

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE-LILLE 2

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

*Influences du jour et de l'heure d'admission sur la mortalité
en réanimation au Centre Hospitalier de Tourcoing.*

Présentée et soutenue publiquement le 13 avril 2012

Par Kailai XU

Jury

Président : Mademoiselle le Professeur Fabienne SAULNIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Docteur Hugues GEORGES

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Hugues GEORGES

SOMMAIRE :

Titre.....	1
Remerciements.....	2
Sommaire.....	8
Introduction.....	9
Matériels et méthodes.....	11
Résultats.....	15
Discussion.....	27
Conclusion.....	33
Références.....	34

INTRODUCTION :

Pour les patients admis en réanimation, les premières heures de prise en charge sont cruciales. La précocité du diagnostic et de la mise en route du traitement influe sur le pronostic et la mortalité. Cela a bien été démontré chez les patients septiques, polytraumatisés, après une chirurgie majeure ou ayant subi d'autres types d'agressions [1-5], d'où la notion de « Golden hour ».

Les admissions en réanimation se font 24 heures sur 24 et les services sont organisés de manière à pouvoir accueillir les patients quels que soient l'heure et le jour de la semaine. La présence permanente d'un médecin sénior (ou d'un interne séniorisé) en réanimation est une obligation légale en France [6] et est associée à un meilleur pronostic [7]. Cependant, la disponibilité et la qualité du personnel (médecins et équipes paramédicales) et des moyens techniques (imagerie, laboratoires), diffèrent selon les périodes d'admission, que ce soit en journée de semaine, le week-end ou bien la nuit : en effet, durant les périodes de garde (week-end et nuits), la présence médicale disponible est moindre et il y a donc moins de discussions et d'avis concernant le diagnostic et la prise en charge optimale d'un patient, avec une possible altération du pronostic [8]. De plus, la permanence des soins est souvent assurée par des médecins moins expérimentés que ceux de la journée.

Vu l'importance des premières heures de prise en charge du patient de réanimation et la différence des moyens disponibles selon l'heure d'entrée, on pourrait supposer que la période d'admission pourrait influencer, au moins en partie, sur le pronostic et le devenir du malade.

Les résultats des études sur ce sujet sont très discordants. Certains auteurs retrouvent une mortalité plus importante chez les patients admis le week-end [9-13] ou la nuit [14-15], tandis que, pour d'autres auteurs, il n'existe pas de différence de mortalité [16-21]. Ces études

diffèrent beaucoup les unes des autres sur de nombreux points : la méthodologie utilisée, les patients étudiés, les organisations des services de réanimation et systèmes de santé propres à chaque pays, les définitions des groupes horaires. Ainsi, les résultats de ces études ne peuvent pas être applicables à tous les services de réanimation.

C'est pourquoi, nous avons souhaité étudier, dans notre service et avec notre organisation, l'influence de l'heure ou du jour d'admission du patient en réanimation sur la mortalité, en émettant l'hypothèse que les périodes à moindre présence médicale pourraient être associées à un plus mauvais pronostic et une moins bonne prise en charge.

MATERIELS ET METHODES :

Nous avons réalisé une étude rétrospective, de cohorte, monocentrique, à partir de données recueillies de manière prospective.

Critères d'inclusion :

Nous avons inclus consécutivement tous les patients admis dans le service de réanimation du Centre hospitalier de Tourcoing entre le 1^{er} janvier 2009 et le 31 décembre 2010.

Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de l'étude était de voir s'il existait une différence de mortalité selon la période d'admission dans le service de réanimation.

Les objectifs secondaires étudiés étaient l'influence de la période d'admission sur la différence potentielle de prise en charge des patients (délai d'instauration du remplissage vasculaire, des traitements vasoactifs, de la ventilation invasive et non invasive, de l'épuration extra-rénale), la durée de ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation.

Définition des groupes horaires :

Nous avons défini trois périodes différentes :

- la journée en semaine, c'est-à-dire du lundi au vendredi de 8 heures à 18 heures (P1) ;
- la journée le week-end, c'est-à-dire le samedi, le dimanche et les jours fériés de 8 heures à 18 heures (P2) ;

- la nuit, c'est-à-dire de 18 heures à 8 heures le lendemain (P3), dans laquelle nous avons étudié en plus un sous-groupe (P4) qui correspond aux admissions effectuées entre minuit et 6 heures.

Organisation du service :

Le service de réanimation du Centre hospitalier de Tourcoing est composé de 16 lits de réanimation polyvalente. Il comprend également une chambre d'admission permettant d'accueillir un patient. Elle sert de lit de déchoquage pour certains patients en attendant leur transfert en chambre conventionnel ou vers un autre service de réanimation.

L'équipe médicale du service, présente en journée de semaine (P1), est composée de cinq médecins réanimateurs-praticiens hospitaliers temps plein, d'un ou deux assistants spécialistes, de cinq internes de spécialité et de trois externes. Les périodes de garde comprennent les journées du week-end (P2) et les nuits (P3). L'équipe de garde comprend un médecin sénior, qui peut être un praticien hospitalier, un assistant, un médecin réanimateur extérieur au service ou un interne expérimenté autorisé à prendre des gardes de médecin sénior, accompagné d'un interne et éventuellement d'un externe. L'organisation journalière des tours médicaux est la suivante : un tour clinique puis thérapeutique le matin, une contre-visite l'après-midi (entre 16 heures et 18 heures) et un tour la nuit par l'équipe de garde (entre minuit et 1 heure). Entre les tours médicaux, un interne et/ou un médecin sénior répondent à toute demande provenant des infirmières.

Le rôle de l'équipe médicale de garde est donc d'assurer la permanence des soins du service et des six lits de surveillance continue du service des Maladies infectieuses, la prise en charge des admissions en réanimation, les avis spécialisés aux urgences et dans les différents services, ainsi que les urgences vitales de l'hôpital.

L'équipe paramédicale est composée la journée (entre 6 heures 30 et 20 heures 30) de cinq infirmiers diplômés d'état et de quatre aides-soignants, et la nuit (entre 20 heures 30 et 6 heures 30) de quatre infirmiers et de deux aides-soignants.

Données recueillies :

- A l'admission en réanimation :

Les caractéristiques suivantes étaient collectées pour tous les patients : l'âge, le sexe, le jour et l'heure d'admission, l'origine du patient (en provenance du domicile, du service des urgences, d'un autre service de l'hôpital, d'un autre établissement ou du bloc opératoire) et la présence ou non d'une infection.

Le motif d'admission en réanimation était précisé : pathologie médicale, chirurgie réglée ou chirurgie urgente, ainsi que l'existence d'un sepsis sévère ou d'un choc septique. Le choc était défini par la chute persistante (supérieure ou égale à 1 heure) de la pression artérielle systolique d'au moins 40 mmHg par rapport à la tension habituelle ou une pression artérielle systolique < 90 mmHg ne répondant pas à un remplissage vasculaire adéquat en l'absence de thérapeutiques antihypertensives [22-23].

Les patients ayant déjà séjourné dans notre service de réanimation ont été répertoriés comme des réadmissions.

Les indices de gravité recueillis à l'entrée dans le service étaient le Sepsis related Organ Failure Assessment (SOFA) score et le Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) [24-25].

Concernant la prise en charge thérapeutique des 24 premières heures, on recueillait le volume d'expansion volémique par cristalloïdes et/ou colloïdes, le pourcentage de ce volume passé lors des six premières heures, ainsi que le délai d'instauration des thérapeutiques suivantes: les amines vasopressives, la ventilation mécanique invasive, la ventilation non invasive et l'épuration extra rénale.

- L'évolution

Les données recueillies étaient la durée totale de ventilation mécanique et du séjour en réanimation, et la survenue d'un décès en réanimation. Les patients transférés vers d'autres services de réanimation ont été considérés comme sortis « vivants ».

Analyses statistiques :

Les variables qualitatives étaient exprimées en nombre et pourcentage puis comparées avec le test du Chi2 avec correction de Yates éventuelle ou le test de Fisher lorsque le test du Chi2 n'était pas approprié. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne et écart-type puis comparées avec le test *t* de Student. Les différences entre les groupes étaient considérées comme significatives lorsqu'on retrouvait un $p \leq 0,05$.

Pour déterminer les facteurs indépendants de mortalité, une analyse de régression logistique comprenant l'ensemble des variables significatives a été réalisée. La valeur des variables quantitatives à inclure était déterminée par box plots. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS Software, V8.2 (M. Devos, institut de biostatistiques, CHRU Lille).

RESULTATS :

Description de la population :

Du 1^{er} janvier 2009 au 31 décembre 2010, 955 patients ont été admis dans le service de réanimation du Centre Hospitalier de Tourcoing.

Les principales caractéristiques des patients sont recensées dans le tableau I.

La population était à prédominance masculine avec 577 patients recensés (60,4%). La moyenne d'âge était de 59,9 +/- 17,2 ans, les extrêmes allant de 10 à 96 ans. Leurs scores de gravité étaient de 44,9 +/- 23,2 pour le SAPS II et 6,4 +/- 4,0 pour le SOFA.

Les patients étaient principalement admis pendant la nuit (P 3) : 535 patients (56,0%) contre 319 patients (33,4%) en journée de semaine (P 1) et 101 patients (10,6%) en journée de week-end (P 2). Le sous-groupe correspondant aux admissions entre minuit et six heures du matin (P 4) comprenait 154 patients (16,1%).

Le motif d'entrée était essentiellement d'ordre médical (789 patients pour 82,6%). Les patients provenaient principalement des urgences (26,3%), des étages d'hospitalisation de Tourcoing (30%) ou d'autres établissements (23,2%). Les autres patients étaient admis directement depuis leurs domiciles (9,2%) ou du bloc opératoire (11,3%). Une faible proportion des entrées étaient en fait des réadmissions (5,9%).

A l'admission, 578 patients présentaient une infection (60,5%) dont 151 sepsis sévère (15,8%) et 301 d'entre eux étaient en choc septique (31,5%).

Quarante et un patients (4,3%) ont été transférés dans un autre service de réanimation : 26 patients faute de place dans notre service (11 à l'hôpital Calmette, 9 à l'hôpital Salengro, 2 aux centres hospitaliers de Roubaix et d'Armentières, 1 à l'hôpital de St-Philibert et aux soins intensifs cardiologiques de Lille), 8 pour des soins spécifiques aux services d'accueil (4 à l'hôpital Calmette, 3 en réanimation de Chirurgie Cardio-Vasculaire, 1 au centre de traitement

des brûlés) et 7 pour rapprochement familial (4 à l'hôpital de Valenciennes, 1 à Maubeuge, 1 à St Omer et 1 à Roanne).

Tableau I : population étudiée.

<u>Sexe</u> : nombre (%)	
Masculin	577 (60,4)
Féminin	378 (39,6)
<u>Age</u> : moyenne \pm DS	59,9 \pm 17,2
<u>Périodes</u> : nombre (%)	
P1	319 (33,4)
P2	101 (10,6)
P3	535 (56,0)
P4	154 (16,1)
<u>Motif d'entrée</u> : nombre (%)	
Médical	789 (82,6)
Chirurgical urgent	134 (14,0)
Chirurgical programmé	32 (3,4)
<u>Provenance</u> : nombre (%)	
Domicile	88 (9,2)
Urgences de Tourcoing	251 (26,3)
Etages de Tourcoing	286 (30,0)
Autres établissements	222 (23,4)
Bloc opératoire	108 (11,3)
<u>Réadmission</u> : nombre (%)	56 (5,9)
<u>Infection</u> : nombre (%)	
Total	578 (60,5)
Sepsis sévère	151 (15,8)
Choc septique	301 (31,5)
<u>Scores de gravité</u> : moyenne \pm DS	
SAPS II	44,9 \pm 23,2
SOFA	6,4 \pm 4,0

Thérapeutiques et évolution :

Les principales thérapeutiques des défaillances d'organes mises en œuvre et l'évolution des patients sont recensées dans le tableau II.

Concernant les suppléances respiratoires, 599 patients au total (soit 62,7%), ont nécessité une ventilation mécanique. Pour plus de la moitié d'entre eux, elle a été débutée avant l'admission. Pour les patients intubés en réanimation, 80% d'entre eux l'ont été avant la sixième heure. Le délai moyen d'instauration était de 1,4 +/- 1,4 heures. Cent quinze patients (12%) ont bénéficié d'une ventilation non invasive, qui a été débutée dans 87,8% des cas avant la sixième heure. Le délai moyen de mise en route était de 1,0 +/- 1,2 heures.

Sur le plan hémodynamique, 702 patients ont reçu un remplissage vasculaire, qui représentait en moyenne un volume de 2,2 +/- 2,1 litres. Il était administré précocement car 58,8% de ce volume était passé lors des six premières heures. Un traitement par amines vasopressives était instauré chez 384 patients, soit 40,2 % de la population. Il était débuté dans plus de 50% des cas avant l'entrée. Pour les autres, il était administré dans les 6 heures suivant l'entrée dans 98,4% des cas. Le délai moyen d'instauration était de 1,3 +/- 1,8 heure.

Peu de patients ont nécessité une épuration extra rénale (67 soit 7% de la population étudiée). Les deux tiers ont été dialysés avant la sixième heure et le traitement a été débuté en moyenne 4,9 +/- 3,5 heures après l'admission.

Concernant l'évolution des patients, la durée moyenne de ventilation mécanique était de 7,4 +/- 12,3 jours et la durée moyenne de séjour était de 9,8 +/- 13 jours. Le taux de mortalité global était de 27,8%.

Tableau II : thérapeutiques et évolution.

<u>Ventilation mécanique :</u>	
Total : nombre (% du nombre total de patients)	599 (62,7)
Avant l'admission (% des patients ventilés)	344 (57,4)
En réanimation (% des patients ventilés)	255 (42,6)
Avant 6 ^e heure (% patients intubés en réanimation)	205 (80,4)
<u>Délai ventilation mécanique (heures) :</u> moyenne +/- DS	1,4 ± 1,4
<u>Ventilation non invasive :</u>	
Total : nombre (%)	115 (12,0)
Avant 6 ^e heure (% des patients ventilés)	101 (87,8)
<u>Délai ventilation non invasive (heures) :</u> moyenne ± DS	1,0 ± 1,2
<u>Vasopresseurs :</u>	
Total : nombre (% du nombre total de patients)	384 (40,2)
Avant l'admission (% des patients sous vasopresseurs)	199 (51,8)
Avant 6 ^e heure (% des patients sous vasopresseurs)	182 (47,4)
<u>Délai vasopresseurs (heures) :</u> moyenne ± DS	1,3 ± 1,8
<u>Remplissage :</u>	
Total : nombre (%)	702 (73,5)
<u>Volume total à la 24^e heure (litres) :</u> moyenne ± DS	2,2 ± 2,1
Pourcentage passé avant 6 ^e heure : moyenne ± DS	58,8 ± 34,8
<u>Dialyse :</u>	
Total : nombre (%)	67 (7,0)
Avant 6 ^e heure (% des patients dialysés)	45 (67,2)
<u>Délai dialyse (heures) :</u> moyenne ± DS	4,9 ± 3,5
<u>Décès :</u> nombre (%)	
Total	266 (27,8)
<u>Durée ventilation mécanique (jours) :</u> moyenne ± DS	7,4 ± 12,3
<u>Durée moyenne de séjour (jours) :</u> moyenne ± DS	9,8 ± 13,0

Analyse monovariée selon la période d'admission :

On a recensé, dans le tableau III, les caractéristiques de la population selon la période d'admission et dans le tableau IV, les thérapeutiques et l'évolution des patients.

Concernant la comparaison des données de la population entre les différentes périodes d'admission, il existait une différence d'âge entre les groupes : les patients hospitalisés en journée étaient significativement plus âgés que ceux admis de nuit (62,2 +/- 16,4 ans et 61,7 +/- 17,5 ans versus 58,2 +/-17,5 ans avec $p = 0,002$). Le motif d'entrée était également différent avec moins de patients de chirurgie programmée durant les périodes de garde et plus de patients médicaux. De ce fait, la provenance des patients différait également avec moins de patients transférés du bloc opératoire lors des périodes de garde. Cependant, il y avait plus de malades provenant d'autres établissements.

On notait également une proportion plus importante de patients présentant un sepsis sévère lors des périodes de garde, avec 22,8% pour le groupe P2 et 17,6% pour le groupe P3 versus 10,7% pour le groupe P1 ($p=0,003$).

Les différents groupes étaient comparables en termes de scores de gravité avec respectivement pour les groupes P1, P2 et P3 : un SAPS II à 45,8+/- 23,7 ; 46 +/- 23 et 44,1 +/- 22,9 ; et pour un SOFA à 6,6 +/- 4,2 ; 6,6 +/- 3,9 et 6,3 +/- 3,9.

Sur le plan des thérapeutiques, il existait des différences entre les groupes. Les patients du groupe P2 ont reçu plus de ventilation non invasive ($p=0,004$), et il y avait plus de patients sous amines à la sixième heure dans le groupe P1 que dans les deux autres (45,4% versus 32,7% et 37,9% avec $p=0,03$). Il n'y avait pas de différence concernant la ventilation mécanique, la dialyse et le remplissage. Le délai de mise en route de ces traitements ne différait pas de manière significative selon la période d'admission.

Il existait une différence de mortalité à la limite de la significativité : un taux de mortalité à 32,6% pour P1, 27,7% pour P2 et 25% pour P3, avec $p=0,058$.

Tableaux III: comparaison de la population selon les périodes d'admission.

	En journée de semaine Nombre = 319 (33,4%)	En journée de WE Nombre = 101 (10,6%)	Pendant la période de nuit Nombre = 535 (56,0%)	<i>p</i>
<u>Sexe M/F</u> : nombre (%)	198/121 (62,1)/(37,9)	58/43 (57,4)/(42,6)	321/214 (60,0)/(40,0)	0,67
<u>Age</u> : moyenne ± DS	62,2 ± 16,4	61,7 ± 17,5	58,2 ± 17,5	0,002
<u>Motif d'entrée</u> : nombre (%)				< 0,0001
Médical (n = 789)	245 (76,8)	92 (91,1)	452 (84,5)	
Chirurgical urgent (n= 134)	47 (14,7)	9 (8,9)	78 (14,6)	
Chirurgical programmé (n = 32)	27 (8,5)	0 (0)	5 (1,0)	
<u>Provenance</u> : nombre (%)				0,0004
Domicile (n = 88)	22 (6,9)	11 (10,9)	55 (10,3)	
Urgences de Tourcoing (n = 251)	75 (23,5)	29 (28,7)	47 (27,5)	
Etages de Tourcoing (n = 286)	118 (37,0)	33 (32,7)	135 (25,2)	
Autres établissements (n = 222)	57 (17,9)	24 (23,7)	141 (26,3)	
Bloc opératoire (n = 108)	47 (14,7)	4 (4,0)	57 (10,6)	
<u>Réadmission</u> : nombre (%)	20 (6,3)	5 (4,9)	31 (5,8)	0,88
<u>Infection</u> : nombre (%)				
Total (n = 577)	188 (58,9)	65 (64,4)	324 (60,7)	0,61
Sepsis sévère (n = 151)	34 (10,7)	23 (22,8)	94 (17,6)	0,003
Choc septique (n = 301)	112 (35,1)	27 (26,7)	162 (30,3)	0,18
<u>Scores de gravité</u> : moyenne ± DS				
SAPS II	45,8 ± 23,7	46,0 ± 23,0	44,1 ± 22,9	0,51
SOFA	6,6 ± 4,2	6,6 ± 3,9	6,3 ± 3,9	0,43

Tableau IV : comparaison des thérapeutiques et de l'évolution selon la période d'admission.

	En journée de semaine Nombre = 319 (33,4%)	En journée de WE Nombre = 101 (10,6%)	Pendant la période de nuit Nombre = 535 (56,0%)	<i>p</i>
<u>Ventilation mécanique :</u>				
Total : nombre (%)	208 (65,2)	63 (62,4)	328 (61,3)	0,52
Avant l'admission (% ventilés)	114 (54,8)	34 (54,0)	196 (40,2)	0,42
En réanimation (% ventilés)	94 (45,2)	29 (46,0)	132 (59,8)	0,44
Avant 6 ^e heure (% intubés)	77 (82,0)	19 (65,5)	109 (82,6)	0,10
<u>Délai VM (heures) :</u> moyenne ± DS	1,3 ± 1,4	1,5 ± 1,7	1,4 ± 1,4	0,63
<u>Ventilation non invasive :</u>				
Total : nombre (%)	43 (13,5)	21 (20,8)	51 (9,5)	0,004
Avant 6 ^e heure (% ventilés)	36 (83,7)	18 (85,7)	47 (92,2)	0,43
<u>Délai VNI (heures) :</u> moy. +/- DS	1,2 ± 1,3	1,1 ± 1,4	0,9 ± 1,0	0,40
<u>Vasopresseurs :</u>				
Avant l'admission	70 (21,9)	19 (18,8)	110 (20,6)	0,77
A la 6 ^e heure: nombre (%)	145 (45,4)	33 (32,7)	203 (37,9)	0,03
<u>Délai vasopresseurs (heures) :</u> moyenne ± DS	1,4 ± 1,9	0,6 ± 1,0	1,25 ± 1,74	0,054
<u>Remplissage:</u> nombre (%)	236 (74,0)	77 (76,2)	389 (72,7)	0,74
<u>Volume total à la 24^e h (litres) :</u>				
moyenne ± DS	2,2 ± 2,2	2,0 ± 1,7	2,2 ± 2,1	0,75
Pourcentage passé avant 6 ^e heure	60,9 ± 36,1	58,5 ± 33,8	57,3 ± 34,2	0,50
<u>Dialyse :</u>				
Total : nombre (%)	25 (7,8)	6 (5,9)	36 (6,7)	0,75
Avant 6 ^e heure (%)	18 (5,6)	3 (3,0)	24 (4,5)	0,30
<u>Délai dialyse (heures) :</u> moy. ± DS	4,7 ± 3,2	5,3 ± 2,5	4,9 ± 3,7	0,45
<u>Décès:</u> nombre (%)	104 (32,6)	28 (27,7)	134 (25,0)	0,058
<u>Durée VM (jours) :</u> moyenne ± DS	8,3 ± 13,7	7,0 ± 10,5	6,8 ± 11,5	0,20
<u>Durée moyenne de séjour (jours) :</u>				
moyenne ± DS	10,9 ± 14,9	9,3 ± 10,8	9,2 ± 12,1	0,16

Analyse monovariée selon la mortalité :

On a recensé dans le tableau V les données de la population selon la mortalité et dans le tableau VI, les thérapeutiques et l'évolution selon la mortalité.

On retrouvait comme facteurs de mortalité : l'âge ($p < 0,0001$), le choc septique ($p < 0,0001$), les scores SAPS II ($p < 0,0001$) et SOFA ($p < 0,0001$). Dans le groupe P1, la mortalité était significativement plus importante par rapport aux deux autres ($p = 0,02$). A l'inverse, on retrouvait une mortalité moindre dans la période P3 ($p = 0,02$). Il n'existait pas de surmortalité dans le groupe P2 ni dans la tranche 0h-6h. Un sepsis sévère à l'admission était corrélé avec une plus faible mortalité ($p = 0,001$).

Les patients décédés présentaient à l'admission plus de défaillances hémodynamiques avec des besoins d'amines et de remplissage accrus. Ils nécessitaient également plus de dialyse et de ventilation mécanique, dont la durée moyenne était augmentée.

Les patients en état de choc et sous amines avant leur admission présentaient une surmortalité.

Tableaux V : comparaison de la population selon la mortalité.

	Vivants Nombre = 689 (72,1%)	Décédés Nombre = 266 (27,9%)	P
<u>Sexe M/F</u> : nombre (%)	413 (59,9)/276 (40,1)	164 (61,7)/102 (38,3)	0,627
<u>Age</u> : moyenne ± DS	56,9 ± 17,5	67,7 ± 13,8	< 0,0001
<u>Périodes</u> : nombre (%)			
Journée en semaine (n =319)	215 (31,2)	104 (39,1)	0,02
Journée de week-end (n = 101)	73 (10,6)	28 (10,5)	0,97
Nuit (n = 535)	401 (58,2)	134 (50,4)	0,02
0h-6h (n = 154)	109 (15,8)	45 (16,9)	0,67
<u>Motif d'entrée</u> : nombre (%)			
Médical (n = 789)	567 (82,3)	222 (83,5)	0,132
Chirurgical urgent (n = 134)	94 (13,6)	40 (15,0)	
Chirurgical programmé (n = 32)	28 (4,1)	4 (1,5)	
<u>Provenance</u> : nombre (%)			
Domicile (n = 88)	50 (7,3)	38 (14,3)	< 0,0001
Urgences de Tourcoing (n = 251)	200 (29,0)	51 (19,2)	
Etages de Tourcoing (n = 286)	195 (28,3)	91 (34,2)	
Autres établissements (n = 222)	156 (22,6)	66 (24,8)	
Bloc opératoire (n = 108)	88 (12,8)	20 (7,5)	
<u>Réadmission</u> : nombre (%)	42 (6,1)	14 (5,3)	0,62
<u>Infection</u> : nombre (%)			
Total (n = 577)	404 (58,6)	173 (65,0)	0,06
Sepsis sévère (n = 151)	125 (18,1)	26 (9,8)	0,001
Choc septique (n = 301)	170 (24,7)	131 (49,2)	< 0,0001
<u>Scores de gravité</u> : moyenne ± DS			
SAPS II	36,0 ± 16,0	67,7 ± 23,3	< 0,0001
SOFA	5,1 ± 3,3	9,8 ± 3,7	< 0,0001

Tableau VI : comparaison des thérapeutiques et de l'évolution selon la mortalité.

	Vivants Nombre = 689 (72,1%)	Décédés Nombre = 266 (27,9%)	P
<u>Ventilation mécanique :</u>			
Total : nombre (%)	355 (51,5)	244 (91,7)	< 0,0001
Avant l'admission (% ventilés)	206 (58,0)	138 (56,6)	0,67
En réanimation (% ventilés)	149 (42,0)	106 (43,4)	0,72
Avant 6 ^e heure (% intubés)	124 (83,2)	81 (76,4)	0,17
<u>Délai VM (heures):</u> moyenne ± DS	1,3 ± 1,3	1,4 ± 1,5	0,61
<u>Ventilation non invasive :</u> nombre (%)			
Avant 6 ^e heure (%)	69 (10,0)	32 (12,0)	0,43
<u>Délai VNI (heures) :</u> moyenne +/- DS	1,1 ± 1,2	0,8 ± 1,1	0,33
<u>Vasopresseurs :</u> nombre (%)			
A la 6 ^e heure	200 (29,0)	181 (68,0)	< 0,0001
<u>Délai vasopresseurs (heures) :</u> moyenne ± DS	1,6 + 1,8	0,9 ± 1,5	0,0002
<u>Remplissage:</u> nombre (%)	469 (68,1)	233 (87,6)	< 0,0001
<u>Volume total à la 24^e heure (litres) :</u> moyenne ± DS	1,9 ± 2,0	2,7 ± 2,2	< 0,0001
Pourcentage passé avant 6 ^e heure	57,9 ± 35,1	60,7 ± 34,0	0,31
<u>Dialyse :</u>			
Total : nombre (%)	36 (5,2)	31 (11,7)	0,0005
Avant 6 ^e heure (%)	24 (3,5)	20 (7,5)	0,007
<u>Délai dialyse (heures) :</u> moyenne ± DS	4,8 ± 3,6	4,9 ± 3,4	0,92
<u>Durée ventilation mécanique :</u> moyenne ± DS	6,6 ± 11,9	9,3 ± 12,8	0,003
<u>Durée moyenne de séjour (jours):</u> moyenne ± DS	9,7 ± 12,9	9,8 ± 13,0	0,93

Analyse multivariée :

Trois facteurs de risque indépendants ont été retrouvés : l'âge supérieur à 60 ans (OR=2,36), un score SOFA supérieur à 8 (OR=3,98) et un SAPS II supérieur à 50 (OR=5,46) (tableau VII).

Tableau VII : facteurs indépendants de mortalité.

	Odds ratio	Intervalle de confiance 95%	P
<u>Age > 60 ans</u>	2,359	[1,632 – 3,410]	< 0,0001
<u>SOFA > 8</u>	3,978	[2,702 – 5,856]	< 0,0001
<u>SAPS II > 50</u>	5,456	[3,714 – 5,856]	< 0,0001

DISCUSSION :

Les facteurs de risque indépendants de mortalité retrouvés dans notre étude sont des facteurs classiques et attendus que sont les scores de gravité à l'admission et l'âge élevés. L'analyse multivariée, en ajustant les facteurs confondants, ne retrouve pas d'influence de la période d'admission sur la mortalité. Concernant les critères de jugement secondaires, on ne retrouve pas de différence significative entre les différents groupes sur les durées moyennes de séjour et de ventilation mécanique et les délais d'instauration des thérapeutiques.

Cependant, il existe des différences entre les groupes en analyse monovariée. Tout d'abord, de manière générale, les patients admis dans notre service étaient graves et présentaient plusieurs défaillances d'organe, nécessitant dans plus de 60% des cas une assistance ventilatoire et dans 40% des cas des amines vasopressives. Leur mortalité prédite était élevée à 32,5% selon le SAPS II.

La majorité des patients étaient admis durant les périodes de garde (66,6%), où la présence médicale est moindre. Contrairement à notre hypothèse initiale, ces patients avaient une mortalité moins élevée qui pouvait s'expliquer par les différences entre les populations étudiées. En effet, les patients admis la nuit étaient plus jeunes que ceux de la journée. Ils nécessitaient moins de ventilation mécanique et moins de vasopresseurs. Ils présentaient plus de sepsis sévère et moins de chocs septiques. Ces patients étaient donc globalement moins graves. Ils relevaient probablement plus, pour une partie d'entre eux, d'une unité de surveillance continue, structure dont nous ne disposons pas au centre hospitalier de Tourcoing.

Concernant les patients admis la journée de week-end, ils recevaient également moins de vasopresseur et plus de ventilation non invasive. Parmi ces patients, un certain nombre d'entre eux ont probablement présenté une décompensation respiratoire aiguë de pathologies

pulmonaires chroniques, améliorée par la ventilation non invasive et qui auraient pu être pris en charge par d'autres services (pneumologie) s'ils étaient entrés à l'hôpital un jour de semaine. De même que pour la période de nuit, il y avait aussi plus de sepsis sévères et moins de chocs septiques. L'évolution de ces malades devait sans doute être favorable après remplissage vasculaire adéquat et antibiothérapie adaptée.

Pour la période de nuit, nous avons souhaité étudier plus particulièrement le sous-groupe des patients admis entre minuit et 6 heures. Il nous semblait important de voir le devenir de ce groupe de patients admis lors d'une période faisant suite à une journée de travail et/ou à quelques minutes ou heures de sommeil, lorsque cela était possible, pouvant ainsi générer un risque de moins bonne prise en charge. Nous n'avons pas trouvé de différence de mortalité dans ce groupe de patient.

Nous avons constaté qu'il n'y a pas de différence de délai d'instauration des thérapeutiques quelle que soit la période d'admission. L'assistance ventilatoire invasive ou non invasive est débutée de manière identique entre les groupes. Du point de vue de la prise en charge hémodynamique, notamment des états septiques, il n'y a pas de retard de remplissage vasculaire la nuit ou le week-end par rapport à la journée. En effet, le même volume est apporté lors des 24 premières heures avec une proportion identique en 6 heures. Il en va de même pour les amines vasopressives qui sont instaurées dans des délais semblables, pour maintenir une bonne pression artérielle moyenne et une perfusion tissulaire adéquate.

Ces résultats valident l'organisation de notre service qui permet une prise en charge identique des patients quelle que soit l'heure d'admission et sans risque d'aggraver leur pronostic.

D'autres études ont été publiées à ce sujet et rapportent des résultats souvent contradictoires. Toutefois, le design et l'organisation des services varient énormément.

Plusieurs études retrouvent une surmortalité pour les patients admis le week-end. Dans une étude multicentrique de 38 unités de soins intensifs aux Etats-Unis et incluant 156.136 patients, Barnett et coll. [12] retrouvaient une surmortalité intra-hospitalière lorsque les patients étaient admis le week-end par rapport aux autres jours (OR=1,09 ; IC 95% : 1,04 - 1,15). Cependant, dans cette étude, le week-end (samedi et dimanche) était comparé aux journées de milieu de semaine (mardi, mercredi et jeudi). Elle retrouvait également une légère surmortalité pour les admissions le lundi (OR=1,09) et le vendredi (OR=1,08). De plus, il y avait de grandes différences organisationnelles entre les différents services de réanimation. De même, une étude finlandaise menée par Uusaro et coll. [13] dans 18 services et incluant 23.134 patients retrouvaient également une surmortalité en réanimation le week-end (OR=1,20 ; IC 95% : 1,01 – 1,43) et non pour les admissions de nuit (OR=0,98 ; IC 95% : 0,85 – 1,13). Dans ces deux études, dans la plupart des services, il n’y avait pas de médecin réanimateur sur place en permanence, alors que la présence continue d’un réanimateur est associée à un meilleur pronostic [7,26]. Ces résultats ont été confirmés par une méta-analyse récente de Cavallazzi et coll. [27], ayant inclus 10 études de cohortes dont 8 étudiaient les admissions de nuit et 6 celles de week-end, et qui retrouvait une mortalité supérieure pour les patients admis le week-end (OR=1,08 ; IC 95% : 1,04 – 1,13) et non pour les patients admis la nuit (OR=1,0 ; IC 95% : 0,87 – 1,17).

Une étude hollandaise multicentrique réalisée par Kuijsten et coll. [14] entre 2002 et 2008, à partir d’une base de données nationale, dans plus de 70 services de réanimation, et incluant 149.894 patients, retrouvait une mortalité intra-hospitalière plus élevée la nuit par rapport à la journée (RR=1,059 ; IC 95% : 1,031 – 1,088) et le week-end par rapport aux jours de semaine (RR=1,103 ; IC : 1,071 – 1,136). La définition des groupes horaires est différente de notre étude. Les heures « ouvrables » de jour sont les heures où un réanimateur est disponible pour la plupart des services (8h-22h). Les heures « off », il n’y a pas de réanimateur sur place. La population étudiée est également différente avec près de 50% de

patients chirurgicaux dont 35% de chirurgie programmée. De même, une étude australienne de Bhonagiri et coll. [28], réalisée entre 2000 et 2008, dans 41 services et incluant 245.057 patients, retrouve des résultats similaires avec une mortalité intra-hospitalière accrue la nuit, avec un taux de mortalité standardisé au score APACHE III de 0,92 (IC 95% : 0,91 – 0,93) contre 0,83 (IC 95% : 0,83 – 0,84) le jour. Il en est de même pour le week-end avec un taux de 0,95 (IC 95% : 0,94 – 0,97) contre un taux de 0,92 (IC 95% : 0,92 – 0,93) pour les jours de semaine. Cette surmortalité était surtout liée aux patients chirurgicaux qui représentaient 55,4% des patients de journée et 38,9% des patients de nuit, 52,9% des patients de semaine et 26,2% des patients de week-end. La majorité des patients bénéficiaient de chirurgie programmée. L'admission tardive, de nuit, de ces patients était sans doute due à des difficultés chirurgicales qui augmentaient le risque de mortalité. Toutefois, la mortalité globale était d'environ 10% et très inférieure à celle de notre étude. Les populations étudiées dans ces deux articles étaient très différentes de la nôtre car elles comprenaient beaucoup de patients en période post-opératoire qui ne nécessitaient probablement qu'une simple surveillance.

A contrario, plusieurs études ne retrouvent pas de différence de mortalité quels que soient le jour ou l'heure d'admission [16-21, 29]. Ainsi, nos résultats sont similaires à deux études françaises. Luyt et coll. [17] retrouvaient, dans une étude réalisée dans 23 services de réanimation de la région parisienne entre janvier 2000 et décembre 2003, et incluant 51.643 patients, une mortalité hospitalière et une gravité inférieures pour les patients admis durant les périodes de garde, définies comme étant la nuit et le week-end (OR=0,93 ; IC 95% : 0,87 – 0,98). La population étudiée était légèrement plus jeune et moins grave. La majorité des patients étaient admis en période de garde. L'analyse multivariée mettait en évidence une mortalité supérieure pour les patients les plus graves (SAPS II>50) s'ils étaient admis la journée (OR=0,91 ; IC 95% : 0,84 – 0,99). Cette différence de mortalité entre la journée et les périodes de garde était expliquée par plusieurs hypothèses : la charge de travail de l'équipe

paramédicale est plus importante la journée, les médecins peuvent être pris par d'autres tâches (enseignement, administration, accueil des familles ou tour médical du matin), tout cela peut interférer avec la prise en charge d'un patient et diminuer la qualité des soins. Il y a également plus de procédures invasives et de gestes diagnostiques la journée, qui peuvent s'accompagner d'une morbi-mortalité accrue. Une étude américaine réalisée par Afessa et coll. [30] retrouvait également une mortalité accrue pour les patients admis durant le tour du matin (OR= 1,321 ; IC 95% : 1,178 – 1,481) confirmant les hypothèses de Luyt et coll. L'autre étude française réalisée par Laupland et coll. [29] étudiait la mortalité selon l'heure et le jour d'entrée puis de sortie de réanimation. 7.380 patients ont été inclus dans les services de réanimation en France participant à Outcomerea entre janvier 2006 et novembre 2010. La population étudiée était également semblable à la nôtre et était majoritairement admis en période de garde. Elle n'a pas retrouvé de surmortalité associée à une admission en période de garde mais une mortalité augmentée en cas de sortie la nuit (OR=1,54 ; IC 95% : 1,12 – 2,11).

A notre connaissance, notre étude est la première à comparer les délais de mise en route des thérapeutiques selon la période d'admission.

Notre étude a plusieurs limites. Tout d'abord, c'est une étude monocentrique et rétrospective. Le nombre de patients inclus est peut-être insuffisant pour mettre en évidence une différence de mortalité, au vu des cohortes étudiées dans la littérature. De même, le choix d'analyser trois groupes différents peut être discuté et limite peut-être nos résultats. Regrouper les patients de la période P2 et de la période P3 afin de les comparer à ceux du groupe P1 aurait peut-être amené des conclusions différentes. Toutefois, nous nous sommes calqués sur les études rapportées dans la littérature retrouvant des particularités propres à chacune de ces périodes.

Les différents groupes n'étaient pas identiques. Pour les rendre comparables, nous avons choisi plusieurs variables de gravité et de thérapeutiques afin de les ajuster pour

l'analyse statistique par régression logistique. Ces variables n'étaient peut-être pas les plus appropriées ou bien nous avons pu oublier d'autres variables confondantes.

Nous avons étudié la mortalité dans notre service. Nous ne savons pas ce que sont devenus les patients transférés vers les autres services de réanimation. Ils ont pu constituer un biais s'ils sont décédés en réanimation, alors que nous les avons considérés comme sortis vivants.

Concernant la mise en route des traitements, nous avons étudié ce qui a été effectué dans le service et non les traitements instaurés avant l'admission, notamment l'antibiothérapie ou le remplissage débutés dans les services des urgences. De même, le délai d'instauration des thérapeutiques était mesuré par rapport à l'heure d'admission des patients. Pour certains patients, il aurait peut-être été plus juste d'évaluer ce délai par rapport à un impératif clinique ou biologique, comme par exemple la survenue d'une hypotension réfractaire pour les patients en choc septique, qui serait survenue quelques heures après l'admission. Toutefois, dans ces situations, la période idéale pour l'instauration de ces traitements substitutifs semble difficile à définir.

Enfin, cette étude est le reflet du fonctionnement de notre service de réanimation et de notre hôpital. Ses résultats sont difficilement applicables aux autres services de réanimation.

CONCLUSION :

Notre étude n'a pas mis en évidence de différence de mortalité, de durée de ventilation mécanique, de durée moyenne de séjour ou de délai de mise en route des thérapeutiques selon l'heure ou le jour d'entrée.

L'organisation et le fonctionnement de notre service nous permettent une prise en charge similaire des patients sans altération du pronostic quel que soit le moment de leur admission.

BIBLIOGRAPHIE:

1. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-77.
2. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006 Jun;34(6):1589-96.
3. Savry C, Dy L, Quinio P. Prise en charge initiale d'un patient polytraumatisé aux urgences. *Réanimation.* 2002 Nov;11(7):486-92.
4. Pearse RM, Rhodes A, Grounds RM. How to optimize management of high-risk surgical patients. *Critical Care.* 2004;8:503-7.
5. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet.* 1996;348:771-5.
6. Décret numéro 2002-466 du 5 avril 2002.
7. Gajic O, Afessa B, Hanson AC, Krpata T, Yilmaz M, Mohamed SF et al. Effect of 24-hour mandatory versus on-demand critical care specialist presence on quality of care and family and provider satisfaction in the intensive care unit of a teaching hospital. *Crit Care Med.* 2008 Jan;36(1):36-44.
8. Pronovost PJ, Angus DC, Dorman T, Robinson KA, Dremsizov TT, Young TL. Physician staffing patterns and clinical outcomes in critically ill patients: a systematic review. *JAMA.* 2002 Nov;288(17):2151-62.
9. Bell CM, Redelmeier DA. Mortality among patients admitted to hospitals on weekends as compared with weekdays. *N Engl J Med.* 2001;345:663-8.

10. Ensminger SA, Morales IJ, Peters SG, Keegan MT, Finkielman JD, Lymp JF et al. The hospital mortality of patients admitted to the ICU on weekends. *Chest*. 2004;126:1292–8.
11. Cram P, Hillis SL, Barnett M, Rosenthal GE. Effects of weekend admission and hospital teaching status on in-hospital mortality. *Am J Med*. 2004;117:151–157.
12. Barnett MJ, Kaboli PJ, Sirio CA, Rosenthal GE. Day of the week of intensive care admission and patient outcomes: a multisite regional evaluation. *Med Care*. 2002;40:530–9.
13. Uusaro A, Kari A, Ruokonen E. The effects of ICU admission and discharge times on mortality in Finland. *Intensive Care Med*. 2003;29:2144–48.
14. Kuijsten HA, Brinkman S, Meynaar IA, Spronk PE, van der Spoel JI, Bosman RJ et al. Hospital mortality is associated with ICU admission time. *Intensive Care Med*. 2010 Oct;36(10):1765-71.
15. Laupland KB, Shahpori R, Kirkpatrick AW, Stelfox HT. Hospital mortality among adults admitted to and discharged from intensive care on weekends and evenings. *J Crit Care*. 2008;23:317–24.
16. Morales IJ, Peters SG, Afessa B. Hospital mortality rate and length of stay in patients admitted at night to the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2003;31:858–63.
17. Luyt CE, Combes A, Aegerter P, Guidet B, Trouillet JL, Gibert C et al. Mortality among patients admitted to intensive care units during weekday day shifts compared with "off" hours. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):3-11.
18. Meynaar IA, Van der Spoel JI, Rommes JH, Van Spreuwel-Verheijen M, Bosman RJ, Spronk PE. Off hour admission to an intensivist-led ICU is not associated with increased mortality. *Crit Care*. 2009;13(3): R84.
19. Wunsch H, Mapstone J, Brady T, Hanks R, Rowan K. Hospital mortality associated with day and time of admission to intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:895–901.

20. Arabi Y, Alshimemeri A, Taher S. Weekend and weeknight admissions have the same outcome of weekday admissions to an intensive care unit with onsite intensivist coverage. *Crit Care Med.* 2006;34:605–11.
21. Sheu CC, Tsai JR, Hung JY, Yang CJ, Hung HC, Chong IW et al. Admission time and outcomes of patients in a medical intensive care unit. *Kaohsiung J Med Sci.* 2007;23:395–404.
22. Bone RC et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
23. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. International sepsis definitions conference. *Crit Care Med.* 2003;31:1250-6.
24. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction failure. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
25. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on European / North American multicenter study. *JAMA.* 1993;270:2957-63.
26. Blunt MC, Burchett KR. Out-of-hours consultant cover and case-mix-adjusted mortality in intensive care. *Lancet.* 2000 Aug 26;356(9231):735-6.
27. Cavallazzi R, Marik PE, Hirani A, Pachinburavan M, Vasu TS, Leiby BE. Association between time of admission to the ICU and mortality: a systematic review and metaanalysis. *Chest.* 2010 Jul;138(1):68-75.
28. Bhonagiri D, Pilcher DV, Bailey MJ. Increased mortality associated with after-hours and weekend admission to the intensive care unit: a retrospective analysis. *Med J Aust.* 2011; 194(6):287-292.

29. Laupland KB, Misset B, Souweine B, Tabah A, Azoulay E, Goldgran-Toledano D et al. Mortality associated with timing of admission to and discharge from ICU: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2011 Nov ; 24;11:321.

30. Afessa B, Gajic O, Morales IJ, Keegan MT, Peters SG, Hubmayr RD. Association between ICU admission during morning rounds and mortality. *Chest.* 2009 Dec;136(6):1489-95.

Auteur : XU Kailai

Date de soutenance : vendredi 13 avril 2012

Titre de la thèse : Influences du jour et de l'heure d'admission sur la mortalité en réanimation.

Thèse, Médecine, Lille, 2012

Cadre de classement : DES Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : réanimation, mortalité, admission, garde, week-end, jour, nuit.

Résumé :

Introduction : Les premières heures de prise en charge d'un patient admis en réanimation sont primordiales. Le personnel médical et les moyens techniques disponibles diffèrent en période de garde de ceux de la journée. Cette différence pourrait théoriquement influencer sur la prise en charge et la mortalité. Les études sur ce sujet sont très discordantes. Nous avons voulu déterminer s'il existait une différence de mortalité dans notre service selon le jour ou l'heure d'admission.

Matériels et méthodes : Dans une étude de cohorte monocentrique et rétrospective, nous avons recueilli de manière prospective les données suivantes à l'admission : âge, sexe, jour et heure d'entrée, provenance du patient, motif d'admission, présence d'une infection, d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, scores SAPS II et SOFA. Nous avons reporté les traitements reçus : amines vasopresseuses, ventilation invasive et non invasive, remplissage vasculaire, épuration extra-rénale ; ainsi que leurs délais d'administration. Nous avons relevé la durée moyenne de séjour, de ventilation mécanique et la survenue d'un décès. Nous avons regroupé les patients selon 3 périodes d'admission : en journée de semaine, en journée de week-end ou la nuit. Le critère de jugement principal était la mortalité et les critères secondaires étaient la durée de séjour et de ventilation mécanique, et les délais de mise en route des thérapeutiques. Nous avons comparé les groupes avec une analyse univariée puis multivariée par régression logistique.

Résultats : 955 patients ont été inclus entre janvier 2009 et décembre 2010. Les facteurs indépendants de mortalité retrouvés étaient un âge supérieur à 60 (OR=2,359 ; IC95% [1,632-3,410]), un score SOFA supérieur à 8 (OR=3,978 ; IC95% [2,702-5,856]) et un SAPSII supérieur à 50 (OR=5,456 ; IC95% [3,714-5,856]). On ne retrouvait pas de différence de mortalité entre les 3 groupes en analyse multivariée. Il n'y avait pas non plus de différence pour les critères de jugement secondaires.

Conclusion : Notre étude n'a pas mis en évidence de différence de mortalité, de durée de ventilation mécanique, de durée moyenne de séjour ou de délai de mise en route des thérapeutiques selon l'heure ou le jour d'entrée.

Composition du jury :

Président : Mademoiselle le Professeur Fabienne SAULNIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Benoît TAVERNIER, Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE, Monsieur le Docteur Hugues GEORGES.