative en terme de mortalité (13,14).

Ces résultats sont confirmés par un deuxième essai contrôlé randomisé, publié en 2020 par l'équipe de Vilar (10) qui évalue l'efficacité d'un traitement introduit de manière précoce dès le diagnostic par dexaméthasone 20 mg/j de J1 à J5 puis 10 mg/j de J6 à J10 dans le SDRA non SARS-CoV-2. Il met en évidence dans le groupe « dexaméthasone » une augmentation de 4,8 jours sans ventilation mécanique à J28 et une diminution de la mortalité à J60 (21% dans le groupe dexaméthasone vs 36% dans le groupe contrôle). La proportion d'événements indésirables ne différait pas significativement, notamment concernant le risque infectieux. L'hyperglycémie cortico-induite était l'effet indésirable le plus fréquemment observé.

La mortalité globale du SDRA reste importante, de l'ordre de 25 à 40%, il paraît désormais difficile d'écarter la corticothérapie dans le traitement du SDRA. Cependant, il persiste encore plusieurs incertitudes concernant les modalités de ce traitement. Les deux molécules principales disponibles sont la méthylprednisolone et la dexaméthasone, avec des propriétés pharmacologiques différentes.

Glucocorticoïde	Durée d'action (h)	Effet minéralocorticoïde	Puissance anti inflammatoire	Équivalent 5 mg prednisone
Méthylprednisolone	Intermédiaire (1/2 vie 18h-36h)	0,5	x 5	4 mg
Dexaméthasone	Prolongée (1/2 vie 36h-54h)	0	x 25-30	0,75 mg

Tableau 2 : Propriétés pharmacologiques de la dexaméthasone et méthylprednisolone

Le meilleur moment de l'introduction de la corticothérapie est encore incertain même si les données physiopathologiques retrouvées dans la littérature citée ci-dessus sont en faveur d'une introduction précoce de la corticothérapie. Par ailleurs, l'introduction tardive d'une corticothérapie après deux semaines d'évolution du SDRA est associée à une possible augmentation de la mortalité (15).

Plusieurs études ont démontré que l'arrêt prématuré de l'administration prolongée de corticoïdes dans le SDRA était associé à une détérioration physiologique avec une dégradation clinique et une ré-ascension des marqueurs inflammatoires nécessitant une réintroduction du

traitement (16). Il est donc nécessaire d'établir un schéma détaillé et personnalisé de décroissance de la corticothérapie.

C. SDRA et infection à SARS-Cov-2

Le coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la maladie respiratoire Covid-19 et du syndrome de détresse respiratoire aiguë lié au SARS-CoV-2, est apparu en Chine fin 2019 à partir d'une source zoonotique.

Le SARS-CoV-2 se transmet essentiellement par émission de gouttelettes respiratoires. Ces gouttelettes respiratoires peuvent infecter un sujet susceptible soit par contact direct avec une muqueuse (transmission directe) soit par l'intermédiaire d'un contact avec une surface contaminée par les sécrétions nasales, buccales ou conjonctivales (transmission indirecte). La protéine S du SARS-CoV-2 utilise le récepteur cellulaire ACE2, une métalloprotéase dont la fonction première est la dégradation de l'angiotensine II en angiotensine, pour rentrer dans la cellule hôte (17).

La majorité des cas de Covid-19 sont asymptomatiques. Certains patients peuvent développer tout un panel de gravité d'atteintes respiratoires, de l'atteinte bénigne avec un syndrome pseudo-grippal jusqu'à une maladie respiratoire nécessitant des soins hospitaliers. Cette atteinte respiratoire peut évoluer vers une forme grave avec un état d'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique nécessitant une assistance ventilatoire mécanique prolongée et un séjour en service de soins intensifs. Nous pouvons alors parler de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) défini par les critères de Berlin cités précédemment.

D. Points communs et différences avec le SDRA non SARS-CoV-2

Points communs

Les patients atteints de SDRA lié à la Covid-19 ont une morphologie pulmonaire et une mécanique respiratoire semblables aux patients atteints de SDRA dit « classique » non lié à la Covid-19. Les deux types de SDRA sont caractérisés par une infiltration de cellules inflammatoires provoquant une réponse inflammatoire locale excessive avec une altération de la structure pulmonaire normale avec des lésions alvéolaires et capillaires.

Il existe dans les deux cas une altération de la compliance pulmonaire ainsi qu'une augmentation de l'espace mort. Actuellement, aucun argument ne plaide en faveur d'une stratégie spécifique de ventilation mécanique différente de celle actuellement recommandée au cours du SDRA classique (18).

Le pourcentage de « répondeurs » au décubitus ventral en termes d'oxygénation au cours du SDRA Covid-19 est identique à celui rapporté au cours du SDRA non Covid-19. Les patients considérés comme répondeurs au décubitus ventral sont ceux ayant présenté une augmentation de la PaO₂ d'au moins 20% ou de plus de 20 mmHg (19).

Différences

Une particularité du SDRA lié à la Covid-19 est le nombre inhabituel de patients présentant tout à la fois une altération de la compliance du système respiratoire peu marquée (compliance \geq 50 ml/cmH₂O) et une hypoxémie profonde (20). Cette compliance du système respiratoire peu abaissée s'explique par une perte de volume pulmonaire aéré moins marquée.

D'une part, ceci peut être lié au fait que des anomalies vasculaires spécifiques semblent fréquentes au cours de la Covid-19 et ces patients pourraient présenter une altération particulièrement marquée de la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (21).

D'autre part, ceci peut être lié à une augmentation plus marquée de l'espace mort alvéolaire avec des zones ventilées mais mal perfusées liées à l'état d'hypercoagulabilité lié à la Covid-19. Les données anatomopathologiques montrent des altérations vasculaires spécifiques et une incidence importante des événements thromboemboliques chez les patients Covid-19. En effet, il a été démontré entre les deux types de SDRA une différence des concentrations de D-Dimères avec une élévation significative des D-Dimères dans le groupe SDRA Covid-19 en lien avec cet état d'hypercoagulabilité (18).

E. SDRA à SARS-CoV-2 et corticothérapie

Place de la corticothérapie

Plusieurs essais contrôlés randomisés ont évalué l'efficacité d'un traitement par corticoïdes dans le cadre de l'infection à SARS-CoV-2 chez les patients hospitalisés sous oxygénothérapie.

L'essai REMAP-CAP (22) évalue l'efficacité d'un traitement par Hydrocortisone 50 mg / 6h pendant 7 jours vs placebo chez des patients admis en réanimation pour un SDRA lié au SARS-CoV-2. Les résultats montrent une probabilité de bénéfice de 93% en faveur de l'hydrocortisone sur la durée de ventilation mécanique et l'absence de support vasopresseur à 21 jours et une probabilité de bénéfice de 80% en faveur de l'hydrocortisone si un état de choc était associé.

L'étude CoDEX (23) évalue l'efficacité d'un traitement par dexaméthasone versus placebo pendant 10 jours (20 mg/j de J1 à J5 et 10 mg/j de J6 à J10) chez les patients admis en réanimation avec un SDRA modéré à sévère lié au SARS-CoV-2. Il montre un bénéfice sur la durée de ventilation mécanique à J28 en faveur du groupe dexaméthasone avec 6,6 jours [5,0-8,2 ; IC 95%] sans ventilation mécanique dans le groupe dexaméthasone contre 4,0 jours [2,9-5,4 ; IC 95%] dans le groupe placebo avec une différence significative de 2,26 jours [0,2-4,38 ; IC 95% ; $p = 0,04$].

L'essai RECOVERY (24), contrôlé, randomisé contre placebo et multicentrique de large effectif, évalue l'efficacité d'une corticothérapie précoce à faible dose par dexaméthasone 6 mg par jour pendant 10 jours lors d'une infection à SARS-Cov-2 nécessitant une hospitalisation. Il montre une diminution significative de la mortalité à 28 jours chez les patients nécessitant une ventilation mécanique invasive (29,3% vs 41,4% ; RR 0,64 [0,51-0,81 ; IC 95%]) et chez les patients nécessitant une oxygénothérapie sans ventilation invasive (23,3% vs 26,2% ; RR 0,82 [0,72-0,94 ; IC95%]).

Une méta-analyse, publiée en septembre 2020, regroupant les données de sept essais randomisés évalue l'effet des corticoïdes sur la mortalité à J28 dans la prise en charge des infections sévères à SARS-CoV-2 (25). La mortalité est significativement diminuée dans le bras dexaméthasone par rapport au *standard of care* ou au placebo (OR = 0,64 [0,50-0,82] ; IC 95% ; $p < 0,001$). Pour les autres molécules évaluées, il n'était pas retrouvé d'effet significatif sur la mortalité (OR = 0,69 ; $p = 0,13$), que ce soit pour l'hydrocortisone (OR = 0,91 ; $p = 0,87$) ou pour la méthylprednisolone.

Spécificités de la première vague épidémique et des vagues suivantes

Les patients hospitalisés en service de Réanimation pour un SDRA lié au SARS-CoV-2 lors de la première vague (de Février 2020 à Août 2020) n'ont bénéficié d'aucun protocole de traitement spécifique du fait de l'absence de recommandations en faveur d'un traitement pharmacologique dans cette situation particulière.

Du fait de l'état d'hypercoagulabilité mis en évidence lors de l'infection à SARS-CoV-2 avec une élévation significative du taux de D-Dimères et de la fréquence importante d'évènements thromboemboliques en réanimation, un protocole d'anticoagulation spécifique est rapidement mis en place le 3 Avril 2020 par le Groupe d'intérêt en Hémostase Péri-opératoire (GIHP) et le Groupe Français d'études sur l'Hémostase et la Thrombose (GFHT). Il propose de réaliser une anticoagulation par Héparine à dose préventive, préventive renforcée ou curative selon les facteurs de risque propres aux patients ou à leur état d'oxygénorequérance (26).

Lors des vagues suivantes de l'épidémie (à partir de Septembre 2020), suite aux résultats publiés de l'essai RECOVERY et aux recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) préconise l'administration d'un traitement par dexaméthasone 6 mg par jour pendant 10 jours chez tous les patients hospitalisés et nécessitant une oxygénothérapie pour une infection à SARS-CoV-2 en l'absence de contre-indication (27).

Le HCSP recommande également l'utilisation d'un second traitement immunosuppresseur : le Tocilizumab (inhibiteur du récepteur de l'Interleukine 6), qui montre un bénéfice chez les patients avec une CRP ≥ 75 mg/L, sous oxygénothérapie à haut débit et en l'absence d'amélioration après 48h de dexaméthasone (27).

F. SDRA persistant

Le SDRA non résolutif ou persistant est défini par la persistance après 7 jours d'un rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ inférieur à 200 mmHg associé à des opacités radiologiques bilatérales non expliquées par une dysfonction cardiaque gauche (28).

Il est associé à une diminution de l'efficacité de la PEP, une diminution de la réponse aux manœuvres de recrutement, une diminution de la réponse au décubitus ventral et une absence d'amélioration du Lung Injury Score (LIS) associant PEP, compliance, rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ et aspect radiologique (29) (Annexe n°1).

Le SDRA persistant est associé à une mortalité importante car souvent associé à une défaillance multi-viscérale et une fibrose pulmonaire. Il est aussi associé à une durée de ventilation mécanique importante, une augmentation de la durée de séjour en réanimation et une augmentation des complications respiratoires (30).

Le SDRA persistant doit faire rechercher une complication telle que la persistance de la cause initiale, une insuffisance cardiaque gauche, une surinfection virale, bactérienne ou fongique, une ventilation mécanique inadaptée ou l'évolution vers une fibrose pulmonaire.

Après l'élimination de toutes les autres causes, il faut rechercher la présence d'une dysrégulation persistante des mécanismes inflammatoires et de réparation tissulaire menant à la fibrose pulmonaire (30).

Le diagnostic formel de fibrose pulmonaire ne peut se faire qu'à partir d'une biopsie chirurgicale, possible au lit du patient, et d'une analyse anatomopathologique qui permettra également d'éliminer un diagnostic différentiel. Il a été montré qu'une biopsie pulmonaire

chirurgicale est contributive dans 78% des cas et permet une thérapie adaptée par la suite qui permet une diminution des jours sans ventilation mécanique et une meilleure survie (31).

Lorsqu'une fibrose pulmonaire est confirmée, une corticothérapie à forte posologie et prolongée a un intérêt de par son action régulatrice sur l'inflammation active et sur la régulation de la fibroprolifération (32).

Les corticoïdes vont inhiber la réponse immunitaire de l'hôte et exercent leurs effets par le biais de récepteurs intracellulaire cytosoliques spécifiques GR alpha. Le couple GR alpha / corticoïde ainsi activé va pénétrer dans le noyau et va ensuite inhiber l'activation transcriptionnelle de plusieurs cytokines et gènes d'adhésion cellulaire en se liant aux facteurs de transcription ou en bloquant leur activation. Ceci va aboutir *in fine* à la réduction de l'extravasation du plasma par les jonctions intercellulaires du capillaire, l'inhibition de l'adhésion et de la migration des leucocytes à travers la paroi capillaire, l'inhibition des gènes inflammatoires des leucocytes et le blocage de la transcription de protéines inflammatoires via le facteur nucléaire kappa B (33).

Un premier essai contrôlé randomisé de faible effectif réalisé par Meduri et al. en 1998 évalue l'efficacité d'un traitement par méthylprednisolone dans le SDRA persistant non lié au SARS-CoV-2 à partir de J7 avec une dose initiale de 2 mg/kg/j puis dégressive avec une durée totale de 32 jours versus placebo. Les patients considérés comme répondeurs au traitement sont définis par une diminution du score LIS de plus d'un point. Il retrouve un bénéfice en faveur du traitement par méthylprednisolone (MTP) versus placebo avec une diminution significative de la mortalité (12% vs 62% ; $p = 0,02$), une diminution du nombre de jours passés sous ventilation mécanique (11,5 jours de ventilation mécanique dans le groupe MTP vs 23 jours

dans le groupe placebo ; $p = 0,001$), une amélioration du score de lésion pulmonaire LIS (1,7 groupe MTP vs 3,2 groupe placebo ; $p < 0,001$) et du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ à J10 (262 vs 148 ; $p < 0,001$) (32). Cependant, la fiabilité de cette étude est discutable avec une méthodologie de randomisation réalisée en faveur du groupe méthylprednisolone avec un effet plus grand dans le groupe test ainsi qu'un croisement entre les groupes lorsque les sujets étaient non répondeurs au traitement.

Ceci a motivé la réalisation d'un autre essai contrôlé et randomisé de plus grand effectif réalisé par l'équipe de Steinberg en 2006 (15) qui évalue l'efficacité d'un traitement par méthylprednisolone de 2 mg/kg/j débuté à J7 du début d'un SDRA non lié au SARS-CoV-2 versus placebo avec une décroissance progressive de la corticothérapie après 7 jours de traitement. Les résultats ne montrent pas de différence significative en termes de mortalité à 60 jours avec 29,2 % dans le groupe méthylprednisolone vs 28,6 % dans le groupe placebo ($p = 1,0$) ou à 180 jours avec 31,5 % vs 31,9 % ($p = 1,0$). Cependant, dans le groupe méthylprednisolone, il y a une diminution significative de la durée de ventilation mécanique à J28 avec un nombre de jours sans ventilation mécanique dans le groupe méthylprednisolone à 11,2 jours vs 6,8 jours dans le groupe placebo ($p < 0,001$) et à J180 avec 159 jours vs 149 jours ($p = 0,04$).

On retrouve une amélioration des paramètres respiratoires avec une amélioration du rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ à J3 et J14, une amélioration de la pression de plateau à J7 ainsi qu'une amélioration de la compliance à J7 et J14 (cf Figure 1). Il existe aussi une différence significative en faveur du groupe méthylprednisolone concernant l'état hémodynamique avec une augmentation nombre de jours passés sans état de choc ainsi qu'une réduction significative de la durée de séjour en réanimation.

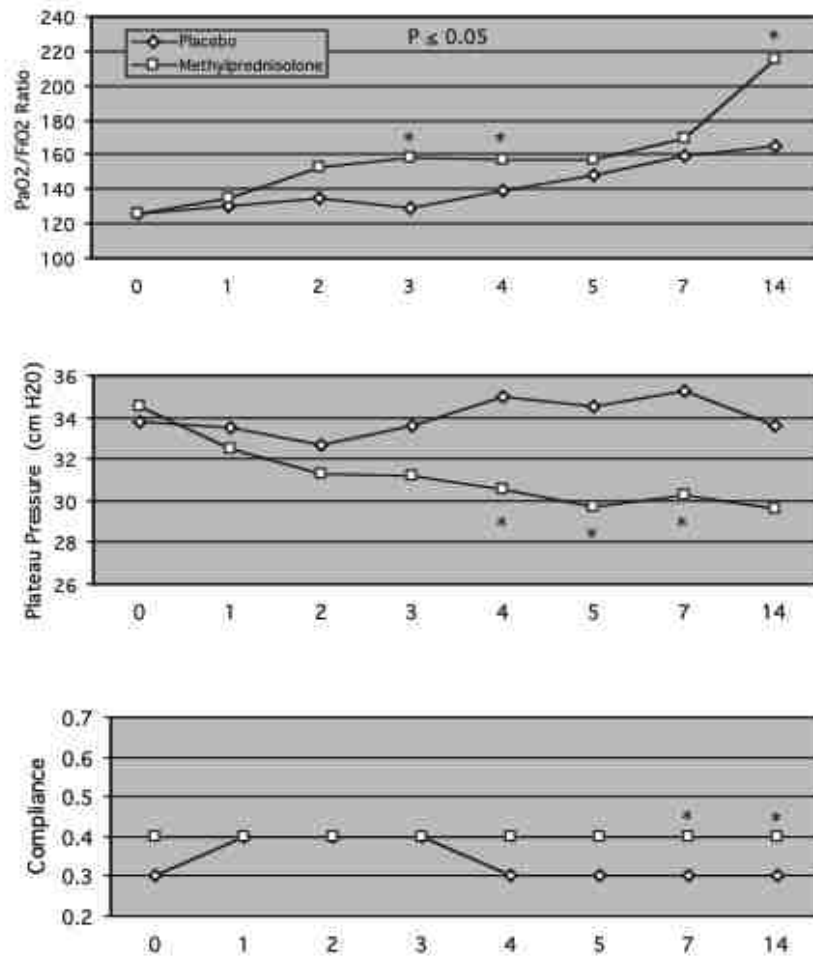


Figure 1 : Évolution des paramètres respiratoires de J0 à J14, Steinberg et al (15).

Dans un sous-groupe de patients chez qui le traitement par méthylprednisolone est instauré après 14 jours d'évolution, on observe une augmentation significative de la mortalité à J60 (35% dans le groupe méthylprednisolone vs 8% dans le groupe placebo, $p = 0,02$) ainsi qu'à J180 (44% dans le groupe méthylprednisolone vs 12% dans le groupe placebo, $p = 0,01$).

Malgré l'amélioration des paramètres physiologiques respiratoires et cardiovasculaires, cette étude montre que le traitement par méthylprednisolone dans le SDRA persistant n'améliore pas la mortalité et peut même avoir un effet négatif lorsque le traitement est introduit après J14. L'intérêt d'un traitement par corticoïdes dans l'indication précise du SDRA persistant

après 7 jours de ventilation mécanique et sans amélioration clinique reste encore controversé avec seulement deux essais contrôlés randomisés, des résultats contradictoires et un faible nombre de patients inclus.

En ce qui concerne le SDRA persistant, c'est-à-dire après au moins 7 jours d'évolution, lié au SARS-CoV-2, actuellement aucune étude n'a encore évalué l'efficacité d'un traitement par corticoïdes. Lors de l'épidémie de SARS-CoV-2 et particulièrement lors de la première vague, plusieurs modalités de traitement par corticoïdes ont été administrées sans réelle preuve dans la littérature de leur efficacité avec une importante hétérogénéité des pratiques.

L'objectif de ce travail est de réaliser une analyse descriptive des patients hospitalisés en service de réanimation au centre hospitalo-universitaire (CHU) de STRASBOURG du 01/01/2020 au 31/12/2021 ayant présenté un SDRA persistant lié au SARS-CoV-2 pour lequel un traitement par dexaméthasone ou méthylprednisolone a été introduit.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

A. Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, réalisée aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Ce travail ne comporte aucune modification aux soins apportés aux patients.

B. Aspects réglementaires et éthiques

Cette étude entre dans le cadre de la loi de bioéthique relative aux recherches impliquant la personne humaine du 5 Mars 2012. Elle a obtenu l'accord du comité d'éthique et de la recherche biomédicale des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg sous la forme d'un avis favorable rendu le 21/03/2022 par le Délégué à la Protection des Données sous la référence R22-014.

C. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les patients majeurs hospitalisés dans les services de réanimation chirurgicale, adultes et pédiatriques, du Nouvel Hôpital Civil (NHC) et du Centre Hospitalier d'Haute-pierre (HTP), dans les services de Soins Intensifs ou Continus et les Salles de Surveillance Post Interventionnelle convertis en réanimations « éphémères » pour une infection au SARS-CoV-2 au cours de la première vague épidémique et des suivantes, soit du 1^{er} Mars 2020 au 31 Décembre 2021, et ayant reçu un traitement par corticoïdes pour un SDRA persistant ont été inclus. Le SDRA persistant dans notre étude est défini par un rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ inférieur à 200mmHg à J14 de l'hospitalisation dans un service de réanimation chez un patient intubé et ventilé en ventilation mécanique. Il s'agit donc de SDRA modérés à sévères selon les critères de Berlin.

Les critères d'exclusion sont les patients mineurs, les femmes enceintes et les patients recevant un traitement par corticoïdes pour une autre raison qu'un SDRA persistant, telle que :

- Patients n'ayant reçu qu'une corticothérapie par dexaméthasone à la phase initiale de la prise en charge d'une pneumopathie Covid-19, telle que recommandé à partir de la deuxième vague épidémique.
- Bronchospasme.
- Corticothérapie substitutive par hémisuccinate d'hydrocortisone dans le cadre d'un état de choc septique sévère, sans SDRA associé.
- Poursuite d'un traitement de fond par corticoïdes pour une autre pathologie.

D. Objectifs et critères de jugements

L'objectif principal de notre étude est de caractériser la population des patients hospitalisés dans les services de Réanimation concernés présentant un tableau de SDRA persistant secondaire à une infection au SARS-CoV-2 et de caractériser l'utilisation d'un traitement par corticoïdes dans cette population.

L'objectif secondaire de cette étude est de comparer, dans la population définie ci-dessus, les patients décédés et les patients survivants en service de réanimation selon les critères de jugement suivants :

- La gravité du patient évaluée par le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) à l'admission, puis son évolution à J-14, J-7, J1, J3, J5 et J10, considérant J1 comme le jour d'initiation de la corticothérapie (Annexe 2).

- Le rapport PaO₂ / FiO₂ à l'admission et son évolution à J-14, J-7, J-1, J1, J3, J5 et J10, considérant J1 comme le jour d'initiation de la corticothérapie.
- L'âge.
- Le score de LIS à J1 et à J10, considérant J1 comme le jour d'initiation de la corticothérapie.
- La durée de ventilation mécanique et le sevrage des thérapeutiques complémentaires (curare, décubitus ventral et monoxyde d'azote) entre J1 et J10, considérant J1 comme le jour d'initiation de la corticothérapie.
- La fonction rénale mesurée par le DFG à J1 et J10 et l'état de surcharge hydro sodée mesurée par le poids à J1 et J10, considérant J1 comme le jour d'initiation de la corticothérapie.
- Les complications liées à la corticothérapie : neuromyopathie de réanimation, hémorragie digestive ou complication infectieuse.

Il est important de garder en mémoire que des vagues successives ont été observées durant l'épidémie du SARS-CoV-2 avec des particularités propres à chacune en termes de prise en charge, selon l'évolution des connaissances et des recommandations. Suite à l'essai RECOVERY (24), il est recommandé d'introduire une corticothérapie chez tous patients présentant une pneumonie à SARS-CoV-2, nécessitant une hospitalisation et une oxygénothérapie. Ce changement majeur de modalité de prise en charge thérapeutique nous a incité à réaliser deux sous-groupes de patients selon qu'ils étaient pris en charge lors de la première vague de l'épidémie, soit du 1^{er} janvier 2020 au 30 juin 2020, ou lors des vagues suivantes, soit du 1^{er} Juillet 2020 au 31 Décembre 2021.

E. Données recueillies

Le recueil de données est réalisé de manière rétrospective sur les logiciels ICCA[®] et DxCare[®].

Afin de répondre à l'objectif principal, plusieurs types de données ont été recueillies.

Caractéristiques de la population :

- Données démographiques : âge, poids, sexe, taille, indice de masse corporelle (IMC).
- Score IGS II (Indice de Gravité Simplifié) à l'admission.
- Facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, dyslipidémie, tabagisme, diabète.
- Comorbidités : cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, respiratoires (BPCO, asthme, SAOS), rénales (insuffisance rénale chronique, dialyse), neurologiques (AVC, épilepsie) et l'état d'immunodépression (transplantation, maladie auto immune, cancer évolutif, infection par le VIH, traitement par corticoïdes).

L'histoire et l'évolution de la pathologie Covid-19 au cours du séjour en Réanimation, avant l'introduction de la corticothérapie.

- Chronologie de la maladie : date des premiers symptômes, d'hospitalisation, d'hospitalisation en réanimation et d'intubation.
- Présence d'un état de choc définie par l'utilisation de Noradrénaline.

- Clinique respiratoire : pourcentage d'atteinte au scanner, pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, embolie pulmonaire, pneumothorax, épanchement pleural drainé.
- Moyens thérapeutiques respiratoires : décubitus ventral, curare, monoxyde d'azote, ECMO.
- Épuration extra rénale.
- Type d'anticoagulation : préventive, préventive renforcée ou curative.
- Infection virale, bactérienne ou fongique, documentée ou non.
- Traitement spécifique de la Covid-19 : Remdesivir, Tocilizumab, Lopinavir-Ritonavir ou Hydroxychloroquine.

Caractéristiques cliniques et para cliniques du patient la veille de l'introduction de la corticothérapie (J-1) en considérant J1 comme le jour d'introduction du traitement.

- Hémodynamique : état de choc et traitement (Noradrénaline, Adrénaline ou Dobutamine) hypertension artérielle traitée ou fibrillation atriale.
- Paramètres de la ventilation mécanique : type de ventilation, FiO₂, PEP, Pression de plateau (Pplat), Pression motrice (Pmot), volume courant (Vt), auto PEP et compliance pulmonaire.
- Clinique respiratoire : embolie pulmonaire, pneumothorax ou épanchement pleural drainé.
- Moyens thérapeutiques respiratoires : décubitus ventral, curare, monoxyde d'azote ou ECMO.
- Fonction rénale : épuration extra rénale, DFG (égal à 0 si épuration extra rénale), poids.

- Type d'anticoagulation : préventive, préventive renforcée ou curative.
- Infection pulmonaire : bactérienne, virale ou fongique, traitée ou non.
- Données biologiques : lactatémie, PaO₂, PaCO₂, pH, HCO₃⁻, DFG, D-Dimères, hémoglobine, plaquettes, leucocytes, CRP, PCT, bilirubine totale et TP.

Les différentes modalités de la corticothérapie :

- Jour d'introduction par rapport à la date d'admission en réanimation.
- Molécule utilisée : dexaméthasone, méthylprednisolone.
- Posologie quotidienne de J1 à J10.

Afin de définir deux groupes de patients (morts vs survivants) en réanimation, la mortalité à J30, J90 et en service de réanimation est reportée.

Ensuite afin de comparer ces deux populations de patients sur les objectifs secondaires cités précédemment, plusieurs données sont recueillies, toujours en considérant J1 comme le jour d'initiation de la corticothérapie :

- Durée de ventilation mécanique.
- Thérapeutiques respiratoires à J1 et J10 : décubitus ventral, curare ou monoxyde d'azote.
- Score SOFA et ses différentes composantes à l'admission, J-14, J-7, J-1, J1, J3, J5 et J10.
- Rapport PaO₂ / FiO₂ à l'admission, J-14, J-7, J-1, J1, J3, J5, J10
- Fonction rénale avec le DFG reporté à l'admission, J-14, J-7, J-1, J1, J3, J5 et J10 ainsi que le poids à J1 et J10.

- Complications liées à la corticothérapie : neuromyopathie de réanimation (si mentionnée dans le dossier médical), hémorragie digestive haute ou basse, pneumopathie infectieuse bactérienne, virale ou fongique définie par la présence d'un traitement anti infectieux qu'elle soit documentée ou non.
- Score de LIS modifié calculé à J1 et J10 selon les paramètres suivants : rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PEP, compliance pulmonaire (calculable uniquement si le patient est ventilé en ventilation mécanique invasive contrôlée)

F. Analyse statistique

L'analyse de l'objectif principal est descriptive. Les données qualitatives sont exprimées en nombres et en pourcentages et les données quantitatives sont exprimées en médianes et écarts interquartiles.

L'analyse de l'objectif secondaire vise à comparer deux populations différentes (décédés vs survivants), les données qualitatives sont comparées avec un test exact de Fisher en analyse univariée et les données quantitatives sont comparées par un test de Mann Whitney en analyse univariée.

Deux analyses multi variées sont réalisées. La première, plus restrictive prend en compte uniquement l'âge et le PAFI J-1. La deuxième prend en compte plusieurs critères supplémentaires avec intégration du score LIS J1, LIS J10, lactate J-1, l'âge et le score SOFA à l'admission. Un résultat est considéré comme significatif si le « p » calculé est inférieur à 0,07

Un modèle mixte est ensuite réalisé avec une analyse simultanée du facteur « groupes » et du facteur « temps ». Une première analyse est réalisée selon ce modèle sur l'évolution du rapport PAFI et une deuxième analyse est réalisée sur l'évolution du score SOFA.

RÉSULTATS

A. Flow Chart

Entre le 1^{er} Janvier 2020 et le 31 Décembre 2021, 550 patients ont été hospitalisés dans les différents services de réanimation au sein des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg pour une infection au SARS-CoV-2. Parmi eux, 37 patients ont un dossier manquant sur le logiciel ICCA® et ont donc été exclus du recueil de données. Un total de 513 patients a donc été inclus dans notre screening.

D'une part, 323 patients ont reçu un traitement par corticoïdes au cours de leur prise en charge. Parmi eux, 267 présentent un ou plusieurs critères d'exclusion : patients n'ayant reçu qu'une corticothérapie par dexaméthasone à la phase initiale de la prise en charge d'une pneumopathie Covid-19, telle que recommandé à partir de la deuxième vague épidémique, bronchospasme, corticothérapie substitutive par hémisuccinate d'hydrocortisone dans le cadre d'un état de choc septique sévère sans SDRA associé, poursuite d'un traitement de fond par corticoïdes pour une autre pathologie.

D'autre part, 157 patients ont présenté un SDRA persistant selon notre définition. Pour rappel, il s'agit de la persistance d'un rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$ chez un patient intubé et en ventilation mécanique invasive à J14.

Enfin, 33 patients n'ont présenté ni SDRA persistant ni n'ont reçu de corticothérapie au cours de leur séjour en réanimation.

Sur les 157 patients, 101 n'ont pas reçu de traitement par corticoïdes à forte dose.

Au total, 56 patients ont à la fois présenté un SDRA persistant et reçu une corticothérapie pour cette indication précise et ont donc été inclus dans l'étude. Parmi eux, 38 patients ont été pris en charge lors de la première vague et 18 patients ont été pris en charge au décours des vagues suivantes.

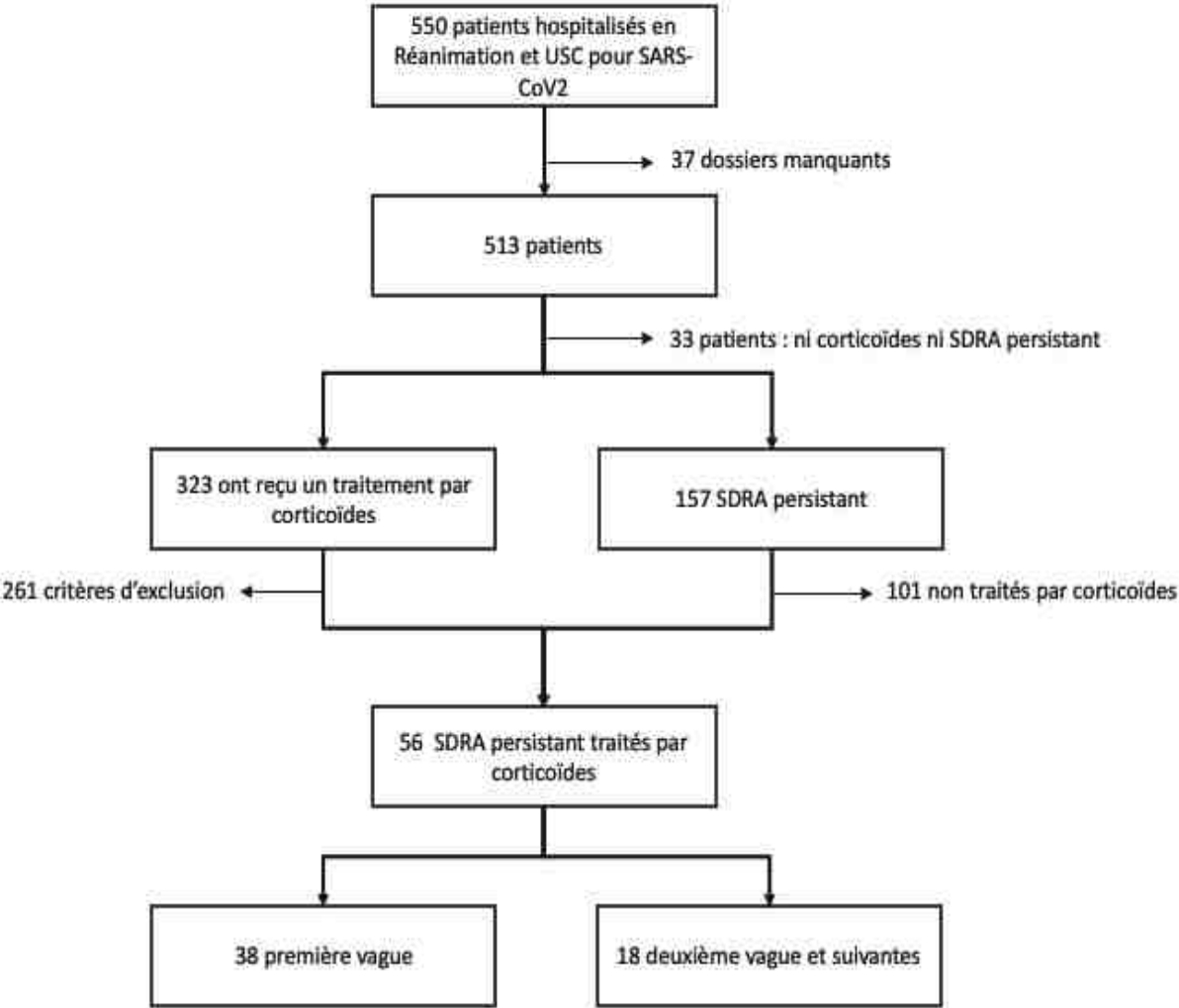


Figure 2 : Flow Chart

B. Objectif principal

Pour rappel, l'objectif principal est de caractériser la population des patients hospitalisés en Réanimation et présentant un tableau de SDRA persistant secondaire à une infection au SARS-CoV-2. La deuxième partie de l'objectif principal est de caractériser l'utilisation d'un traitement par corticoïdes dans cette population.

Caractéristiques de la population

Les caractéristiques démographiques et les comorbidités de la population sont représentées dans le tableau 3. La population étudiée est majoritairement masculine. Le score IGS II médian est de 47, soit une mortalité prédite de 39,1%.

	Population totale (N=56)	1^e vague (N=38)	Autres vagues (N=18)
Site d'hospitalisation, n (%)			
Hautepierre	23 (41)	17 (45)	6 (33)
Nouvel Hôpital Civil	33 (59)	21 (55)	12 (67)
Sexe du patient, n (%)			
Hommes	42 (75)	30 (79)	12 (67)
Femmes	14 (25)	8 (21)	6 (33)
Âge, années - médiane [IQR]	66 [62 - 72]	66 [62 - 73]	66 [62 - 69]
IMC, kg/m² - médiane [IQR]	29 [26 - 31]	28 [26 - 31]	29 [28 - 35]
IGS II, médiane [IQR]	47 [39 - 53]	47 [37 - 56]	48 [41 - 51]
Facteurs de risque cardiovasculaires, n (%)			
HTA	28 (50)	19 (50)	9 (50)
Tabac	16 (29)	5 (13)	11 (61)
Dyslipidémie	20 (36)	12 (32)	8 (44)
Diabète	12 (21)	5 (13)	7 (39)
Insuffisance cardiaque, n (%)	3 (5)	1 (3)	2 (11)
Cardiopathie ischémique, n (%)	5 (9)	2 (5)	3 (17)
Antécédents respiratoires, n (%)			
Asthme	6 (11)	6 (16)	0
BPCO	3 (5)	0 (0)	3 (17)
SAOS	7 (13)	6 (16)	1 (6)
Antécédents rénaux, n (%)			
Insuffisance rénale chronique	4 (7)	3 (8)	1 (6)
Épuration extra-rénale	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Antécédents neurologiques, n (%)			
AVC	3 (5)	1 (3)	2 (11)
Épilepsie	0	0	0
Immunodépression, n (%)			
Transplantation	4 (7)	2 (5)	2 (11)
Cancer évolutif	3 (5)	1(3)	2 (11)
Corticothérapie au long cours	4 (7)	2 (5)	2 (11)
VIH	0	0	0
Maladie auto-immune	3 (5)	2 (5)	1 (6)

Légende : IMC = Indice de masse corporelle ; IGS II = Indice de Gravité Simplifiée II ; HTA = hypertension artérielle ; BPCO = Bronchopneumopathie chronique obstructive ; SAOS = Syndrome d'apnées obstructive du sommeil ; AVC = Accident vasculaire cérébral ; VIH = Virus de l'immunodéficience humaine

Tableau 3 : Données démographiques et comorbidités

Évolution chronologique de la maladie

Les données d'évolution chronologique de la maladie sont rapportées dans le tableau 4.

Délais selon l'évènement (<i>jour ; médiane – IQR</i>)	Population totale (N=56)	1 ^e vague (N=38)	Autres vagues (N=18)
Délai [début symptômes - admission réanimation]*	9 [7 – 11]	8 [6 - 11]	9 [7 – 10]
Délai [début symptômes - intubation]**	9 [7 – 13]	9 [6 – 11]	12 [9 – 13]
Délai [admission hôpital - intubation]***	1 [0 – 4]	1 [0 – 2]	4 [4 – 6]
Délai [intubation - extubation ou décanulation]****	44 [25 – 64]	41 [25 – 57]	73 [54 – 132]
Délai [admission réa - décès réanimation]*****	24 [21 – 35]	24 [18 – 41]	29 [22 – 31]

Légende : * Durée écoulée entre la date du début des symptômes et la date d'hospitalisation en réanimation ; ** Durée écoulée entre la date du début des symptômes et la date d'intubation ; *** Durée écoulée entre la date d'hospitalisation et la date d'intubation ; **** Durée écoulée entre la date d'intubation et la date d'extubation ou de décanulation ; ***** Durée écoulée entre la date d'hospitalisation en réanimation et la date du décès

Tableau 4 : Évolution chronologique de la maladie

Évolution clinique et paraclinique avant l'introduction de la corticothérapie

L'évolution clinique des patients au cours de leur hospitalisation en réanimation avant l'introduction du traitement par corticoïdes est résumée dans le tableau 5. Les caractéristiques cliniques et thérapeutiques et les caractéristiques biologiques à J-1 avant l'introduction de la corticothérapie sont reportées dans les tableaux 6 et 7 respectivement.

	Population totale (N=56)	1 ^e vague (N=38)	Autres vagues (N=18)
Hémodynamique			
État de choc - n (%)	55 (98)	37 (97)	18 (100)
Thérapeutique respiratoire			
Décubitus ventral - n (%)	53 (95)	35 (92)	18 (100)
Curare - n (%)	55 (98)	37 (97)	18 (100)
Monoxyde d'Azote - n (%)	24 (43)	13 (34)	11 (61)
ECMO - n (%)	14 (25)	5 (13)	9 (50)
Clinique respiratoire			
PAVM - n (%)	52 (93)	34 (89)	18 (100)
Embolie pulmonaire - n (%)	4 (7)	3 (8)	1 (6)
Pneumothorax - n (%)	1 (2)	1 (3)	0 (0)
Atteinte au scanner - % - médiane, [IQR]	75 [50 – 75]	75 [50 – 75]	75 [75 – 100]
Épuration extra rénale - n (%)	16 (29)	9 (24)	7 (39)
Hématologique			
Anticoagulation préventive - n (%)	8 (14)	7 (18)	1 (6)
Anticoagulation préventive renforcée - n (%)	3 (5)	0 (0)	3 (17)
Anticoagulation curative - n (%)	45 (80)	31 (82)	14 (78)
Infectieux			
Infection bactérienne - n (%)	53 (95)	35 (92)	18 (100)
Infection virale - n (%)	10 (18)	5 (13)	5 (28)
Infection fongique - n (%)	23 (41)	14 (37)	9 (50)
Traitement spécifique du SARS-CoV-2			
Remdesivir - n (%)	2 (4)	2 (5)	0 (0)
Lopinavir / Ritonavir - n (%)	16 (29)	16 (42)	0 (0)
Tocilizumab - n (%)	6 (11)	3 (8)	3 (17)
Hydroxychloroquine - n (%)	6 (11)	6 (16)	0 (0)

Légende : ECMO = extra-corporeal membrane oxygenation ; PAVM = Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique

Tableau 5 : Caractéristiques cliniques, thérapeutiques et évolution de la pathologie Covid-19 au cours de l'hospitalisation, avant l'initiation de la corticothérapie

	Population totale (N=56)	1 ^e vague (N=38)	Autres vagues (N=18)
Hémodynamique			
Noradrénaline - n (%)	36 (64)	25 (66)	11 (61)
Dobutamine - n (%)	2 (4)	1 (3)	1 (6)
HTA - n (%)	9 (16)	3 (8)	6 (33)
ACFA - n (%)	10 (18)	6 (16)	4 (22)
Paramètres ventilateur et respiratoires			
VAC - n (%)	48 (87)	36 (95)	12 (67)
FiO ₂ - médiane [IQR]	65 [50 – 80]	63 [50 – 80]	68 [56 – 84]
PEP - cmH ₂ O - médiane [IQR]	10 [7 – 12]	10 [8 – 14]	7 [6 – 10]
Pplat - cmH ₂ O - médiane [IQR]	28 [26 – 30]	28 [26 – 30]	28 [27 – 30]
Pmot - cmH ₂ O - médiane [IQR]	16 [14 – 22]	16 [13 – 21]	22 [16 – 24]
Vt - ml - médiane [IQR]	400 [340 – 450]	425 [400 – 452]	340 [300 – 400]
Compliance - ml/cmH ₂ O médiane [IQR]	25 [15 – 32]	27 [21 – 34]	15 [14 – 26]
Thérapeutique respiratoire			
Décubitus ventral - n (%)	22 (39)	19 (50)	3 (17)
Curare - n (%)	42 (75)	29 (76)	13 (72)
Monoxyde d'azote - n (%)	16 (29)	9 (24)	7 (39)
ECMO - n (%)	13 (23)	4 (11)	9 (50)
Paramètres cliniques respiratoires			
Embolie pulmonaire - n (%)	4 (7)	3 (8)	1 (6)
Rénal			
Épuration extra rénale - n (%)	10 (18)	6 (16)	4 (22)
DFG - ml/min médiane [IQR]	68 [25 – 91]	74 [25 – 89]	65 [33 – 93]
Anticoagulation			
Préventive - n (%)	8 (14)	7 (18)	1 (6)
Préventive renforcée - n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (6)
Curative - n (%)	47 (84)	30 (82)	16 (89)
Infectieux			
Infection bactérienne - n (%)	38 (68)	24 (63)	14 (78)
Traitement antibiotique - n (%)	48 (86)	33 (87)	15 (83)
Infection virale - n (%)	10 (18)	4 (11)	6 (33)
Traitement antiviral - n (%)	10 (18)	5 (13)	5 (28)
Infection fongique - n (%)	17 (30)	9 (24)	8 (44)
Traitement antifongique - n (%)	14 (25)	9 (24)	5 (28)

Légende : HTA = Hypertension artérielle ; ACFA = Arythmie cardiaque par fibrillation atriale ; VAC = Ventilation assistée contrôlée ; FiO₂ = Fraction inspirée d'oxygène ; PEP = Pression expiratoire positive ; Pplat = Pression de plateau ; Pmot = Pression motrice ; Vt = Volume courant ; ECMO = extra-corporeal membrane oxygénation ; DFG = Débit de filtration glomérulaire

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques et thérapeutiques, à J-1 avant le début de la corticothérapie

	Population totale (N=56)	1 ^{ère} vague (N=38)	Autres vagues (N=18)
Hémodynamique			
Lactate - mmol/l - médiane [IQR]	1,1 [0,8 - 1,5]	1,0 [0,8 - 1,4]	1,2 [0,8 - 1,6]
Respiratoire			
PaO ₂ - mmHg - médiane [IQR]	73 [68 - 87]	76 [70 - 88]	70 [62 - 76]
FiO ₂ - % - médiane [IQR]	60 [50 - 75]	50 [50 - 70]	68 [50 - 83]
PAFI - médiane [IQR]	122 [99 - 156]	120 [104 - 156]	125 [96 - 160]
PaCO ₂ - mmHg - médiane [IQR]	53 [49 - 62]	54 [48 - 64]	52 [49 - 58]
pH - médiane [IQR]	7,34 [7,29 - 7,41]	7,35 [7,27 - 7,40]	7,36 [7,31 - 7,43]
Rénal			
HCO ₃ ⁻ - mmol/l - médiane [IQR]	29 [24 - 32]	29 [24 - 31]	30 [25 - 32]
DFG - ml/min - médiane [IQR]	73 [27 - 93]	77 [30 - 92]	65 [13 - 93]
Hématologique			
D-Dimères - UI/L - médiane [IQR]	2760 [1860 - 3810]	3240 [1660 - 4030]	2670 [1920 - 3680]
Hémoglobine - g/dl - médiane [IQR]	9,2 [8,3 - 10,1]	9,6 [8,4 - 10,5]	8,4 [8,2 - 9,3]
Plaquettes - G/L - médiane [IQR]	252 [147 - 318]	281 [153 - 331]	202 [124 - 283]
Leucocytes - G/L - médiane [IQR]	10,7 [7 - 13,8]	10,4 [7,3 - 12,8]	11,8 [7 - 15]
Infectieux			
CRP - mmol/l - médiane [IQR]	163 [92 - 240]	181 [126 - 256]	105 [72 - 190]
PCT - ng/ml - médiane [IQR]	0,6 [0,4 - 1,4]	0,9 [0,5 - 1,4]	0,5 [0,2 - 0,8]
Hépatique			
Bilirubine totale - mmol/l - médiane [IQR]	10,5 [5,7 - 17,1]	12,2 [6,5 - 17,6]	8,1 [4,6 - 13,1]
TP - % - médiane [IQR]	80 [73,7 - 87]	80 [72 - 87]	81 [77 - 86]

Légende : PaO₂ = Pression partielle en Oxygène ; FiO₂ = Fraction inspirée en Oxygène ; PAFI = Rapport PaO₂ / FiO₂ ; PaCO₂ = Pression partielle en CO₂ ; DFG = Débit de Filtration Glomérulaire ; CRP = Protéine C Réactive ; PCT = Procalcitonine ; TP = Taux de Prothrombine

Tableau 7 : Caractéristiques biologiques, à J-1 avant la corticothérapie

Utilisation de la corticothérapie

Les modalités de prescription de la corticothérapie sont résumées dans le tableau 8. Un patient a reçu deux traitements par corticoïdes de manière indépendante, à deux semaines d'intervalle et a donc été analysé comme deux patients indépendants.

Corticothérapie	Population totale (N=57) *	1 ^è vague (N=39)	Autres vagues (N=18)
Dexaméthasone - n (%)	23 (41)	21 (54)	2 (11)
Méthylprednisolone - n (%)	34 (59)	18 (46)	16 (89)
Jour d'introduction - médiane [IQR]	14 [9 – 19]	11 [8 -15]	20,5 [16 – 29]

*Légende : * N=57, un patient a reçu les deux traitements au cours de son hospitalisation*

Tableau 8 : Modalités de prescription de la corticothérapie

Les posologies de dexaméthasone utilisées ont toutes suivi le même protocole avec une posologie de 20 mg par jour de J1 à J5 puis de 10 mg par jour de J6 à J10.

Les posologies du traitement par méthylprednisolone sont reportées dans la figure 3. Lors de la première vague, la posologie médiane de J1 à J3 était de 140 mg puis 90 mg de J4 à J5 puis décroissante de 10 mg par jour. La posologie médiane de J1 à J3 lors des vagues ultérieures était de 500 mg puis ensuite similaire à celle observée lors de la première vague.

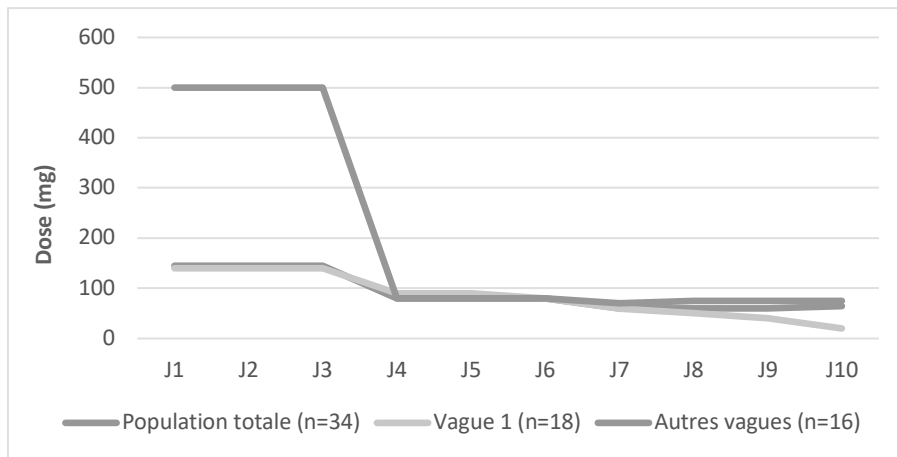


Figure 3 : Posologie du traitement par méthylprednisolone

C. Objectifs secondaires

Dans notre population, 31 patients ont survécu et 25 patients sont décédés en réanimation. Les caractéristiques de ces deux populations sont résumées dans le tableau 9. La première analyse statistique univariée porte sur les paramètres qualitatifs cités et ne montre aucune différence significative entre les deux groupes avec un p Value toujours supérieur à 0,07 (cf première partie du tableau 9). La deuxième analyse statistique univariée porte sur les paramètres quantitatifs et met en évidence une différence significative concernant l'âge, le score LIS à J1 et à J10, les scores PAFI à J-1, J1, J3, J5, J10, avec un p value inférieur ou égal à 0.07 (cf deuxième partie du tableau 9).

	Survivants (n=31)	Décédés (n=25)	p value
Site d'hospitalisation, n (%)			
Nouvel Hôpital Civil	17 (30%)	16 (28%)	0,58
Hautepierre	14 (25%)	9 (16%)	
Vague, n (%)			
1 ^{ère} vague	24 (43%)	15 (27%)	0,24
Vagues suivantes	7 (12%)	10 (18%)	
Sexe du patient, n (%)			
Hommes	22 (40%)	20 (36%)	0,56
Femmes	9 (16%)	5 (9%)	
Age - années – médiane [IQR]	64 [58-70]	71 [67-73]	0,0017
IGS II – médiane [IQR]	44 [36-53]	48 [45-55]	0,13
IMC - kg/m² – médiane [IQR]	28 [26-31]	29 [26-31]	0,53
SOFA ADM – médiane [IQR]	8 [4-10]	9 [8-11]	0,074
Diabète - n (%)	7 (12%)	5 (9%)	0,99
Tabac - n (%)	6 (10%)	8 (14%)	0,35
Antécédents pulmonaire - n (%)	8 (14%)	5 (9%)	0,75
Antécédents cardiologiques - n (%)	3 (5%)	5 (8%)	0,44
ECMO avant traitement - n (%)	7 (12%)	7 (12%)	0,67
Type de corticothérapie - n(%)			
Dexaméthasone	15 (27%)	7 (12%)	0,17
Méthylprednisolone	16 (28%)	18 (32%)	
Caractéristiques à J-1			
Noradrénaline - n (%)	16 (28%)	17 (30%)	0,27
ACFA - n (%)	4 (7%)	6 (10%)	0,48
Compliance - ml/cmH ₂ O - médiane[IQR]	26 [19-33]	21 [13-28]	0,17
D-Dimères - UI/L médiane [IQR]	2410 [1432-3740]	3390 [1970-5140]	0,11
CRP - mmol/l – médiane [IQR]	157 [84-220]	199 [98-269]	0,27
DFG - ml/min – médiane [IQR]	63 [0-95]	73 [55-89]	0,75
Lactate - mmol/l – médiane [IQR]	1,0 [0,7-1,5]	1,2 [0,9-1,5]	0,15
DFG J10 - ml/min – médiane [IQR]	96 [0-110]	93 [62-100]	0,91
LIS J1 – médiane [IQR]	3,0 [2,6-3,0]	3,0 [2,6-3,5]	0,07
LIS J10 - médiane [IQR]	1,2 [1,0-2,5]	2,6 [2,0-3,0]	0,008
SOFA J-1 - médiane [IQR]	8 [7-10]	9 [8-11]	0,42
PAFI mmHg - médiane [IQR]			
PAFI J-7	150 [126-182]	120 [109-170]	0,10
PAFI J-1	140 [107-174]	108 [85-115]	0,02
PAFI J1	132 [110-164]	91 [72-120]	<0,01
PAFI J3	159 [130-190]	95 [78-132]	<0,01
PAFI J5	166 [135-196]	128 [82-159]	<0,01
PAFI J10	185 [144-242]	125 [97-171]	0,04

Légende : IGS II = Index Gravity Score II ; IMC = Index masse corporelle ; SOFA ADM = score SOFA à l'admission ; ECMO = Extra corporel membrane oxygénation ; ACFA = Arythmie cardiaque par fibrillation atriale ; CRP = C-Protein réactive ; DFG = Débit filtration glomérulaire ; LIS = Lung Injury Score ; PAFI = rapport PaO₂ / FiO₂

Tableau 9 : Comparaison de la population de patients survivants et décédés en réanimation

Une première analyse multivariée compare la population de patients décédés et les survivants en réanimation avec prise en compte de l'âge et du score PAFI à J-1 (tableau 10).

Variable	Odds ratio	IC (95%)	p Value
Age	0,88	[0,79-0,96]	0,05
PAFI J-1	1,014	[1,00-1,03]	0,07

Tableau 10 : Analyse multivariée mort vs survivants selon l'âge et le rapport PAFI à J-1

Une deuxième analyse multivariée, plus large, est réalisée en prenant compte d'autres paramètres tels que le score de LIS à J1 et J10, l'âge, le taux de lactate à J-1 et le score SOFA à l'admission (tableau 11).

Variable	Odds ratio	IC (95%)	p Value
Age	0,74	[0,55-0,92]	0,02
LIS J1	1,8	[0,19-15,55]	0,56
LIS J10	0,26	[0,04-0,93]	0,07
Lactate J-1	1,04	[0,11-11,25]	0,96
SOFA admission	0,64	[0,35-0,98]	0,08

Tableau 11 : Analyse multivariée mort vs survivants en réanimation selon l'âge, le score de LIS à J1 et J10, le lactate à J-1 et le SOFA à l'admission

Le seul paramètre avec une différence significative entre les deux groupes sur les deux scénarios testés est l'âge avec un odds ratio dans la première analyse à 0,88 (0,79-0,96 ; $p=0,05$), un odds ratio dans la deuxième analyse à 0,77 [0,55 – 0,92 ; $p=0,0017$]

Ensuite, une analyse mixte simultanée de deux variables en fonction du groupe (décédés ou survivants) et en fonction du temps est réalisée.

La première variable étudiée dans cette analyse mixte est l'évolution du PAFI en fonction du temps dans les deux groupes. Aucune différence n'est retrouvée sur le score PAFI à l'admission et à J-7. Cependant, une différence significative est retrouvée sur le score PAFI à partir de J-1 ($p = 0,024$) puis à J1 ($p = 0,0003$), J3 ($p < 0,0001$), J5 ($p = 0,007$) et J10 ($p = 0,0048$) (cf figure 4).

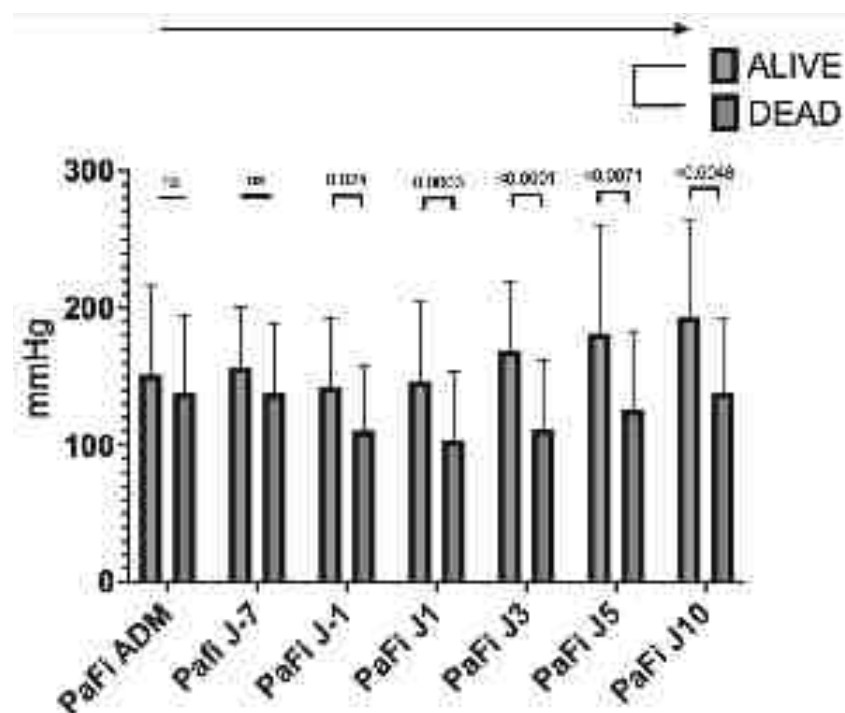


Figure 4 : Évolution du score PAFI en fonction du temps dans les populations de patients décédées ou survivants en réanimation

La deuxième variable étudiée dans cette analyse mixte est l'évolution du score SOFA en fonction du temps. Une évolution significative du score SOFA en fonction de temps est retrouvée dans chaque groupe avec une amélioration du score SOFA ($p < 0,001$). Mais aucune différence significative entre les groupes n'est retrouvée. Les deux groupes n'ont donc pas évolué différemment concernant le score SOFA (cf figure 5).

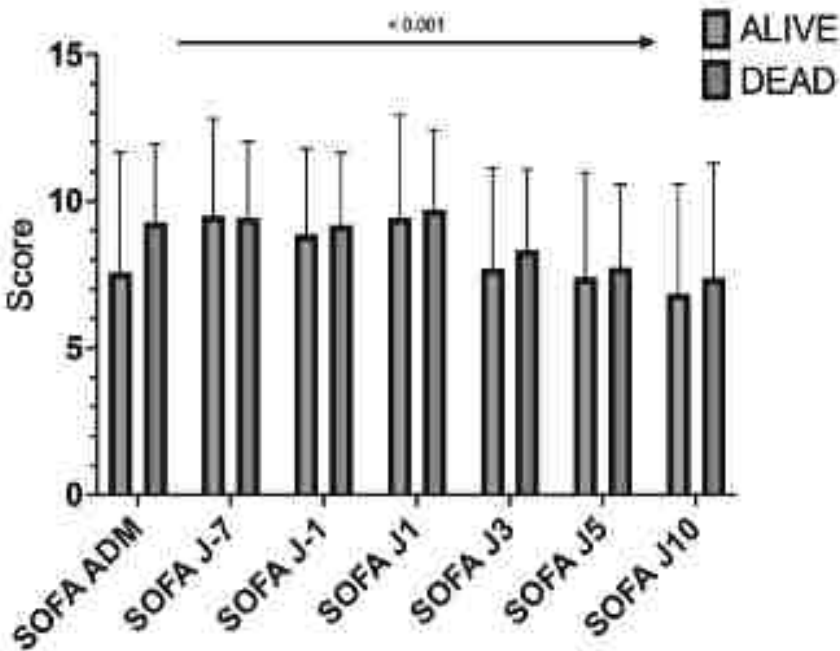


Figure 5 : Évolution du score SOFA en fonction du temps dans la population de survivants et morts en réanimation

DISCUSSION

A. Objectif principal

Caractéristiques de la population

L'objectif principal de notre étude était de caractériser les patients pris en charge pour un SDRA persistant secondaire à une infection au SARS-CoV-2 traité par corticoïdes à forte doses et de caractériser l'utilisation de ce traitement. Notre population de patients prise en charge lors de la première vague de l'épidémie de SARS-CoV2 a été analysée séparément des patients hospitalisés au cours des vagues suivantes. Cependant, aucune analyse statistique visant à comparer ces deux catégories de patients n'a été réalisée pour plusieurs raisons. La première vague a été marquée par la prise en charge d'un groupe relativement homogène de patients relativement jeunes et avec peu de comorbidités du fait de la disponibilité restreinte des ressources médicales liée à l'importance de l'afflux de patients. Les vagues ultérieures montrent une hétérogénéité plus importante avec des patients plus âgés et ayant des comorbidités plus lourdes du fait d'un afflux plus étalé et de modalités de prise en charge différentes. Ainsi, les modalités de prises en charge ont largement différé entre la première vague et les suivantes avec la publication de recommandations préconisant la corticothérapie par dexaméthasone chez les patients hospitalisés, le recours en première intention à l'oxygénothérapie à haut débit (Optiflow®) et la ventilation non invasive ainsi que l'utilisation plus fréquente de thérapeutiques lourdes telles que l'ECMO.

Ainsi, nous avons pu mettre en évidence que notre population de 56 patients a un âge médian de 66 ans dont une majorité d'hommes, avec un sexe ratio de 3/1. Ces données démographiques sont proches de celles observées dans la littérature. Les patients inclus dans

l'étude de Edalatifard *et al* (34) et dans l'essai RECOVERY (24) ont un âge médian de 58.5 ans et de 66,9 ans respectivement.

La majorité de notre population est obèse avec un IMC médian proche de 30. Ce résultat est semblable à celui retrouvé dans l'essai REMAP CAP qui retrouve un IMC médian à 30,9 kg/m² (22).

Les principaux antécédents de notre population, toutes vagues comprises, sont les antécédents cardiovasculaires. Plus de la moitié des patients présentent une hypertension artérielle, comme l'avait décrit Moreno *et al* dans leur étude portant sur une population similaire de patients hospitalisés en réanimation pour infection à SARS-CoV-2 (35). Contre toute attente, les comorbidités respiratoires sont finalement peu présentes avec une faible proportion de patient asthmatiques ou présentant une BPCO. Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature, comme dans l'essai REMAP CAP qui fait état d'une proportion de comorbidités respiratoires d'environ 15% dans leur population, ou comme dans l'essai RECOVERY avec une proportion de 19,8% (22,24).

Le score IGS II médian à l'admission de notre population de patients était de 47, ce qui correspond à une probabilité initiale de mortalité de 39,1%. Cette mortalité prédite diffère de la mortalité finalement observée de 46%, avec 26 patients décédés en réanimation. Ce taux de mortalité est supérieur à celui observé habituellement dans la littérature (taux de mortalité de 29,6% dans l'essai REMAP-CAP ; 33,5% dans l'essai de Moreno *et al*). Nous supposons que cette différence de mortalité observée est liée au stade avancé de la maladie caractérisant le tableau de SDRA persistant en lien avec une inflammation pulmonaire importante et/ou une fibrose pulmonaire débutante et qui signe une évolution défavorable de l'atteinte pulmonaire.

La population ici incluse n'est pas comparable à la population au stade précoce de la maladie c'est-à-dire ceux présentant un SDRA lié au SARS-CoV-2, non encore persistant.

Une forte proportion de patients a reçu un traitement anti viral lors de la première vague de SARS-CoV-2, par lopinavir-ritonavir ou hydroxychloroquine dans la majorité des cas. Le traitement par hydroxychloroquine a été rapidement suspendu suite à une publication dans la revue *The Lancet* en mai 2020 mettant en évidence une augmentation de la mortalité et le risque accru d'arythmies cardiaques chez les patients traités par cette molécule (36). Lors des vagues suivantes, le traitement spécifique principal utilisé était le tocilizumab (17%) pour les formes hyper inflammatoires suite à la recommandation du HCSP en le 23 Mars 2021 et mis à jour en Juin 2021 (27).

Les patients présentant un tableau de SDRA persistant ont presque tous présenté un état de choc nécessitant l'administration d'amines vasopressives lors de leur séjour en réanimation. Ceci peut être lié à la proportion importante de co-infection bactérienne à l'origine d'un état de choc septique associé mais aussi à une sédation importante souvent nécessaire avec l'utilisation d'agents hypnotiques et morphiniques à fortes doses. Ce résultat est discordant avec la littérature qui fait état d'une proportion nettement plus faible de recours aux amines vasopressives dans ces situations (34,1% dans l'essai REMAP CAP ; 48,8% dans l'essai de Moreno *et al*) (22,35). Nous avons ici possiblement surestimé la gravité de l'hémodynamique des patients en prenant en compte des posologies mêmes minimales de noradrénaline. Le taux de lactate médian dans notre population est de 1,1 mmol/l ce qui peut aller dans le sens de cette hypothèse.

La majeure partie de notre population (86%) reçoit une antibiothérapie pour une suspicion de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique bactérienne à J-1 avant l'initiation de la corticothérapie, et 68% de ces PAVM ont une documentation bactérienne. Le traitement d'une PAVM a donc été probabiliste dans les autres cas, sans documentation microbiologique initiale. On peut se poser la question d'une volonté des réanimateurs d'assurer une « couverture antibiotique » au décours de la corticothérapie, dont les effets immunosuppresseurs sont craints et pourraient avoir motivés une antibiothérapie préemptive. Les prélèvements microbiologiques réalisés sont dans la majorité des cas des aspirations trachéales. Ce type de prélèvement manque de spécificité diagnostique, responsable de nombreux faux positifs (37). On note aussi que 18% des patients sont traités pour une surinfection virale pulmonaire (à HSV le plus fréquemment) et 25% sont traités pour une surinfection fongique pulmonaire. Ces taux de surinfection pulmonaire sont globalement supérieurs à ceux décrits dans la littérature : 45% de surinfection bactérienne dans une méta-analyse de 118 articles chez les patients sous ventilation mécanique (38), et seulement 10,9% dans l'essai de Moreno *et al.* Néanmoins, les patients inclus dans notre étude étaient tous intubés et sous ventilation mécanique invasive depuis plusieurs jours, ce qui augmente fortement l'incidence des PAVM. Les autres essais mentionnés concernaient également des patients sous ventilation non invasive ou sous oxygénothérapie nasale à haut débit.

Conformément aux recommandations de prise en charge du SDRA, la majeure partie des patients (95%) a été positionnée en décubitus ventral et curarisée au cours de leur prise en charge avant le début de la corticothérapie. Les paramètres ventilatoires décrits confirment que les patients ont effectivement reçu une ventilation protectrice à petits volumes, à hauts niveaux de PEP et haute fréquence respiratoire. Le scanner thoracique d'admission des

patients met en évidence une atteinte parenchymateuse pulmonaire médiane à 75% ce qui correspond à une atteinte sévère, et donc corrélée à un risque d'évolution défavorable (39).

Le traitement par monoxyde d'azote inhalé a concerné 43% des patients, ce traitement est proposé dans l'algorithme de prise en charge du SDRA avec une hypoxémie profonde avec un rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inférieur à 100 malgré l'implémentation d'une stratégie de ventilation protectrice et la mise en décubitus ventral avant d'envisager le recours à l'ECMO.

Une part conséquente de patients (23%) a reçu un traitement par ECMO. On note une différence de recours à cette thérapeutique d'exception entre la première vague et les vagues ultérieures (13% et 50% des patients, respectivement). Ceci s'explique probablement par l'incapacité à proposer ce traitement coûteux et invasif à tous les patients lors de la première vague, en raison de l'afflux massif de patients sur une très courte période. Lors des vagues ultérieures, l'afflux plus progressif de patients et une meilleure gestion des ressources et des indications ont permis d'avoir recours à l'ECMO de manière plus large.

Comme décrit dans la physiopathologie du SDRA, dans notre étude, la compliance pulmonaire avant l'introduction du traitement était basse avec une médiane à 25 ml / cmH₂₀. Ceci diffère de l'article de Diehl *et al* (40) qui décrivait une compliance médiane de 39 ml/cmH₂₀ dans la physiologie respiratoire de l'infection à SARS-CoV-2, ce qui correspond à une altération seulement modérée de la compliance. Cette différence est liée à la spécificité de la population incluse ici, puisque nos patients présentaient une inflammation pulmonaire intense persistante, voire une fibrose pulmonaire débutante, qui caractérise la phase chronique d'évolution du SDRA. Malheureusement, nous n'avons pas de données

anatomopathologiques permettant d'étayer ces hypothèses, le recours à la biopsie pulmonaire n'étant pas une technique utilisée en routine dans notre centre.

Utilisation de la corticothérapie

La corticothérapie prescrite était la dexaméthasone dans 41% des cas et la méthylprednisolone dans 59% des cas. Lors de la première vague de l'épidémie, on retrouve une utilisation quasi équivalente des deux molécules. Lors des vagues suivantes, la méthylprednisolone a été la molécule la plus utilisée, dans 89% des cas selon le schéma suivant : un bolus quotidien à très forte dose (médiane 500 mg/jour) pendant trois jours, puis poursuite de forte dose suivie d'une décroissance progressive. La transition vers la méthylprednisolone peut paraître surprenante car elle n'est justifiée par aucune étude scientifique prouvant la supériorité d'un traitement par rapport à l'autre.

La méta-analyse de Sterne *et al* en 2020, portant sur 7 essais contrôlés randomisés sur la corticothérapie dans le SDRA lié au SARS-CoV-2 chez les patients de réanimation, décrit une diminution significative de la mortalité uniquement avec la dexaméthasone. Cet effet n'est pas retrouvé avec la méthylprednisolone ou l'hydrocortisone (25). Taher *et al* ont décrit un résultat identique en faveur de la dexaméthasone, comparativement à l'utilisation de la méthylprednisolone ou l'hydrocortisone, dans le traitement du SDRA lié au SARS-CoV-2 en réanimation. Ainsi nous pouvons nous interroger sur la pertinence de l'utilisation de la méthylprednisolone plutôt que la dexaméthasone. Cependant, à l'inverse de ces études, les patients dans notre étude sont à un stade tardif de la maladie qui caractérise le SDRA persistant et pour lequel il n'existe aucune donnée dans la littérature et ne fait l'objet d'aucune recommandation.

La corticothérapie a été introduite en moyenne au 11^e jour d'hospitalisation en réanimation lors de la première vague et au 20^e jour lors des vagues suivantes. A partir de la deuxième vague, l'application du protocole RECOVERY (traitement initial par dexaméthasone pendant 10 jours) décalait l'introduction d'une seconde corticothérapie à plus forte dose en cas d'évolution défavorable vers un SDRA persistant. L'initiation tardive du traitement ici est discutable du fait d'une augmentation de la mortalité mise en évidence par l'essai de Steinberg *et al* (15) et confirmée par une méta analyse de Sessler *et al* (33) lorsque que le traitement est initié après J14 d'évolution d'un SDRA non lié au SARS-CoV-2.

Les schémas posologiques de corticothérapie étaient variés avec une grande hétérogénéité des pratiques. On retrouve plusieurs protocoles utilisés déjà cités dans la littérature sur le SDRA non lié au SARS-CoV-2 notamment celui décrit par l'équipe de Meduri comprenant la méthylprednisolone à 2 mg/kg/jour puis une décroissance progressive sur 28 jours (32). Un deuxième protocole largement utilisé lors de la première vague de l'épidémie est celui retrouvé dans l'essai de Villar *et al* (25) et repris dans l'essai CoDEX (23) utilisant la dexaméthasone à 20 mg par jour pendant 5 jours puis 10 mg par jour pendant 5 jours sur une durée totale de 10 jours. Cependant, pour tous les autres cas, les schémas thérapeutiques étaient très variés, notamment lorsque la méthylprednisolone a été utilisée, que ce soit pour la posologie initiale utilisée, la durée totale de traitement et le schéma décroissance choisi.

B. Objectifs secondaires

Les analyses portant sur la comparaison des sous-groupes de patients survivants et de patients décédés en réanimation ne permettent de mettre en évidence qu'une différence significative sur l'âge, seul facteur de risque indépendant de mortalité. Les patients décédés étaient

significativement plus âgés que la population de survivant avec une augmentation de l'odds ratio de 1,1 pour chaque année passée après 64 ans. L'âge inférieur à 64 ans serait protecteur, ce qui est retrouvée dans l'étude de Moreno *et al* ainsi que dans l'essai RECOVERY où on retrouve un effet protecteur d'un âge inférieur à 70 ans. Cependant, d'autres études montrent des résultats inverses avec un taux de mortalité plus faible chez les patients âgés de plus de 60 ans (41) mais où seulement un tiers de patients étaient sous ventilation mécanique.

Les deux sous-groupes de patients survivants et décédés ont un score de LIS similaire à J1 mais présentent une différence significative sur le score de LIS à J10 avec 1,2 [1,0-2,5] dans le groupe survivants et 2,6 [2,0-3,0] dans le groupe décédés ($p=0,008$). Cette différence marque une altération de la compliance pulmonaire, de l'oxygénation et la nécessité d'une majoration de la PEP dans le groupe patients décédés. Cependant, beaucoup de données sont manquantes ce qui rend ces résultats difficilement interprétables.

Les patients décédés présentaient un rapport PAFI à partir de J-1 significativement plus bas que les patients survivants. Cette différence s'observe jusqu'à J14, mais l'évolution du PAFI au décours de la corticothérapie est comparable entre les deux groupes. Les patients décédés présentaient donc un état respiratoire plus sévère d'emblée avant l'introduction de la corticothérapie et le traitement n'a pas diminué cette différence au cours du temps. Aucune différence significative n'est retrouvée entre la dexaméthasone et la méthylprednisolone comme cité dans les essais précédemment. Par ailleurs, aucune différence n'est observée entre la première et les autres vagues épidémiques. Aucun facteur de risque de mortalité n'est retrouvé parmi les antécédents, la présence d'une surinfection bactérienne ou virale ou la présence d'une ECMO.

C. Points forts et limites

Cette étude comporte plusieurs limites. D'une part, nous retrouvons ici les biais liés aux caractères rétrospectif et observationnel de l'étude. Il existe un biais de sélection des patients, puisqu'un nombre relativement important de patients a été transféré dans d'autres centres en France lors de la première vague de la pandémie, ainsi leur évolution vers un éventuel SDRA persistant n'est pas connue. Il s'agissait néanmoins des patients les moins graves au moment de leur transfert, afin d'assurer au maximum la sécurité des patients dans ce contexte exceptionnel. Un biais d'information est observé quant à la collecte des données réalisée principalement sur le logiciel ICCA®. Les observations médicales quotidiennes, sont parfois incomplètes, avec de potentielles sources d'erreurs.

Plusieurs facteurs de confusion n'ont pas été pris en compte, d'une part ceux liés au traitement par corticoïdes et d'autre part ceux liés à l'évolution du patient lors de son séjour en réanimation. Le traitement était le plus souvent empirique, basé sur les connaissances et l'expérience des équipes, autre source potentielle de biais. L'hétérogénéité des modalités de la corticothérapie principalement avec la méthylprednisolone est à l'origine d'un facteur de confusion non négligeable lié à l'exposition au traitement. On note une différence importante entre le nombre de patients présentant les critères de SDRA persistant à J14 (n=157) et le nombre de patients chez qui un traitement par corticoïdes à forte doses a été instauré (n=56) ce qui nous interroge sur l'absence de traitement par corticoïdes dans presque deux tiers des cas. Dans la majorité des cas, le dossier médical ne fait pas mention des raisons ayant motivé l'introduction ou non de la corticothérapie : futilité, absence de preuve motivant l'abstention thérapeutique, infection sévère non maîtrisée...

Enfin, avec un nombre total de 56 patients, cette étude pourrait manquer de puissance statistique pour pouvoir mettre en évidence une différence significative entre les groupes qui pourtant, existerait.

Il s'agit de la première étude s'intéressant à la fois au tableau clinique de SDRA persistant lié au SARS-CoV-2 et au traitement par corticoïdes, ce qui en fait son principal point fort. On constate un réel manque de données scientifiques et de littérature à ce sujet. Le traitement par corticoïdes à fortes doses fait partie d'une des rares thérapeutiques possibles dans cette situation ce qui confirme la pertinence de ce sujet et l'importance d'y apporter des données scientifiques. Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg furent un des premiers centres concernés par l'épidémie de SARS-CoV-2 en France en 2020. Cette étude présente l'intérêt de montrer que la prise en charge des patients a été tout à fait conforme aux recommandations notamment concernant la ventilation mécanique, les thérapeutiques spécifiques du SDRA, l'évolution des traitements spécifiques au SARS-CoV-2 et l'anticoagulation, dans une période où les données scientifiques évoluaient de manière quasi quotidienne.

Une durée prolongée du traitement par corticoïdes semble avoir un effet positif sur la mortalité. Une méta analyse réalisée chez des patients atteints de SDRA lié au SARS-CoV-2 et non lié au SARS-CoV-2 montre des taux de survie plus élevés chez les patients ayant reçu un traitement par corticoïdes supérieur à 7 jours par rapport à ceux qui avaient un traitement plus court ($p = 0,04$) (42). Cependant, le traitement par corticoïdes n'est pas dénué d'effets secondaires à long terme comme le risque de surinfections, la neuromyopathie de réanimation, une tendance à des taux plus élevés d'excrétion virale retardée, la maladie thromboembolique veineuse, l'ostéoporose et les complications métaboliques. Ces effets secondaires doivent être évalués dans des recherches ultérieures car la littérature manque de

données après J28. La décision d'opter pour un traitement prolongé doit être prise avec soins en pesant la balance bénéfice risque.

Il existe différents phénotypes de patients gravement atteints de Covid-19 avec des modèles différents de réponse de l'hôte et un impact sur la réponse au traitement par corticoïdes. Une étude de 428 patients atteints du SARS-CoV-2 rapporte que les corticoïdes n'ont montré de bénéfice en termes de survie significatif que dans le phénotype hyperinflammatoire (HR 0,51 IC95% 0,34-0,78) par rapport à ceux avec un phénotype hypo inflammatoire (43). Dans le phénotype hypo inflammatoire, l'utilisation inappropriée d'un traitement par corticoïdes pourrait affaiblir la réponse immunitaire adaptée et retarder ainsi l'excrétion du virus. Cet élément important du phénotype de la réponse immunitaire de l'hôte pourrait être un outil de prédiction de la réponse au traitement par corticoïdes. L'examen de référence permettant le diagnostic de fibroprolifération et un caractère pro inflammatoire pouvant prédire la réponse à un traitement par corticoïdes est la biopsie pulmonaire chirurgicale réalisable au lit du patient (31).

Les résultats font émettre l'hypothèse que tous les patients présentant un SDRA persistant lié au SARS-CoV-2 n'ont pas un avantage de survie au fil du temps après l'introduction d'un traitement tel que la corticothérapie à forte dose et que ce traitement nécessite une individualisation de l'indication. La biopsie pulmonaire offre une opportunité d'évaluer le phénotype inflammatoire du SDRA, comprendre le degré et le type d'inflammation et pourrait aider à choisir le traitement le plus approprié. Cette controverse sur les preuves de l'efficacité d'un traitement par corticoïdes est due à l'hétérogénéité des patients avec des données contradictoires et il n'est finalement pas clair si l'utilisation de corticoïdes est adéquate pour l'ensemble des patients présentant un SDRA persistant lié au SARS-CoV-2.

CONCLUSION

Les caractéristiques des patients hospitalisés aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg lors de l'épidémie de SARS-CoV-2 sont semblables à celles retrouvées dans la littérature, avec en premier plan des comorbidités cardiovasculaires et finalement peu de comorbidités respiratoires. Dans les centres étudiés, la prise en charge du SDRA au cours de cette pandémie a été optimale et conforme aux recommandations, ainsi qu'en permanente adaptation aux données propres au traitement du Covid-19. Au fil de l'évolution de la pandémie, on note une augmentation du recours à des thérapeutiques couteuses et invasives pour le traitement du SDRA. Malgré cela, on constate une mortalité importante qui s'élève à près de la moitié des patients inclus dans cette étude. Ceci est à mettre en relation avec la situation d'impasse thérapeutique que représente le SDRA persistant et souligne ainsi l'enjeu de trouver des traitements efficaces. La corticothérapie a été régulièrement utilisée et évaluée dans le traitement du SDRA persistant non lié au SARS-CoV-2. Dans la situation inédite que représente le SDRA persistant lié au SARS-CoV-2, il n'existe aucune preuve formelle de l'efficacité de ces traitements.

Dans notre étude, plusieurs schémas de corticothérapie ont été utilisés selon des protocoles déjà décrits dans la littérature du SDRA non lié au SARS-CoV2 avec une variabilité importante des pratiques selon les équipes et les patients. A partir de la deuxième vague et le traitement précoce par dexaméthasone, la majeure partie des cas de SDRA persistants ont été traités tardivement par méthylprednisolone, bien que la littérature ne semble être ni en faveur de cette molécule ni en faveur d'une introduction tardive.

Dans ce travail, l'âge et la gravité du tableau respiratoire (LIS et rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$) semblent constituer des facteurs de risque de mortalité.

Plusieurs pistes, comme l'identification anatomopathologique du phénotype immunitaire et inflammatoire propre à chaque patient, permettraient de décider ou non l'introduction d'un traitement ciblé telle que la corticothérapie. Ceci permettrait d'ajuster le traitement de manière individualisée afin de maximiser les avantages tout en minimisant les risques potentiels. Dans le cas spécifique de la corticothérapie dans le SDRA persistant, de nouvelles études seront nécessaires afin de déterminer la molécule, la posologie, le timing et la population de patient la plus à même d'en bénéficier.

ANNEXES

Radiographie thoracique : pas de syndrome alvéolaire syndrome alvéolaire étendu à 1 quadrant syndrome alvéolaire étendu à 2 quadrants syndrome alvéolaire étendu à 3 quadrants syndrome alvéolaire étendu aux 4 quadrants	0 1 2 3 4
Rapport PaO2/FiO2 : PaO2/FiO2 > ou = 300 PaO2/FiO2 225-299 PaO2/FiO2 175-224 PaO2/FiO2 100-174 PaO2/FiO2 < 100	0 1 2 3 4
Pression téléexpiratoire positive : < ou = 5 cm d'eau 6-8 cm d'eau 9-11 cm d'eau 12-14 cm d'eau > ou = 15 cm d'eau	0 1 2 3 4
Compliance du système respiratoire : > ou = 80 ml/cm d'eau 60-79 ml/cm d'eau 40-59 ml/cm d'eau 20-39 ml/cm d'eau < ou = 19 ml/cm d'eau	0 1 2 3 4
TOTAL	14

Annexe n°1 : Score de LIS modifié

Système	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO2/FiO2, mmHg (kPa)	≥ 401 (53,3)	≥ 300 (39,7)	≥ 200 (26,7)	≥ 150 (19,7) avec soutien ventilatoire	≥ 100 (13,3) avec soutien ventilatoire
Circulation					
Plaquettes, x10 ⁹ /L	≥ 150	≥ 100	≥ 50	≥ 20	
Foie					
Bilirubine, mg/dl (mg/dl)	≤ 1,2 (20)	1,2-1,9 (20-32)	2,0-5,0 (33-81)	4,0-11,0 (66-204)	> 10,0 (164)
Cardiovasculaire					
PWM ≤ 70 mmHg	PWM < 70 mmHg	Dopamine < 5 ou adrénaline < 0,1 (coute dose)*	Dopamine 5,1-15 ou adrénaline < 0,1 ou noradrénaline ≤ 0,1*	Dopamine < 1 ou adrénaline > 0,1 ou noradrénaline > 0,1*	
Système nerveux central					
Dropout Coma Scale	15	13-14	10-12	6-9	≤ 6
Rénal					
Créatinine, mg/dl (mg/dl)	≤ 1,2 (110)	1,2-1,9 (110-170)	2,0-3,4 (171-299)	3,5-4,9 (300-420)	≥ 5 (440)
Diaétes, mg				≥ 500	< 200

Annexe n°2 : Score SOFA

BIBLIOGRAPHIE

1. Collège des enseignants de Médecine Intensive Réanimation. Syndrome de détresse respiratoire aigu.
2. PAPAZIAN L. Prise en charge du Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA) de l'adulte à la phase initiale. Document présenté à; 2018.
3. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. The LUNG SAFE study: a presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition! Crit Care Lond Engl. 9 sept 2016;20:268.
4. A. Thille. Barotraumatisme lors de la ventilation mécanique. SRLF; 2004.
5. Dr LENNART. Ventilation protectrice en anesthésie. 2007.
6. MONSEL A. Syndrome de détresse respiratoire aiguë. SFAR; 2018.
7. Sinha P, Calfee CS. Phenotypes in acute respiratory distress syndrome: moving towards precision medicine. Curr Opin Crit Care. févr 2019;25(1):12-20.
8. Tirolien JA, Garnier M. [COVID-19, an atypical acute respiratory distress syndrome]. Prat En Anesth Reanim. sept 2020;24(4):225-9.
9. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 6 juin 2013;368(23):2159-68.
10. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. Lancet Respir Med. mars 2020;8(3):267-76.
11. Meduri GU, Chinn AJ, Leeper KV, Wunderink RG, Tolley E, Winer-Muram HT, et al.

Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome. *Chest*. mai 1994;105(5):1516-27.

12. Annane D, Sébille V, Bellissant E, Ger-Inf-05 Study Group. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. janv 2006;34(1):22-30.

13. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, et al. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med*. janv 2008;34(1):61-9.

14. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. avr 2007;131(4):954-63.

15. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lankester PN, Hyzy R, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 20 avr 2006;354(16):1671-84.

16. Ashbaugh DG, Maier RV. Idiopathic pulmonary fibrosis in adult respiratory distress syndrome. Diagnosis and treatment. *Arch Surg Chic Ill 1960*. mai 1985;120(5):530-5.

17. Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. [COVID-19: Pathogenesis of a multi-faceted disease]. *Rev Med Interne*. juin 2020;41(6):375-89.

18. Grasselli G, Tonetti T, Protti A, Langer T, Girardis M, Bellani G, et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study. *Lancet Respir Med*. déc 2020;8(12):1201-8.

19. Constantin JM. Le décubitus ventral. *SFAR Le Congrès*. 2012;

20. Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a « Typical » Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 15

mai 2020;201(10):1299-300.

21. Alain Mercat¹ • Julien Demiselle^{2,3} • François Beloncle^{1*}. Ventilatory support in Covid-19 pneumonia. SRLF; 2021.
22. Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. JAMA. 6 oct 2020;324(13):1317-29.
23. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. JAMA. 6 oct 2020;324(13):1307-16.
24. 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.
25. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA. 6 oct 2020;324(13):1330-41.
26. Sophie Susen¹, Charles Ambroise Tacquard², Alexandre Godon³, Alexandre Mansour⁴, Delphine Garrigue¹, Philippe Nguyen⁵, Anne Godier⁶, Sophie Testa⁷, Pierre Albaladejo³, Yves Gruel⁸, au nom du GIHP et du GFHT. TRAITEMENT ANTICOAGULANT POUR LA PREVENTION DU RISQUE THROMBOTIQUE CHEZ UN PATIENT HOSPITALISE AVEC COVID-19 ET SURVEILLANCE DE L'HEMOSTASE PROPOSITIONS DU GIHP ET DU GFHT. 2020.
27. Recommandation HCSP. 19 oct 2020;

28. Conférence de Consensus Américano-Européenne. AJRCCM; 1994.
29. Donati Y. SDRA non résolutif. 2008.
30. FOREL JM. SDRA persistant : que faire ?
31. Papazian L, Doddoli C, Chetaille B, Gernez Y, Thirion X, Roch A, et al. A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med. mars 2007;35(3):755-62.
32. Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 8 juill 1998;280(2):159-65.
33. Sessler CN, Gay PC. Are corticosteroids useful in late-stage acute respiratory distress syndrome? Respir Care. janv 2010;55(1):43-55.
34. Edalatifard M, Akhtari M, Salehi M, Naderi Z, Jamshidi A, Mostafaei S, et al. Intravenous methylprednisolone pulse as a treatment for hospitalised severe COVID-19 patients: results from a randomised controlled clinical trial. Eur Respir J. déc 2020;56(6):2002808.
35. Moreno G, Carbonell R, Martin-Loeches I, Solé-Violán J, Correig I Fraga E, Gómez J, et al. Corticosteroid treatment and mortality in mechanically ventilated COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) patients: a multicentre cohort study. Ann Intensive Care. 26 nov 2021;11(1):159.
36. Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN. RETRACTED: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. Lancet Lond Engl. 22 mai 2020;S0140-6736(20)31180-6.
37. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 sept 2016;63(5):e61-111.

38. Musuuza JS, Watson L, Parmasad V, Putman-Buehler N, Christensen L, Safdar N.

Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. *PloS One*. 2021;16(5):e0251170.

39. Ohana M. COVID-19: Signes TDM de Gravité. 2020.

40. Diehl JL, Peron N, Chocron R, Debuc B, Guerot E, Hauw-Berlemont C, et al.

Respiratory mechanics and gas exchanges in the early course of COVID-19 ARDS: a hypothesis-generating study. *Ann Intensive Care*. 16 juill 2020;10(1):95.

41. Dupuis C, de Montmollin E, Buetti N, Goldgran-Toledano D, Reignier J, Schwebel C, et

al. Impact of early corticosteroids on 60-day mortality in critically ill patients with COVID-19: A multicenter cohort study of the OUTCOMEREA network. *PloS One*. 2021;16(8):e0255644.

42. Chaudhuri D, Sasaki K, Karkar A, Sharif S, Lewis K, Mammen MJ, et al. Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. mai 2021;47(5):521-37.

43. Chen H, Xie J, Su N, Wang J, Sun Q, Li S, et al. Corticosteroid Therapy Is Associated With Improved Outcome in Critically Ill Patients With COVID-19 With Hyperinflammatory Phenotype. *Chest*. mai 2021;159(5):1793-802.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine
maternité et sciences de la santé
Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

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

Nom : JAMET Prénom : Paul

Ayant été informé(e) d'un rapprochement total ou partiel d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de D.E.S. de docteur en médecine, je m'engage à respecter les règles de droit de 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 1993 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'Université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur :

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partiel d'ouvrages déjà existants, à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

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

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature originale :

A STRASBOURG le 24/10/2023

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

Résumé

Introduction : Le SDRA est un processus inflammatoire atteignant les poumons composé de plusieurs phases (aigüe, subaigüe et chronique). Le SDRA persistant c'est-à-dire après 7 jours d'évolution est une situation d'impasse thérapeutique, un traitement par corticoïdes a été largement utilisé dans cette situation lors de la pandémie du SARS-CoV2 mais ne fait l'objet d'aucune preuve dans la littérature.

Objectifs : Réaliser une analyse descriptive des patients hospitalisés pour un SDRA persistant lié au SARS-CoV2 aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre le 1^{er} Janvier 2020 et le 31 Décembre 2021 et caractériser l'utilisation de la corticothérapie. Puis comparer la population de patients décédés et survivants en réanimation et identifier de potentiels facteurs de risque de mortalité.

Matériel & méthodes : Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique incluant les patients ayant présenté un SDRA persistant et ayant reçu un traitement par corticoïdes à visée anti fibroproliférative. Une analyse comparant la population de patient décédés avec les survivants est réalisée.

Résultats : 56 patients ont été inclus. La population était majoritairement masculine (75%), l'âge médian était de 66 ans, les principaux antécédents étaient cardiovasculaires avec l'hypertension artérielle dans 50% des cas. La mortalité prédite était de 39,1% et la mortalité observée en réanimation était de 45%. Au total, 98% des patients ont présenté un état de choc et ont reçu un traitement par curares et 43% un traitement par NO, 95% ont été mis en décubitus ventral et 25% placés sous ECMO dont la majeure partie après la première vague ; 41% des patients ont été traités par Dexaméthasone et 59% par Methylprednisolone. Le délai médian d'introduction était de 14 jours après l'admission. Pour la 2^e vague et les suivantes, 89% ont été traité par Methylprednisolone et le délai médian d'introduction était de 20 jours. L'analyse des patients décédés et survivants met en évidence une différence significative sur l'âge, le rapport PAFI de J-1 à J10 et le score de LIS à J10.

Conclusion : Les caractéristiques des patients hospitalisés aux HUS pour un SDRA persistant lié au SARS-CoV2 sont semblables à celles décrites dans la littérature. On constate une augmentation des thérapeutiques coûteuses et invasives au fil de la pandémie. Plusieurs schémas de corticothérapie ont été réalisés, avec une utilisation majoritaire et tardive de la Methylprednisolone à partir de la 2^e vague bien que la littérature soit en défaveur de la molécule et du délai tardif. L'âge, la gravité du tableau respiratoire exprimée par le rapport PAFI et le score LIS semblent être des facteurs de risque de mortalité.

Rubrique de classement : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : corticothérapie, syndrome de détresse respiratoire aigu persistant, SARS-CoV2

Président : Pr Olivier Collange

Assesseurs : Dr Antoine Pons, Pr Paul-Michel Mertes, Pr Julien Pottecher

Adresse de l'auteur : M. Paul Jamet, 3 Rue Calvin, 67 000 STRASBOURG