



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Ischémie mésentérique aigue en Réanimation Chirurgicale à Lille :  
mortalité et facteurs prédictifs de mortalité**

Présentée et soutenue publiquement le 26 Mai 2015 à 13h  
au Pôle Recherche

**Par Etienne BRAS DE FER**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre CHAMBON**

**Monsieur le Professeur Benoit TAVERNIER**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Eric KIPNIS**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique  
ALI : acute lung injury  
AMS : artère mésentérique supérieure  
AMI : artère mésentérique inférieure  
ARDS : acute respiratory distress syndrom  
ATP : adénosine triphosphate  
CEC : circulation extracorporelle  
CIM : classification internationale des maladies  
CRT : classification regression tree  
DM : données manquantes  
EER : épuration extrarénale  
FA : fibrillation atriale  
IANO : ischémie aigue non occlusive  
IC : intervalle de confiance  
IGS2 : Indice de Gravité Simplifié 2  
IMA : ischémie mésentérique aigue  
LATA : limitation et arrêt de thérapeutiques actives  
MODS : multiple organ dysfunction syndrom  
OR : odds ratio  
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment  
TC : tronc coeliaque  
TNF : tumor necrosis factor  
TP : taux de prothrombine

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>3</b>
I.    Epidémiologie .....	3
II.   Définitions .....	3
III.  Etiologies .....	7
A.  Embolie artérielle.....	7
B.  Thrombose artérielle .....	7
C.  Thrombose veineuse.....	8
D.  Ischémie artérielle non occlusive (IANO) .....	8
IV.  Physiopathologie .....	8
V.   Contexte .....	13
VI.  Objectif .....	13
<b>Patients et méthodes .....</b>	<b>14</b>
I.    Critères d'inclusion .....	14
II.   Recueil des données .....	14
III.  Analyse statistique.....	17
<b>Résultats .....</b>	<b>19</b>
I.    Description de la population .....	19
II.   Prise en charge.....	21
III.  Régression logistique .....	24
IV.  Arbre de classification.....	25
<b>Discussion .....</b>	<b>27</b>
I.    Mortalité .....	27
A.  Caractéristiques de nos patients .....	27
B.  Facteurs prédictifs de décès .....	30
II.   Prise en charge.....	31
A.  Réanimation .....	31
B.  Chirurgie.....	33
III.  Lactatémie .....	34
IV.  Limites de notre étude .....	35
V.   Perspectives d'avenir.....	37
<b>Conclusion.....</b>	<b>38</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>39</b>
<b>Annexes .....</b>	<b>42</b>
Annexe 1 : Score SOFA .....	42
Annexe 2 : Score IGS2 .....	43

## RESUME

**Contexte** : L'ischémie mésentérique aiguë (IMA) est une urgence vitale avec une mortalité élevée allant de 50 à 95%. Malgré les progrès dans la compréhension de la physiopathologie, du diagnostic et du traitement, la mortalité reste élevée. Une cohorte nationale vient d'être publiée retrouvant une mortalité à 58% avec l'âge, le score SOFA et une lactatémie > 2,7mmol/L comme facteurs prédictifs de décès.

**Méthode** : Etude épidémiologique, rétrospective, observationnelle. Tous les patients présentant une IMA en Réanimation chirurgicale à l'hôpital Huriez du CHRU de Lille sur la période 2009 à 2014 ont été inclus. Le diagnostic était confirmé par au moins l'une des 3 méthodes possibles : imagerie, endoscopie, chirurgie. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux papier et informatique des patients. Une régression logistique a été réalisée pour déterminer les facteurs possiblement associés à la mortalité.

**Résultats** : Les 57 derniers patients consécutifs ont été étudiés. La mortalité hospitalière a été de 60%, environ 2/3 des décès sont survenus en réanimation. Chez les patients décédés, la durée médiane de survie était de 10,5 jours (2 - 35,5). Notre population était masculine, âgée en moyenne de 67 ans (60 - 74), polyvasculaire avec un score IGS2 médian de 56 (39 - 77) chez les survivants et de 82 (73,5 - 96) chez les non survivants ( $p < 0,0001$ ). La lactatémie moyenne chez les survivants était de 3,6 +/- 2,1 mmol/L et 6,5 +/- 5,2 mmol/L chez les non survivants ( $p = 0,127$ ). La lactatémie lors du diagnostic était inférieure à 2,7 mmol/L chez 5

survivants et 10 non survivants ( $p=0,933$ ). La lactatémie moyenne à 24 heures de prise en charge était de  $5.5\pm 5,8$  mmol/L, elle était supérieure chez les non survivants ( $p=0,027$ ). Au décours de la prise en charge, les patients présentaient une défaillance hépatique et une thrombopénie significativement plus fréquente chez les non survivants (respectivement  $p=0,024$  et  $p=0,05$ ). L'association défaillance hépatique et thrombopénie est associée à une mortalité de 83%. Après régression logistique, nous avons identifié une seule variable associée à un risque augmenté de décès : IGS2 OR 1,07 (IC95% 1,01-1,13,  $p=0,01$ ).

**Conclusion** : Un patient entrant dans notre service de réanimation pour IMA avec un IGS2 élevé associé à une défaillance hépatique et une thrombopénie doit bénéficier d'une prise en charge précoce et agressive au vu de son haut risque de décès.

## INTRODUCTION

### I. Epidémiologie

L'incidence de l'ischémie mésentérique aiguë (IMA) est de 1/1000 à 2/100 hospitalisations pour douleurs abdominales. Elle est en augmentation ces dernières années en raison, principalement, du vieillissement de la population et de la proportion croissante de patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires. Il s'agit d'une urgence vitale sous sa forme aiguë avec une mortalité élevée allant de 50 à 95% selon les séries et l'origine de l'ischémie. La mortalité reste élevée malgré les progrès dans la compréhension de la physiopathologie, du diagnostic et du traitement. (1,2)

### II. Définitions

L'IMA est due à une inadéquation entre les apports et les besoins en oxygène dans le territoire splanchnique. La circulation splanchnique reçoit 25% du débit cardiaque. Au repos, 10% du débit est dédié au grêle et 5% au colon. Ces pourcentages sont multipliés par deux lors des repas.

La vascularisation du tractus digestif (figure 1) est assurée par :

- ❖ le tronc cœliaque (TC), qui vascularise l'étage sus-mésocolique :

l'estomac, le duodénum, le pancréas, la rate et le foie. Les principales collatérales sont l'artère gastrique gauche, l'artère hépatique commune et l'artère splénique.

- ❖ l'artère mésentérique supérieure (AMS), qui vascularise le jéjunum, l'iléon, le caecum et le colon ascendant et les deux tiers droit du colon transverse. Ses principales collatérales sont l'artère pancréatico-duodénale inférieure, l'artère jéjunale, l'artère iléale, l'artère colique droite et l'artère colique transverse.
- ❖ l'artère mésentérique inférieure (AMI), qui vascularise le restant du colon ( $\frac{1}{3}$  du transverse, gauche et sigmoïde) et le haut rectum. Ses principales collatérales sont l'artère colique gauche, l'artère sigmoïdienne et l'artère hémorroïdaire supérieure.

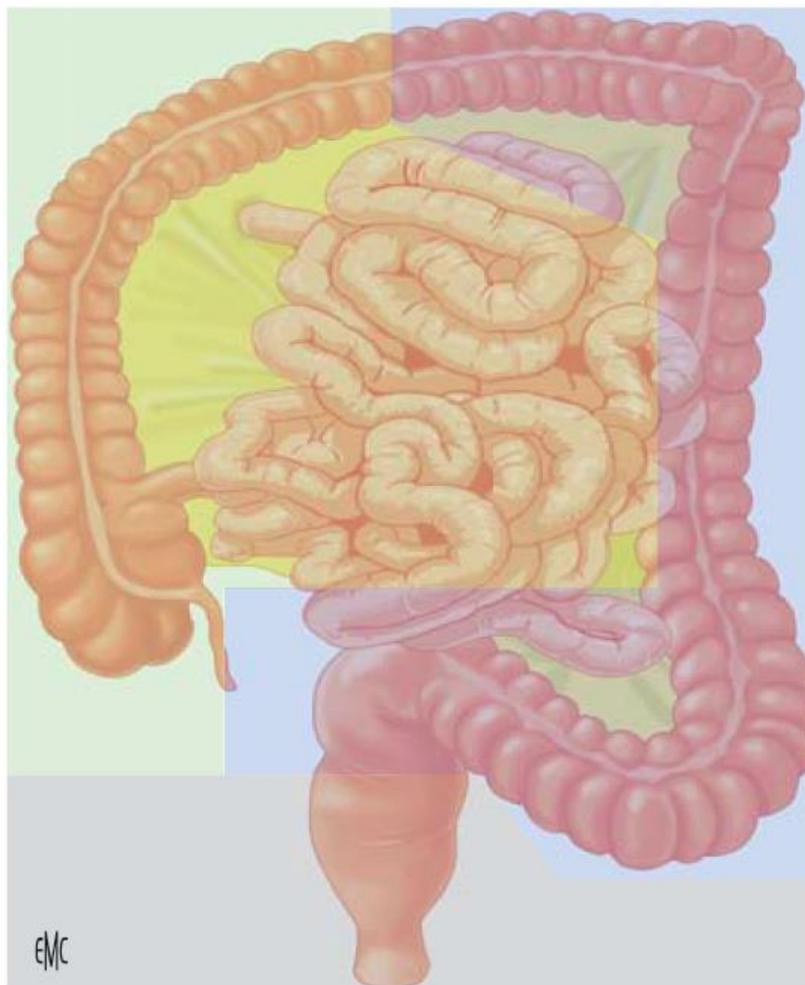


Figure 1. Territoires vasculaires du tube digestif sous-mésocolique (en vert, le territoire de l'artère mésentérique supérieure ; en bleu, le territoire de l'artère mésentérique inférieure ; en gris, le territoire des artères iliaques internes (3)

Des réseaux anastomotiques unissent ces 3 artères créant des suppléances en cas d'obstruction chronique : les arcades péri-pancréatiques entre le TC et l'AMS, et l'arcade de Riolan entre l'AMS et l'AMI. En cas d'occlusion aiguë de l'AMS, ces suppléances sont inefficaces. Il existe des zones critiques plus sensibles à l'ischémie : la partie moyenne de l'intestin grêle et la jonction recto-sigmoïdienne. Au niveau microcirculatoire, les artérioles se branchent sur un réseau dense de capillaires et de veinules. Au sein de la villosité intestinale, il existe une artériole

centrale qui chemine jusqu'au sommet de la villosité où se situe la zone la plus sensible à l'ischémie. On décrit deux gradients en oxygène qui explique cette sensibilité à l'ischémie : le gradient intravillositaire et le gradient capillaire-cellulaire (figure 2).

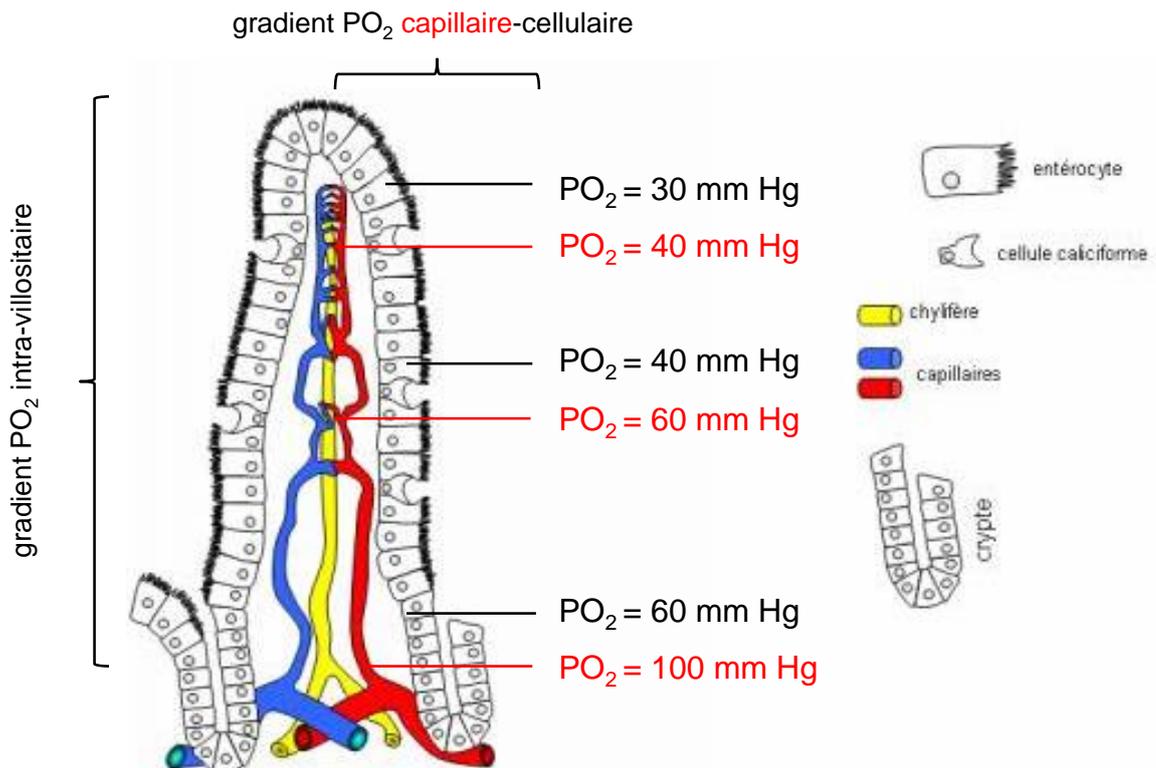


Figure 2 : Gradients en oxygène entre le capillaire villositaire et les entérocytes en fonction du gradient en oxygène intravillositaire

Le retour veineux s'effectue par la veine mésentérique inférieure qui rejoint la veine splénique et l'ensemble conflue vers la veine mésentérique supérieure pour former le tronc porte.

La cause principale de l'IMA est une diminution du flux artériel intestinal dans le territoire vascularisé par l'AMS, son niveau d'atteinte détermine l'étendue de l'ischémie mésentérique. L'IMA survient le plus souvent sur un terrain athéromateux

mais on retrouve rarement des signes d'ischémie mésentérique chronique à l'anamnèse. Il est admis qu'une atteinte de deux territoires artériels sur trois est nécessaire pour entraîner une ischémie aiguë : règle de Mikkelsen (4).

### **III. Etiologies**

On connaît quatre formes étiologiques distinctes : l'occlusion artérielle (IMA artérielle) de l'artère mésentérique supérieure, dont on distingue l'origine embolique ou thrombotique qui sont de prévalence similaire (environ 40%), la thrombose veineuse mésentérique ou TVM (5 à 10%), et la forme non occlusive ou IANO (10 à 15%).

#### **A. Embolie artérielle**

Le siège de l'embolie se situe le plus souvent au niveau de l'AMS en raison de son gros calibre et de son angle de raccordement aigu à l'aorte. L'interruption vasculaire est localisée après l'origine de l'artère colique moyenne et des premières jéjunales, entraînant une ischémie de l'iléon terminal et du colon ascendant, en respectant le jéjunum. Si l'obstruction siège à l'origine de l'AMS, l'ensemble du grêle et du colon droit seront ischémiés. Les facteurs prédisposants sont l'arythmie cardiaque avec le plus fréquemment une fibrillation atriale existant dans 80% des cas dans certaines séries (5) , la cardioversion, les valvulopathies, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde récent. Il existe dans 20% des cas un embolie synchrone.

#### **B. Thrombose artérielle**

L'interruption vasculaire siège au niveau de la partie proximale des artères digestives athéromateuses et sténosées. Elle associe le plus souvent une thrombose proximale de l'AMS à une thrombose ou sténose serrée des deux autres artères digestives. Les facteurs prédisposants sont l'athérosclérose, les dissections

artérielles spontanées ou aortiques, la thrombopénie induite par l'héparine, les vascularites et les syndromes d'hypercoagulabilité...

### **C. Thrombose veineuse**

Elle est de meilleur pronostic. La TVM représente le troisième site de thrombose veineuse le plus fréquent après l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde des membres (2). Des anomalies constitutionnelles ou acquises de la coagulation sont découvertes dans 80% des cas (déficit en antithrombine III, mutation facteur V Leiden, syndrome des antiphospholipides...). La thrombose veineuse résulte de l'interaction de facteurs de risque congénitaux et/ou acquis et de facteurs locaux (compression, inflammation, traumatisme).

### **D. Ischémie artérielle non occlusive (IANO)**

Il s'agit de la forme la plus grave avec une mortalité de 70 à 100% (1), son incidence est de 1/5000 hospitalisations. Typiquement elle survient après une chirurgie cardiaque ou chez l'hémodialysé chronique. Elle est le résultat d'une vasoconstriction intense en réponse à un état de choc (septique, cardiogénique...) sous l'action directe de catécholamines ou le résultat d'une cause infectieuse directe (entérite nécrosante). L'exemple typique est la colite ischémique qui intéresse majoritairement le colon gauche et le sigmoïde (75% des cas), avec des lésions situées au niveau des zones de faiblesse de la vascularisation digestive, c'est à dire au niveau de l'angle colique gauche et du rectosigmoïde (6).

## **IV. Physiopathologie**

La Gi<sup>3</sup> ou "Gastro-intestinal ischaemic injury" (7) est un phénomène régional de diminution ou d'abolition de la perfusion splanchno-mésentérique qui entraîne des conséquences systémiques. C'est un phénomène en plusieurs étapes qui débute par une occlusion vasculaire ou un bas débit vasculaire, puis évolue vers la nécrose du

tube digestif, la défaillance multiviscérale et le décès. L'IMA est une étape du Gi<sup>3</sup> correspondant au premier temps après la lésion initiale vasculaire ou hémodynamique.

Au niveau local, le principal phénomène adaptatif à l'ischémie est la redistribution vers la muqueuse du flux splanchnique au dépens de la sous-muqueuse et de la musculature. Les gradients en oxygène, au sein de la villosité intestinale (figure 2), génèrent des situations d'oxygénation critique au sommet de la villosité dès que l'apport en oxygène diminue. Cette diminution d'apport est initialement contrebalancée par une meilleure extraction en oxygène. La fonction cellulaire est maintenue jusque 20 à 25% du débit de perfusion normal.

Au niveau cellulaire, l'inadéquation entre la demande et l'apport en oxygène provoque une déplétion énergétique avec passage d'un métabolisme aérobie à un métabolisme anaérobie, l'apparition d'une acidose intracellulaire par production de lactate et une accumulation des produits de dégradation de l'adénosine triphosphate (ATP). Tous ces mécanismes entraînent un œdème cellulaire qui provoque une altération du cytosquelette entraînant la mort cellulaire par nécrose (8). Une autre partie des entérocytes meurent par apoptose via les voies d'activation stimulées par l'ischémie telles que la voie des récepteurs TNF (tumor necrosis factor) et la voie mitochondriale. Il existe une consommation plaquettaire et une activation de la fibrinolyse secondaires aux lésions endothéliales qui sont à l'origine de syndrome hémorragique.

Après trois heures d'ischémie, la muqueuse s'érode et les cellules épithéliales desquament (9) : une restauration de la perfusion tissulaire permettrait à ce stade une restitution *ad integrum* des lésions tissulaires. En l'absence de reperfusion, les lésions deviennent irréversibles selon la rapidité d'installation de l'ischémie et les

possibilités de suppléance. Avec une collatéralité efficiente, l'occlusion d'une des trois artères peut rester asymptomatique.

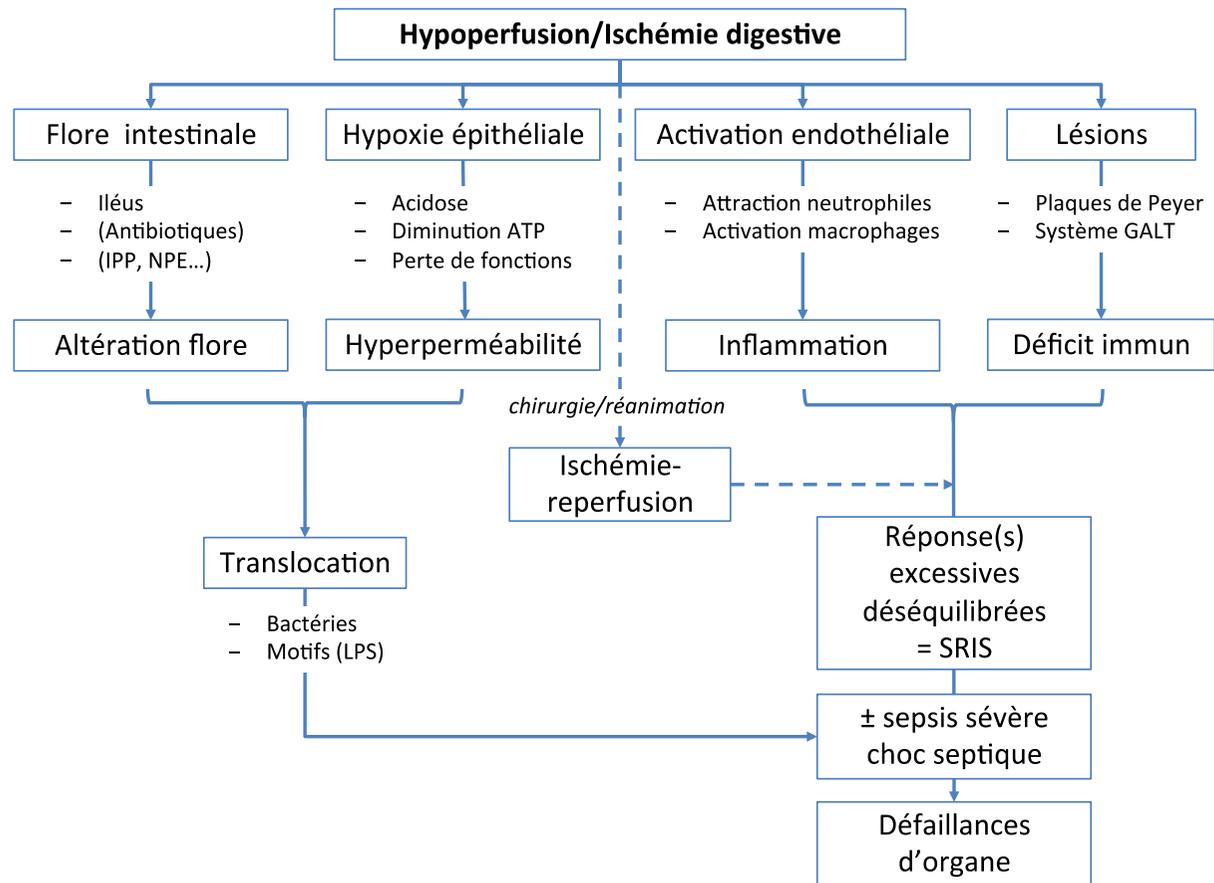
L'ischémie évolue en nécrose de la muqueuse vers la profondeur jusqu'à la perforation digestive avec péritonite stercorale et choc septique. Lors d'une atteinte proximale de la vascularisation digestive, l'évolution de l'ischémie est rapidement transmurale et gangréneuse tandis qu'une atteinte artériolaire résulte en une lésion superficielle. Sans traitement, l'évolution est inévitablement le décès du patient.

Divers concepts ont été décrits pour expliquer la physiopathologie de l'IMA avec un mécanisme initial non infectieux comme une occlusion vasculaire ou un bas débit entraînant un sepsis puis une défaillance multiviscérale (figure 3) :

- ❖ Dans le modèle d'origine intestinale du sepsis (10), la perte de la fonction barrière de la muqueuse digestive permet la translocation bactérienne (11), le passage d'endotoxines, d'enzymes digestifs et de cytokines pro-inflammatoires dans la circulation portale qui initient et propagent le sepsis. Une réponse inflammatoire régionale et systémique va alors se développer et créer une défaillance d'organes à distance tels que le poumon, le rein ou le foie.
- ❖ Dans le "three hits model" ou modèle à agressions successives (12), Deitch a ajouté le phénomène d'ischémie reperfusion au « two-hit phenomenon » qui décrivait l'association d'une lésion digestive initiale compliquée secondairement d'une atteinte infectieuse ou inflammatoire (13). La reperfusion peut aggraver les lésions selon la durée et l'intensité de l'ischémie. Le phénomène d'ischémie-reperfusion est lié à une altération de la microcirculation qui se manifeste par une vasodilatation artériolaire, une fuite capillaire, et sur le versant veinulaire une

extravasation des leucocytes (mastocytes et macrophages) et des protéines (14). La réintroduction de l'oxygène lors de la reperfusion génère la production de radicaux libres de l'oxygène par la chaîne respiratoire mitochondriale, qui dépasse la capacité des systèmes anti-oxydatifs, à l'origine du stress oxydatif. Celui-ci dégrade les membranes cellulaires par peroxydation, inactive les enzymes ou protéines et altère l'acide désoxyribonucléique (ADN) (15). Il génère la production de médiateurs de l'inflammation qui, via la circulation systémique, peuvent générer des lésions microcirculatoires d'organes non exposés à l'ischémie-reperfusion. Ces lésions sont à l'origine du syndrome de défaillance multiviscérale.

- ❖ Dans la "Gut/Lymph" théorie (16), la circulation lymphatique est empruntée par les bactéries, médiateurs de l'inflammation et cellules de l'immunité pour rallier la circulation pulmonaire. Ils activent les macrophages alvéolaires et contribuent à l'ALI (acute lung injury), l'ARDS (acute respiratory distress syndrom) et le MODS (multiple organ dysfunction syndrom).



*Figure 3 : Physiopathologie des défaillances d'organe au cours de l'ischémie mésentérique. IPP : inhibiteurs de pompe à protons ; NPE : nutrition parentérale totale ; GALT : gut-associated lymphoid tissue ; LPS : lipopolysaccharide ; SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique.*

## V. Contexte

La prise en charge de l'IMA est multidisciplinaire réunissant gastroentérologue, chirurgien, radiologue et anesthésiste-réanimateur. Malgré les progrès techniques de prise en charge médico-chirurgicale, la mortalité des patients atteints d'IMA reste globalement inchangée. (17,18)

La littérature concernant cette pathologie est assez pauvre : il existe deux recommandations datant de 2000 réalisée par l'American Gastroenterological Association (2) et de 2006 par l'American Societies of Surgery and Vascular Medicine and the Societies of Cardiology (ACC/AHA)(19), le reste est fait essentiellement de séries de cas et d'avis experts. Un travail récent auquel nous avons participé regroupant 780 patients de 43 réanimations françaises vient d'être publié (20). Il retrouve des facteurs prédictifs de décès tels que l'âge, le score SOFA lors du diagnostic et une lactatémie supérieure à 2,7mmol/L lors du diagnostic. On retrouve comme facteurs protecteurs chez les patients survivants un traitement chirurgical initial et un antécédent d'artériopathie.

## VI. Objectif

A partir des 25 cas locaux faisant partie de la cohorte nationale auxquels s'ajoutent les 32 cas recueillis depuis, l'objectif de notre étude actuelle est d'observer les caractéristiques de la population que nous prenons en charge en réanimation chirurgicale à l'hôpital Huriez. Secondairement nous nous intéresserons à l'analyse des différences entre les patients survivants et non survivants et à la recherche des facteurs de risque prédictifs de décès.

## PATIENTS ET METHODES

C'est une étude épidémiologique, rétrospective, observationnelle.

### I. Critères d'inclusion

Tous les patients ont été admis en Réanimation chirurgicale à l'hôpital Huriez du CHRU de Lille sur la période 2009 à 2014. L'identification des patients a été réalisée par interrogation du logiciel de codage des actes au CHRU de Lille (CORA). Tous les patients avec un codage CIM 10 K550 (Troubles vasculaires aigus de l'intestin), en diagnostic principal ou diagnostic associé ont été inclus. Le diagnostic a été confirmé par au moins l'une des 3 méthodes possibles : imagerie, endoscopie, chirurgie.

### II. Recueil des données

Les données ont été obtenues à partir des dossiers médicaux papier et informatique des patients (données administratives, courriers médicaux, prescriptions postopératoires, transmissions infirmières, bilans biologiques) :

- ❖ des données démographiques : âge et sexe du patient
- ❖ des données chronologiques :
  - date d'admission en réanimation
  - date du diagnostic
  - date de sortie de réanimation
- ❖ des données anamnestiques :
  - motif d'admission classé en médical – chirurgical programmée  
– chirurgical en urgence – traumatique

- choc dans les 10 jours précédents le diagnostic
- antécédent d'artériopathie
- antécédent de néoplasie
- antécédent de chirurgie vasculaire
- ❖ des données cliniques :
  - présence d'une fibrillation atriale
- ❖ mode de diagnostic :
  - imagerie
  - endoscopie
  - chirurgie
- ❖ type d'ischémie :
  - spontanée
  - embolique
  - post chirurgie digestive ou orthopédique
  - post chirurgie vasculaire
  - post circulation extracorporelle
- ❖ la présence d'une défaillance hépatique (définie par la présence d'un ictère ou d'un taux de prothrombine (TP) < 50%)
- ❖ deux scores de gravité : SOFA et IGS2 calculé sur les 24 premières heures (voir annexes 1 et 2)
- ❖ des données thérapeutiques :
  - administration ou non d'antibiotiques le jour du diagnostic avec :
    - ✓ la classe d'antibiotique (pénicilline, uréidopénicilline, céphalosporine, carbapénème)
    - ✓ association avec aminosides ou quinolones

- ✓ antibiothérapie antistaphylococcique
  - administration ou non d'antifongiques (azolés, échinocandines, amphotéricine B)
  - administration ou non de vasopresseurs dans les 24 heures précédant et suivant le diagnostic
  - traitement chirurgical entrepris et éventuel reprise pour «second look» :
    - ✓ absence
    - ✓ résection digestive
    - ✓ pontage
    - ✓ embolectomie
    - ✓ laparotomie exploratrice
  - traitement radiologique
  - administration ou non d'un traitement anticoagulant avant et après le diagnostic avec :
    - ✓ objectif prophylactique ou curatif
  - décision d'une épuration extrarénale
  - décision ou non de limitation ou arrêt des thérapeutiques actives
- ❖ des données biologiques :
- lactatémie artérielle ou veineuse en mmol/L lors du diagnostic et 24 heures après le diagnostic et différence entre lactatémie au diagnostic et à 24 heures : delta lactate.
  - dosage des plaquettes lors du diagnostic en G/L
- ❖ des données de survie :
- décès en réanimation

- décès à l'hôpital
- date du décès
- ❖ des données anatomopathologiques et chirurgicales (compte rendu opératoire) ou des données scannographiques et endoscopiques en cas d'absence de résection digestive :
  - segment digestif atteint

### III. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée avec le programme SPSS Statistics 20 (IBM Corp. Armonk, NY, USA).

Pour l'étude statistique, deux groupes ont été constitués pour être comparés en fonction de leur survie : les survivants et les non survivants.

Pour les variables continues, les données ont été exprimées sous forme de moyenne avec déviation standard ou médiane avec espace interquartile. Pour les variables qualitatives, les données ont été exprimées sous forme de pourcentage.

Le caractère normal des variables était estimé par le test de Shapiro-Wilk.

La comparaison des deux groupes a été réalisée pour les variables continues avec une distribution normale par le test T de Student (âge, IGS2, SOFA), celles sans distribution normale par le test de Mann-Whitney.

La comparaison des deux groupes a été réalisée pour les variables qualitatives par un test de Chi2.

Les données ont été regroupées du fait du faible effectif :

- ❖ le motif d'admission médical versus post chirurgical (en urgence ou programmé).
- ❖ le diagnostic : préopératoire (imagerie et endoscopie) versus peropératoire (chirurgie).

- ❖ le type d'ischémie : cause médicale (spontanée et embolique) versus cause post chirurgical (post circulation extracorporelle (CEC), post chirurgie vasculaire, post chirurgie digestive ou orthopédique).
- ❖ le traitement chirurgical (résection, laparotomie exploratrice, pontage, thrombectomie) versus absence de traitement chirurgical.
- ❖ le second traitement chirurgical : résection versus pas de résection.

Une régression logistique a été réalisée pour déterminer les facteurs possiblement associés à la mortalité. Nous avons sélectionné les variables statistiquement significatives ( $p < 0,05$ ) en analyse univariée. Le modèle final est exprimé en odds ratio (OR) avec intervalle de confiance à 95%.

Devant les intervalles de confiance larges des odds ratio pour l'antécédent de chirurgie vasculaire, la défaillance hépatique et la thrombopénie, nous avons voulu nous intéresser à ces facteurs pour déterminer des sous-populations à risque élevé ou non de décès, à défaut d'être des facteurs de risque indépendants dans la population globale de l'étude. Nous avons donc modélisé un arbre de classification par l'algorithme CRT (Classification and Regression Tree).

## RESULTATS

### I. Description de la population

Nous avons étudié les 57 derniers patients consécutifs admis en réanimation chirurgicale de l'hôpital Huriez du CHRU de Lille avec un diagnostic d'IMA porté avant ou pendant le séjour en réanimation. La mortalité hospitalière a été de 60%, 2/3 des décès sont survenus en réanimation. Chez les patients décédés la durée médiane de survie était de 10,5 jours (2 - 35,5).

A l'entrée en réanimation, notre population était masculine et âgée de 67 ans en moyenne (60 - 74), avec un score IGS2 médian de 56 (39 - 77) chez les survivants et de 82 (73,5 - 96) chez les non survivants ( $p < 0,0001$ ). La médiane du score SOFA le jour de l'admission était de 15 (12 - 18).

L'histoire de la maladie des patients retrouvait un antécédent de chirurgie vasculaire chez 38% des non survivants et 65% des survivants ( $p = 0,046$ ). Les patients étaient polyvasculaires en majorité.

Le motif d'admission en réanimation était : chirurgie urgente pour 47 patients, chirurgie programmée pour 2 patients, médical pour 8 patients, aucun patient n'était admis après un traumatisme.

	DM	Total (n=57)	Survivants (n=23)	Non Survivants (n=34)	p
<b>Genre</b>					
Masculin (%)	0	54	48	58	0,413
<b>Age (années)</b>					
Moyenne +/- DS	0	67 +/- 9,4	64 +/- 8,1	68 +/- 10	0,172
<b>Anamnèse</b>					
Artériopathie (%)	0	38	35	41	0,627
Néoplasie (%)	0	33	35	32	0,849
Chirurgie vasculaire (%)	0	49	65	38	0,046
FA permanente (%)	0	21	17	23	0,577
Choc (<10 jours) (%)	0	59	60	58	0,877
<b>Motif Admission</b>					
Médical (%)	0	14	18	12	0,549
Chirurgie programmée (%)	0	3	4	3	
Chirurgie en urgence (%)	0	83	78	85	
Traumatisme (%)	0	0	0	0	
<b>IGS2</b>					
Médiane (IQ)	1	77 (62 - 90)	56 (39 - 77)	82 (73,5 - 96)	<0,0001
<b>SOFA</b>					
Médiane (IQ)	5	15 (12 - 18)	14 (9 - 17)	16 (12,5 - 19)	0,061

DM : données manquantes, FA : fibrillation atriale

Tableau 1 : Caractéristiques des patients avant le diagnostic selon leur survie.

20 patients étaient admis en réanimation le jour du diagnostic, 20 patients étaient diagnostiqués au moins la veille de leur entrée dans notre service de réanimation chirurgicale avec en moyenne un délai diagnostic-admission de 3,8 jours. Il reste 17 patients dont le diagnostic était porté au cours de leur séjour en réanimation avec en moyenne un délai diagnostic de 6,3 jours par rapport à l'entrée. On ne retrouve pas de différence significative pour le délai diagnostic-admission entre les survivants et les non survivants.

Sur les 57 patients, la lactatémie moyenne lors du diagnostic était de 5,5 +/- 4,6 mmol/L. La lactatémie moyenne chez les survivants était de 3,6 +/- 2,1 mmol/L

et 6,5 +/- 5,2 mmol/L chez les non survivants ( $p=0,127$ ). La lactatémie lors du diagnostic était inférieure à 2,7 mmol/L chez 5 survivants et 10 non survivants.

Le diagnostic était établi pour la moitié des patients au cours d'une laparotomie exploratrice.

	DM	Total (n=57)	Survivants (n=23)	Non Survivants (n=34)	p
<b>Diagnostic</b>					
Imagerie (%)	0	38	39	38	0,955
Endoscopie (%)	0	14	13	14	
Chirurgie (%)	0	48	48	48	
<b>Type ischémie</b>					
Spontané (%)	0	28	30	26	0,962
Embolique (%)	0	16	13	18	
Post CEC (%)	0	16	21	12	
Post chirurgie vasculaire (%)	0	18	18	18	
Post chirurgie générale (%)	0	22	18	26	
<b>Lactate (mmol/L)</b>		10	5 (13%)	5 (15%)	
Moyenne +/- DS	16	5,5 +/- 4,6	3,6 +/- 2,1	6,53 +/- 5,2	0,127

*Tableau 2 : Caractéristiques des patients le jour du diagnostic selon leur survie*

## II. Prise en charge

Dans les 24h précédant le diagnostic, la réanimation consistait en l'administration d'amines vasopressives principalement la noradrénaline, on notait une association noradrénaline-adrénaline et une association noradrénaline-adrénaline-dobutamine.

Dans les 48h précédant le diagnostic, une anticoagulation était prescrite le plus souvent administrée à dose préventive.

Concernant la prise en charge thérapeutique, 8 patients n'ont pas bénéficié de prise en charge chirurgicale. Le geste chirurgical le plus fréquemment réalisé était la résection digestive pour 44 patients. Les autres gestes réalisés étaient un pontage

pour 1 patient et une embolectomie pour 2 patients. Concernant la prise en charge chirurgicale, on ne retrouve pas de différence significative entre les survivants et les non survivants ( $p=0,148$ ). Aucun traitement radiologique n'a été réalisé.

L'atteinte digestive la plus fréquemment retrouvée était l'atteinte colique dans 40 cas, suivi de l'atteinte iléale dans 28 cas et de l'atteinte caecale dans 25 cas. Une atteinte iléocolique était retrouvée dans 20 cas.

	DM	Total n=57	Survivants n=23	Non Survivants n=34	p
<u>Avant le diagnostic</u>					
<b>Vasopresseurs (%)</b>	0	68	65	70	0,669
<b>Anticoagulation (%)</b>	0	66	74	61	0,34
<u>Au diagnostic</u>					
<b>Chirurgie initiale</b>					0,211
Non	0	9	1	8	
Oui		48	22	26	
<b>Délai Diag-Chir (jour)</b>					
Moyenne+/-DS		0,8 +/- 2,4	0,9 +/- 2,7	0,7 +/- 2,2	0,332
<b>Type de chirurgie</b>					
Résection	0	44	20	24	0,148
Pontage		1	1	0	
Embolectomie		2	1	1	
<b>Antibiothérapie (%)</b>	0	96	95	97	0,777

Tableau 3 : Prise en charge initiale des patients selon leur survie.

Dans les 24h suivant l'admission en réanimation, la réanimation consistait en un soutien hémodynamique par amines vasopressives type noradrénaline, l'administration quasi-systématique d'une antibiothérapie, et une anticoagulation préventive. L'antibiothérapie la plus fréquemment administrée était l'association d'une uréidopénicilline – inhibiteurs de bêtalactamase (pipéracilline – tazobactam) et d'un aminoside. Un traitement antifongique était administré chez plus de la moitié des patients, le plus fréquemment des échinocandines (caspofungine).

A 48h, un « second look » était réalisé pour 20 patients avec réalisation de 15 résections complémentaires.

	DM	Total n=57	Survivants n=23	Non Survivants n=34	p
<u>Après le diagnostic</u>					
<b>Reprise chirurgicale</b>					
Résection	0	15	6	9	0,974
Laparotomie exploratrice	0	5	4	1	
<b>Vasopresseurs (%)</b>	0	84	78	91	0,168
<b>Anticoagulation (%)</b>	0	95	100	94	0,236
<b>Décision de LATA</b>					
Oui	0	25	2	23	<0,0001

Tableau 4 : Prise en charge des patients après le diagnostic selon leur survie

La lactatémie moyenne à 24 heures de prise en charge était de 5,5 +/- 5,8 mmol/L. La lactatémie moyenne à 24 heures de prise en charge était supérieure chez les non survivants (p=0,027). Avec les données recueillies, nous avons calculé 25 « delta lactate » parmi les 34 non survivants et 13 « delta lactate » parmi les 23 survivants. Les non survivants présentent une élévation moyenne de leur lactatémie de 0,86 mmol/L +/- 4,1. 15 non survivants présentent une majoration de leur lactatémie sur les 24 premières heures de prise en charge en réanimation. Les survivants présentent une diminution moyenne de leur lactatémie de 0,84 mmol/L +/- 1,32 (p=0,052). 5 survivants présentent une majoration de leur lactatémie sur les 24 premières heures de réanimation. Il n'existe pas de différence significative de « delta lactate » que les patients présentent une défaillance hépatique ou non.

Au décours de la prise en charge, les patients présentaient une défaillance hépatique et une thrombopénie significativement plus fréquente chez les non survivants (respectivement p=0,024 et p=0,05). 75% des patients bénéficiaient d'une épuration extrarénale.

Une décision de limitation ou arrêt des thérapeutiques actives (LATA) a été actée dans le dossier médical chez 25 patients, 23 patients sont décédés avec une

décision de LATA, 12 patients sont décédés sans décision de LATA, 2 patients avec LATA ont survécu.

	DM	Total (n=57)	Survivants (n=23)	Non Survivants (n=34)	p
<b>Lactate 24h (mmol/L)</b>					
Moyenne +/- DS	16	5,5 +/- 5,8	2,83 +/- 2,1	7,1 +/- 6,7	0,027
<b>Delta Lactate (mmol/L)</b>					
Moyenne +/- DS	19	0,24 +/- 3,6	-0,84 +/- 1,32	0,86 +/- 4,1	0,052
<b>Défaillance hépatique (%)</b>					
TP<50% ou ictère	4	60	39	73	0,024
<b>Plaquettes (G/L)</b>					
Moyenne +/- DS	5	162 +/- 115	211 +/- 106	133 +/- 111	0,005
<b>Défaillance rénale (%)</b>					
EER	1	75	65	82	0,452

Tableau 5 : Evolution précoce des patients selon leur survie

### III. Régression logistique

Plusieurs variables sont statistiquement différentes de manière significative entre les survivants et les non survivants. Le modèle de régression logistique comprenait cinq variables (IGS2, lactatémie à 24 heures de prise en charge, défaillance hépatique, thrombopénie, antécédent de chirurgie vasculaire), nous avons identifié une seule variable associée à un risque augmenté de décès : l'IGS2.

	OR	IC 95%	p
<b>IGS2</b>	1,07	1,01 - 1,13	0,011
<b>Antécédent de chirurgie vasculaire</b>	0,89	0,17 – 4,65	0,885
<b>Lactatémie à 24h</b>	1,12	0,85 - 1,47	0,435
<b>Défaillance hépatique</b>	2,5	0,42 – 15,1	0,315
<b>Thrombopénie</b>	1,23	0,21 – 7,24	0,819

Tableau 6 : Régression logistique.

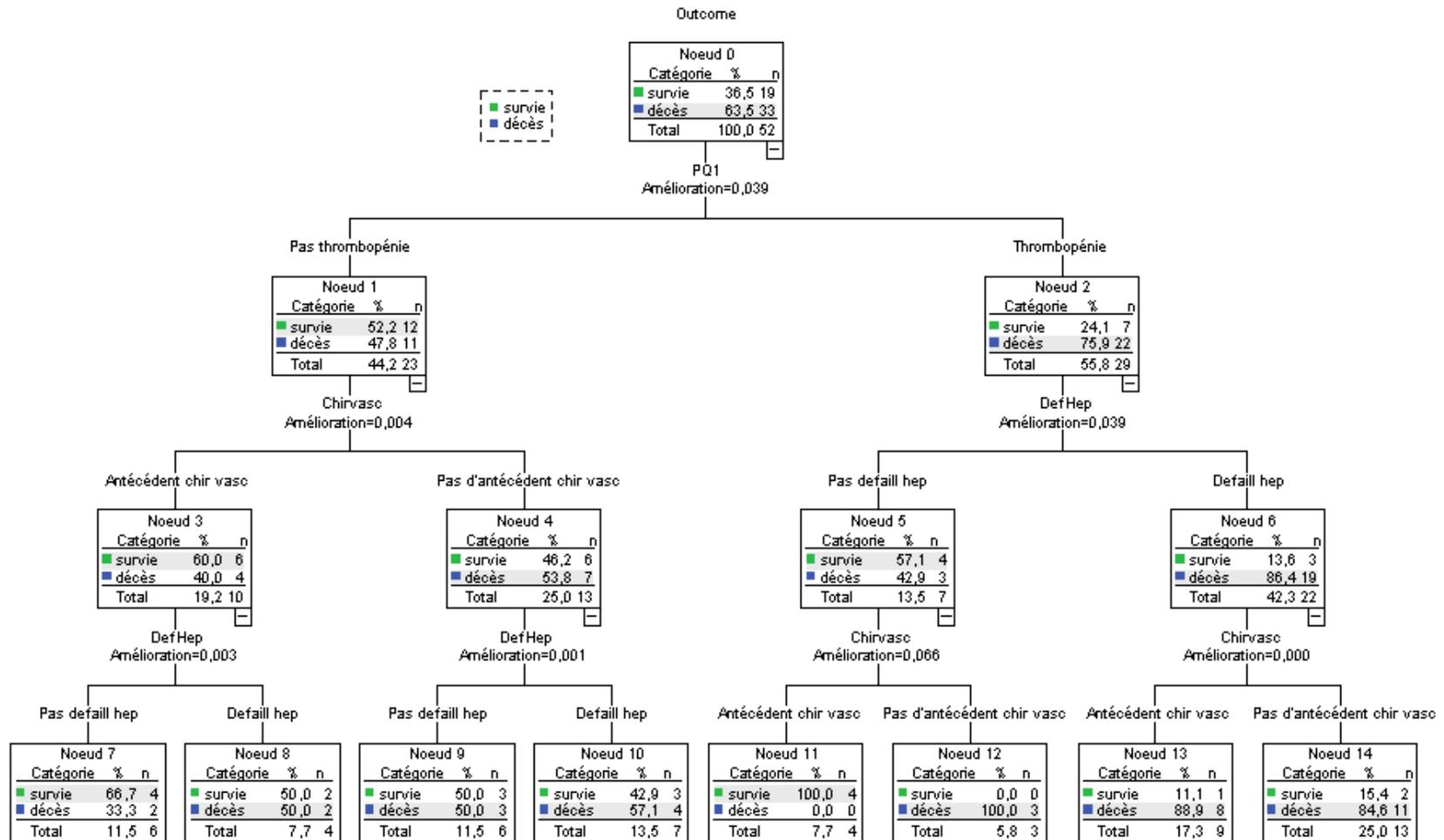
## IV. Arbre de classification

L'arbre de classification selon l'algorithme CRT retrouve des « chemins » de successions de facteurs de risque qui distinguent différentes sous-populations à risques de mortalité différents, significativement (ou non) (figure 4).

Le chemin qui identifie une sous-population ayant la mortalité la plus élevé comporte la thrombopénie comme premier facteur de risque, puis la défaillance hépatique surajoutée, et concerne 19 décès sur 22 patients de ce sous-groupe.

A l'inverse cette analyse identifie également des sous-groupes à plus faible mortalité mais d'effectifs réduits au fur et à mesure :

- ❖ Patients non thrombopéniques (n=23) : 47,8% de mortalité versus 75,9% (p=0,039)
- ❖ Patients non thrombopéniques avec antécédent de chirurgie vasculaire (n=10) : 40% de mortalité versus 53,8% (p=0,004)
- ❖ Patients non thrombopéniques sans défaillance hépatique :
  - Avec antécédent de chirurgie vasculaire (n=6) : 33% de mortalité versus 50% (p=0,003)
  - Sans antécédent de chirurgie vasculaire (n=6) : 50% de mortalité versus 57,1% (p=0,001)



*Figure 4 : Arbre de classification selon la défaillance hépatique, la thrombopénie et l'antécédent de chirurgie vasculaire par l'algorithme CRT*

## DISCUSSION

### I. Mortalité

Dans la population de l'étude, 60% des patients qui ont présenté une IMA décèdent à l'hôpital. La mortalité en réanimation de 42% dans notre étude est inférieure à l'étude multicentrique française qui vient d'être publiée qui retrouve une mortalité en réanimation de 58% (20). La mortalité hospitalière nous semble plus pertinente car l'IMA entraîne un déséquilibre majeur des comorbidités du patient (déconditionnement à l'effort sur insuffisance cardiaque et respiratoire, insuffisance rénale) et des complications propres (dénutrition, syndrome du grêle court) (20,21).

#### A. Caractéristiques de nos patients

Nous prenons en charge une population masculine âgée d'environ 60 ans avec de nombreuses comorbidités principalement des antécédents d'artériopathie et/ou de chirurgie vasculaire. Cette population est comparable à la cohorte nationale (20). Les patients sont admis dans notre réanimation après une chirurgie réalisée en urgence. Au niveau national, il existe une grande proportion de patients entrés pour étiologie médicale (30%). Le recrutement de notre réanimation correspond aux caractéristiques structurelles des urgences à Lille : toute douleur abdominale relevant d'un secteur chirurgical aux urgences, la prise en charge chirurgicale est donc précoce (22). Cependant nos patients ne bénéficient pas d'imagerie car le diagnostic est posé lors de chirurgie. On constate que notre population présente des scores de gravité supérieurs à l'entrée par rapport à la population nationale, IGS2 de 77 versus 59 et SOFA de 16 versus 10. Dans notre population, le score IGS2 est

différent de manière significative entre les survivants et les non survivants, le score SOFA étant à la limite de la significativité.

Le facteur modifiable le plus important pour la survie est la précocité du diagnostic, et donc de savoir poser le diagnostic avant le stade d'infarctus mésentérique constitué (2,23). Malgré l'importance de la précocité du diagnostic pour le pronostic, nous n'avons pas pu calculer de délai diagnostic. En effet, il est difficile d'établir le début des premiers symptômes en clinique et *à fortiori* à partir de dossiers patients. L'hypothèse diagnostique d'IMA survient en général lors d'une dégradation clinique plus importante du patient souvent lorsque la nécrose devient transmurale. Cela explique que dans notre cohorte le diagnostic est porté dans 50% des cas lors de la laparotomie, souvent réalisée lors d'une dégradation clinique du patient. Dans la cohorte nationale (20), le diagnostic était chirurgical dans 27% des cas, le diagnostic était majoritairement radiologique. Dans la cohorte nationale, le diagnostic radiologique est plus fréquent chez les survivants (63% versus 54%). Les IMA diagnostiquées radiologiquement ne semblent pas être moins graves ou à des stades plus précoces car la mortalité globale en réanimation est plus élevée que dans notre population. Une hypothèse pourrait être que l'accès au chirurgien est plus difficile dans les autres réanimations et expliquerait donc la nécessité d'obtenir un diagnostic radiologique avant de faire appel à un chirurgien.

Sur le plan clinique, il n'existe pas de signe clinique spécifique (24), les signes de gravité sont fonction de l'importance et de l'étendue de l'ischémie. De manière caricaturale, on distingue les formes emboliques et thrombotiques sur le caractère brutal ou non du début des symptômes en lien avec l'existence ou non d'une vascularisation de suppléance (25). La symptomatologie de la TVM est d'installation plus lente et moins bruyante. L'unique cas de TVM avéré dans notre série de cas, est une TVM en post opératoire d'une duodéno pancréatectomie céphalique avec

pontage veineux. Il est probable qu'un grand nombre de patients porteurs d'authentiques IMA d'origine veineuse ne soient pas diagnostiqués au vu de la prévalence des TVM (26). Dans la IANO, la douleur est moins marquée, parfois absente, souvent associée à une pathologie aiguë intercurrente chez des patients de soins intensifs ou de réanimation (27).

Sur le plan biologique, il n'existe pas d'anomalie biologique sensible et spécifique précoce. Le bilan biologique ne permet pas d'orienter de manière fiable et précoce le diagnostic mais il est tout de même utile pour évaluer les différentes défaillances d'organes et donc la gravité des patients.

Cette difficulté diagnostique explique aussi en partie la variabilité du délai diagnostic-admission en réanimation. De manière générale, chez les survivants le diagnostic est posé avant l'admission en réanimation, chez les non survivants le diagnostic est posé après l'admission en réanimation. Ce délai diagnostic-admission est court et comparable à celui de la cohorte nationale. Parmi les 17 diagnostics d'IMA posés après l'entrée en réanimation, 7 sont posés à distance de l'admission : ces IMA reflètent les complications de la réanimation. 10 diagnostics sont posés dans les 5 jours suivants l'admission, les patients sont admis en réanimation avec une IMA latente. Il est difficile de trouver une singularité à ces patients expliquant le retard diagnostic. Cependant le contexte de survenue est particulier, ces IMA au diagnostic retardé surviennent au décours d'une procédure chirurgicale ou médicale (post dialyse) et présentent une hyperlactatémie. Pour nos patients, ce diagnostic retardé est très péjoratif car on ne retrouve que deux survivants parmi les IMA diagnostiquées dans les jours suivants l'entrée en réanimation.

On observe que la majorité des patients décédés d'IMA en réanimation sont en situation de LATA.

La problématique de la précocité du diagnostic est centrale car elle permet une prise en charge chirurgicale plus rapide qui est elle-même un facteur déterminant dans la survie des patients (28). Il semble que dans notre série de cas, une fois le diagnostic posé, la prise en charge soit rapide, à savoir le jour du diagnostic.

## **B. Facteurs prédictifs de décès**

Dans cette étude, nous retrouvons plusieurs variables associées à la mortalité : antécédent de chirurgie vasculaire, IGS2 à l'entrée en réanimation, lactatémie à la 24<sup>ème</sup> heure de prise en charge, défaillance hépatique et thrombopénie lors de prise en charge. Cependant après régression logistique, il ne reste que le score d'IGS2 retrouvé comme facteur de risque indépendant. Dans notre série de patients, l'IGS2 n'est pas un facteur de risque très utile car c'est un score de gravité associé à la mortalité de tous les patients de réanimation, toutes étiologies confondues. Il est logique que la mortalité soit supérieure chez les patients les plus graves. Dans la cohorte nationale (20), l'âge avancé, un score SOFA élevé et une lactatémie supérieure à 2,7 mmol/L ont été retrouvés comme variables prédictives de décès. Un antécédent de chirurgie vasculaire et un traitement chirurgical initial ont été retrouvés comme variables « protectrices » de décès (facteurs de risque avec un odds-ratio < 1). Ces résultats sont cohérents avec notre cohorte qui retrouve ces variables mais à la limite de la significativité, du fait du faible effectif. Ces résultats sont également cohérents avec la littérature (29).

Devant les intervalles de confiance larges des OR pour l'antécédent de chirurgie vasculaire, la défaillance hépatique et la thrombopénie, nous avons voulu identifier l'existence de sous-populations qui évoluent vers la survie ou le décès que pourraient identifier ces facteurs. L'analyse par CRT a permis de montrer que l'association défaillance hépatique surajoutée à la thrombopénie est particulièrement létale avec une mortalité de 83% dans ce sous-groupe de 22 patients, donc à risque

de mortalité très élevée. A l'inverse chez les patients non thrombopéniques sans défaillance hépatique avec ou sans antécédent de chirurgie vasculaire, la mortalité est plus faible de 33 à 50% pour 12 patients. Une sous population à mortalité particulièrement réduite regroupe les patients non thrombopéniques sans défaillance hépatique ayant un antécédent de chirurgie vasculaire. Cette population pourrait concerner des patients diagnostiqués précocement (avant l'apparition de défaillance) grâce au contexte d'antécédent de chirurgie vasculaire. Il est à noter que la défaillance hépatique dans notre étude est définie par la présence d'un ictère ou le TP est à inférieur 50%. Ce dernier est un critère discutable, le dosage sanguin du facteur V aurait été sans doute plus pertinent. On peut imaginer que le TP bas pourrait être pour certains patients le reflet d'une coagulopathie au même titre que la thrombopénie.

Un patient entrant dans notre service de réanimation pour IMA avec un IGS2 élevé, et surtout une défaillance hépatique et une thrombopénie, doit possiblement bénéficier d'une prise en charge plus précoce et agressive (monitorage hémodynamique invasif, chirurgie précoce). Il faut également savoir discuter précocement la LATA dans ce sous-groupe à très haut risque de décès.

## **II. Prise en charge**

### **A. Réanimation**

Dans la prise en charge thérapeutique, le premier objectif est de rétablir une perfusion tissulaire. Il est donc nécessaire de corriger l'hypovolémie par un remplissage vasculaire et d'administrer des agents vasoactifs si l'instabilité hémodynamique persiste. Les données du remplissage vasculaire étaient difficilement récupérables dans cette étude rétrospective. Au niveau hémodynamique, notre prise en charge repose sur l'administration de vasopresseurs

majoritairement de la Noradrénaline. La Noradrénaline est l'amine de premier choix dans les états de choc distributifs de par son effet alpha et bêta1. Celle-ci de par son effet alpha et bêta1 doit être utilisé en première intention dans les chocs distributifs. Elle induit théoriquement une vasoconstriction mésentérique, cependant les effets de la noradrénaline sur la consommation en oxygène et le débit mésentérique sont souvent imprévisibles (30).

L'utilisation d'une antibiothérapie, bien que ne faisant pas l'objet de recommandation, est consensuelle. Devant le risque de translocation bactérienne, celle-ci doit être de large spectre, probabiliste et précoce couvrant les bacilles gram négatifs, les entérocoques et les germes anaérobies(31). Dans notre série, l'antibiothérapie est prescrite de manière quasiment systématique sous la forme le plus souvent d'une bithérapie : une bêta-lactamine de large spectre : pipéracilline-tazobactam et un aminoside. Cette bithérapie est justifiée pour obtenir une action synergique chez des patients en situation de défaillance multiviscérale. Dans les dossiers, on ne retrouve que rarement des prélèvements bactériologiques peropératoires. Le reste des prélèvements bactériologiques est rendu le plus souvent stérile à la phase précoce de la prise en charge. Les seuls résultats bactériologiques rendus positifs sont tardifs et entraînent une antibiothérapie au long cours. L'utilisation d'antifongique est moins consensuelle. Notre administration d'antifongique est basée sur le même rationnel de risque de translocation/contamination en particulier lorsqu'il y a nécrose. Nous administrons des azolés chez un patient sans défaillance et une échinocandine chez un patient présentant une défaillance. On ne retrouve pas dans la littérature à ce jour de données sur l'administration d'antifongique dans l'IMA.

L'anticoagulation par héparine non fractionnée est indiquée pour les IMA. Il n'existe pas de consensus sur l'administration immédiate ou différée pour diminuer le

risque de saignement. En revanche, pour l'IMA sur thrombose veineuse, l'anticoagulation doit être précoce et prolongée (26).

## **B. Chirurgie**

La prise en charge chirurgicale de nos patients consiste quasi exclusivement en la résection digestive car la chirurgie est réalisée à un stade tardif de l'IMA lorsque le tube digestif est déjà nécrosé. Dans notre série de cas, on ne retrouve qu'un seul geste de revascularisation. Ce chiffre paraît faible compte tenu des antécédents d'artériopathie et de chirurgie vasculaire de nos patients qui, pour certains, devraient tirer un bénéfice d'une revascularisation digestive. Cette prise en charge est également marginale dans la cohorte nationale : 22 cas pour 780 patients. L'unique patient ayant bénéficié d'un pontage a été repris à 48h pour cholécystectomie sans résection digestive et a survécu. Il est très rarement rapporté dans les comptes rendus opératoires de vérification de la viabilité digestive autrement que par l'aspect clinique macroscopique. La viabilité peut être estimée par la réalisation d'un test à la fluorescéine (29) ou par l'utilisation du doppler peropératoire (32) qui pourraient améliorer le jugement clinique. On ne retrouve que deux embolectomies réalisées pour nos patients malgré 9 étiologies décrites comme emboliques. Les deux patients ont été repris chirurgicalement à 48 heures, 1 patient bénéficiant d'une résection est décédé, 1 patient bénéficiant d'une laparotomie exploratrice seule a survécu. Les 6 autres patients présentant une IMA embolique ont bénéficié de résection digestive. Le pronostic des IMA emboliques est amélioré par la réalisation d'embolectomie (33,34). La faible proportion d'embolectomie observée dans notre étude, comme dans la cohorte nationale, est probablement explicable par l'état nécrotique du tube digestif lors de la prise en charge chirurgicale initiale et donc l'absence de bénéfice d'une embolectomie.

La laparotomie de contrôle est effectuée généralement 48h après la première chirurgie. Notre taux de « second look » paraît faible et lorsqu'il est réalisé, une résection complémentaire est nécessaire trois fois sur quatre. Nous n'avons pas relevé si la reprise chirurgicale a été décidée dès la première chirurgie ou s'il existait une motivation particulière à la reprise. Ce taux n'est pas connu dans la cohorte nationale. Une attitude libérale, quant à la réalisation d'un « second look » semble améliorer le pronostic dans l'IMA (29,35) mais elle n'est pas systématique.

### **III. Lactatémie**

La lactatémie n'est pas un reflet précoce de l'IMA (36). Son élévation sérique chez les patients atteints d'IMA est constamment le reflet d'un stade tardif dans l'évolution de la pathologie. Dans ce cas l'ischémie est transmurale avec un patient en état de choc amenant à un métabolisme anaérobie. Que ce soit dans la cohorte nationale ou dans notre série, la lactatémie est un facteur pronostic dans l'IMA, elle semble plus être le reflet de la gravité du patient.

Dans notre étude, la lactatémie lors du diagnostic était normale, inférieure à 2 mmol/L chez 11 patients et 7 de ces patients sont décédés. Cela confirme bien la possible absence d'hyperlactatémie dans une IMA avérée et sévère. Il ne faut donc pas éliminer le diagnostic d'IMA sur une lactatémie normale. Dans l'étude nationale (20), le seuil de 2,7mmol/L de lactatémie a été défini comme prédictif de mortalité avec une sensibilité de 77% et une spécificité de 50%. Ce seuil ne semble pas applicable à la population de notre étude. Cinq survivants (sur 14 lactatémies recueillies) avaient une lactatémie inférieure à 2,7mmol/L, 17 non survivants (sur 27 lactatémies recueillies) avaient une lactatémie supérieure à 2,7mmol/L. Ce seuil de 2,7mmol/L aurait pour la population de notre étude une sensibilité de 63% et une spécificité de 35%. Par contre, dans notre série, on retrouve une différence

significative entre les survivants et les non survivants pour la lactatémie à 24h de prise en charge ce qui n'était qu'une tendance dans la cohorte nationale et suggère que l'évolution de la lactatémie au cours de la prise en charge soit pertinente.

C'est pourquoi nous avons étudié la variation de la lactatémie ou « clairance du lactate » des 24 premières heures de prise en charge en réanimation. La différence entre les survivants et les non survivants est à la limite de la significativité. La clairance du L-lactate est un reflet de la capacité hépatique à épurer le L-lactate de la circulation portale. La clairance hépatique du L-lactate n'est pas altérée tant que le débit hépatique ne chute pas en dessous de 25% de sa valeur initiale ce qui suggérerait dans notre étude un bas débit au niveau du tronc cœliaque. Une baisse de la clairance du lactate est reliée à un défaut de clairance plutôt qu'à un excès de production. La clairance du lactate est déjà reconnue comme un marqueur prédictif de mortalité (37) dans le sepsis (38), le choc hémorragique (39) et dans le polytraumatisé (40). Cette variation initiale de la lactatémie semble être le reflet de l'efficacité de la prise en charge (41). Cette donnée pourrait amener à faire évoluer la prise en charge pour les patients qui ne présentent pas de diminution de leur lactatémie au cours des premières 24h de prise en charge. Notre étude étant rétrospective nous n'avons pas pu recueillir le D-lactate ce qui aurait pu être contributif. Les résultats des différentes études sur le D-lactate restent controversés que ce soit au niveau diagnostique ou pronostique (42–44).

#### **IV. Limites de notre étude**

Une partie des patients inclus dans notre étude (25 patients) font partie des 780 patients inclus dans l'étude nationale du collectif AtlanRéa et AzuRea. Il existe donc un biais dans la discussion des comparaisons entre nos patients et la cohorte nationale. Toutefois, la comparaison des résultats semble indiquer que les patients

atteints d'IMA forment une population relativement homogène dans leurs antécédents.

Devant le faible nombre de patients, il est très probable que notre étude manque de puissance. Cela pourrait expliquer les différences entre les résultats de notre étude et ceux de la cohorte nationale. La collecte des données a été faite de manière rétrospective car l'IMA est une pathologie rare, une cinquantaine de cas en 6 ans.

Sur 6 années les pratiques anesthésiques et réanimatoires ont évolué. Il est à remarquer que l'on observe une augmentation constante des patients admis en réanimation chirurgicale pour ischémie mésentérique. Deux explications peuvent être supposées : premièrement, la prise en charge chirurgicale et réanimatoire est actuellement initiée quelle que soit la gravité du patient avec une décision de LATA si échappement thérapeutique (aggravation avant second look et/ou extension de la nécrose au second look) ; deuxièmement, la population régionale est de plus en plus âgée et celle-ci présente de nombreux facteurs de risque cardiovasculaires constituant le terrain athéromateux.

Notre étude est rétrospective. Les données sont donc parfois approximatives voire manquantes. Les données manquantes sont de l'ordre de 5%. Le diagnostic a été posé dans notre service mais aussi dans les services des Urgences Chirurgicales à l'hôpital Salengro du CHRU de Lille, de Réanimation de Chirurgie Cardiovasculaire à l'hôpital Cardiologique du CHRU de Lille et dans les services de Chirurgie de l'hôpital Huriez du CHRU de Lille.

Dans notre étude monocentrique, nous avons étudié les patients uniquement de réanimation chirurgicale de l'hôpital Huriez, ce qui entraîne un biais de recrutement, les patients les plus graves étant transférés au sein de cette unité, les patients les moins graves sont restés dans leur unité d'origine. Nous prenons en

charge en majorité les IMA tardives avec nécrose digestive déjà constituée. La prise en charge en amont de l'arrivée dans notre service est hétérogène. La prise en charge après l'arrivée dans le service est plus homogène par effet de service, que ce soit dans l'utilisation des amines, l'antibiothérapie, l'épuration extrarénale, le recours à la chirurgie de par la proximité des chirurgiens viscéraux ou la décision de LATA.

## V. Perspectives d'avenir

Dans les années à venir et en raison de l'augmentation du nombre de cas observés ces deux dernières années, nous souhaitons poursuivre l'inclusion des patients pour créer un groupe plus homogène dans la prise en charge. Nous pourrions aussi recueillir des données complémentaires qui ne figuraient pas de manière systématique dans les dossiers. Parmi les données cliniques nous pourrions nous intéresser à la pression intravésicale pour la surveillance de l'apparition d'un syndrome du compartiment abdominal qui pourrait peut-être permettre une prise en charge plus précoce encore, notamment des ischémies survenant en réanimation. Nous nous intéresserons chez les survivants au syndrome du grêle court. Parmi les données paracliniques, nous relèverons les marqueurs de l'inflammation tels que la protéine C réactive (CRP) et la procalcitonine (PCT) dans le diagnostic ou le pronostic. Parmi les données thérapeutiques, nous pourrions clarifier notre prescription d'antifongiques qui semble être singulière d'après les données de la littérature. Il semble important de renforcer la multidisciplinarité pour améliorer la prise en charge globale de nos patients.

Enfin, les deux analyses originales de cette étude locale, à savoir l'étude de la clairance du lactate au cours des premières 24 heures et l'utilisation d'une analyse de classification/régression type CRT seront réalisées sur les données de la cohorte nationale mises à notre disposition.

## CONCLUSION

Notre étude rétrospective montre que l'IMA reste une pathologie au pronostic sombre avec une mortalité hospitalière de 60%. La population que nous prenons en charge au quotidien est le plus souvent à un stade tardif de l'IMA. Elle présente de nombreuses défaillances d'organes avec la défaillance hépatique et la coagulopathie qui semblent être les plus influentes sur le pronostic. Le suivi de la clairance du L-lactate semble être intéressant pour évaluer l'évolution de nos patients. La précocité du diagnostic de l'IMA est un défi pour la prise en charge. Elle devrait permettre une prise en charge avec des techniques moins invasives (endovasculaire) et diminuer les résections digestives, ce qui pourrait permettre d'améliorer le pronostic de nos patients. Une fois le diagnostic réalisé, la prise en charge médicochirurgicale doit être précoce et agressive pour améliorer la survie de nos patients. L'identification de sous-populations à risque différents de mortalité pourra nous permettre a) une information plus claire aux patients et/ou familles, b) une intensité de prise en charge adaptée et c) des procédures de LATA qui tiennent compte de ces données.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Schoots IG, Koffeman GI, Legemate DA, Levi M, van Gulik TM. Systematic review of survival after acute mesenteric ischaemia according to disease aetiology. *Br J Surg*. 2004 Jan 1;91(1):17–27.
2. Brandt LJ, Boley SJ. AGA technical review on intestinal ischemia. *American Gastrointestinal Association. Gastroenterology*. 2000 May;118(5):954–68.
3. Mahjoub Y, Levrard M, Deguines J-B, Robert B, Dupont H. Ischémie mésentérique. *EMC - Anesth-Réanimation*. 2012 Avril;38(2):1–11.
4. Mikkelsen WP. Intestinal angina: Its surgical significance. *Am J Surg*. 1957 Aug;94(2):262–9.
5. Endean ED, Barnes SL, Kwolek CJ, Minion DJ, Schwarcz TH, Mentzer RM. Surgical Management of Thrombotic Acute Intestinal Ischemia. *Ann Surg*. 2001 Jun;233(6):801–8.
6. Theodoropoulou A, Koutroubakis I-E. Ischemic colitis: clinical practice in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol WJG*. 2008 Dec 28;14(48):7302–8.
7. Corcos O, Nuzzo A. Gastro-Intestinal Vascular Emergencies. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Oct;27(5):709–25.
8. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of reperfusion injury. *Am J Med Sci*. 1994 Apr;307(4):284–92.
9. Chiu C, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states: I. a morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg*. 1970 Oct 1;101(4):478–83.
10. Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk – a new paradigm for understanding the gut as the “motor” of critical illness. *Shock Augusta Ga*. 2007 Oct;28(4):384–93.
11. Bennion RS, Wilson SE, Williams RA. EARly portal anaerobic bacteremia in mesenteric ischemia. *Arch Surg*. 1984 Feb 1;119(2):151–5.
12. Deitch EA. Gut-origin sepsis: Evolution of a concept. *The Surgeon*. 2012 Dec;10(6):350–6.
13. Deitch EA. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg*. 1992 Aug;216(2):117–34.
14. Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia–reperfusion injury. *J Pathol*. 2000 Feb 1;190(3):255–66.
15. Kurose I, Anderson DC, Miyasaka M, Tamatani T, Paulson JC, Todd RF, et al. Molecular determinants of reperfusion-induced leukocyte adhesion and vascular protein leakage. *Circ Res*. 1994 Feb 1;74(2):336–43.

16. Deitch EA, Xu D, Kaise VL. Role of the gut in the development of injury- and shock induced SIRS and MODS: the gut-lymph hypothesis, a review. *Front Biosci J Virtual Libr.* 2006;11:520–8.
17. Kassahun WT, Schulz T, Richter O, Hauss J. Unchanged high mortality rates from acute occlusive intestinal ischemia: six year review. *Langenbecks Arch Surg.* 2008 Jan 3;393(2):163–71.
18. Adaba F, Askari A, Dastur J, Patel A, Gabe S, Vaizey C, et al. Mortality after acute primary mesenteric infarction. A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Colorectal Dis.* 2015 Mar 1;n/a–n/a.
19. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease): endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *Circulation.* 2006 Mar 21;113(11):e463–654.
20. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, Ouattara A, Collange O, Augustin P, et al. Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases. *Intensive Care Med.* 2015 Mar 3;1–10.
21. Lee H, Lim CW, Hong HP, Ju JW, Leong YT, Hwang JW, et al. Efficacy of the APACHE II score at ICU discharge in predicting post-ICU mortality and ICU readmission in critically ill surgical patients. *Anaesth Intensive Care.* 2015 Mar;43(2):175–86.
22. Campbell AJ, Cook JA, Adey G, Cuthbertson BH. Predicting death and readmission after intensive care discharge. *Br J Anaesth.* 2008 May 1;100(5):656–62.
23. Eltarawy IG, Etman YM, Zenati M, Simmons RL, Rosengart MR. Acute Mesenteric Ischemia: The Importance of Early Surgical Consultation. *Am Surg.* 2009 Mar 1;75(3):212–9.
24. Inderbitzi R, Wagner HE, Seiler C, Stirnemann P, Gertsch P. Acute mesenteric ischaemia. *Eur J Surg Acta Chir.* 1992 Feb;158(2):123–6.
25. Sirmon M, Kreisberg R. The Invisible Patient. *N Engl J Med.* 1996 Apr 4;334(14):908–11.
26. Berland T, Oldenburg WA. Acute mesenteric ischemia. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008 Jun;10(3):341–6.
27. Alvi AR, Khan S, Niazi SK, Ghulam M, Bibi S. Acute mesenteric venous thrombosis: Improved outcome with early diagnosis and prompt anticoagulation therapy. *Int J Surg.* 2009;7(3):210–3.
28. Wyers MC. Acute Mesenteric Ischemia: Diagnostic Approach and Surgical Treatment. *Semin Vasc Surg.* 2010 Mar;23(1):9–20.

29. Mitsuyoshi A, Obama K, Shinkura N, Ito T, Zaima M. Survival in Nonocclusive Mesenteric Ischemia. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):229–35.
30. Ballard JL, Stone WM, Hallett JW, Pairolero PC, Cherry KJ. A critical analysis of adjuvant techniques used to assess bowel viability in acute mesenteric ischemia. *Am Surg.* 1993 May;59(5):309–11.
31. Ruokonen E, Takala J, Kari A, Saxén H, Mertsola J, Hansen EJ. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med.* 1993 Sep;21(9):1296–303.
32. Dewitte A, Biais M, Coquin J, Fleureau C, Cassinotto C, Ouattara A, et al. Diagnostic et prise en charge des ischémies mésentériques aiguës. *Ann Fr Anesth Réanimation.* 2011 May;30(5):410–20.
33. Block TA, Acosta S, Björck M. Endovascular and open surgery for acute occlusion of the superior mesenteric artery. *J Vasc Surg.* 2010 Oct;52(4):959–66.
34. Acosta S, Björck M. Modern treatment of acute mesenteric ischaemia. *Br J Surg.* 2014 Jan 1;101(1):e100–e108.
35. Yun W-S, Lee KK, Cho J, Kim H-K, Huh S. Treatment Outcome in Patients With Acute Superior Mesenteric Artery Embolism. *Ann Vasc Surg.* 2013 Jul;27(5):613–20.
36. Park WM, Gloviczki P, Cherry Jr KJ, Hallett Jr JW, Bower TC, Panneton JM, et al. Contemporary management of acute mesenteric ischemia: Factors associated with survival. *J Vasc Surg.* 2002 Mar;35(3):445–52.
37. Acosta S, Nilsson TK, Malina J, Malina M. L-Lactate After Embolization of the Superior Mesenteric Artery. *J Surg Res.* 2007 Dec;143(2):320–8.
38. Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis\*. *Crit Care Med.* 2014 Sep;42(9):2118–25.
39. Bernardin G, Pradier C, Tiger F, Deloffre P, Mattei M. Blood pressure and arterial lactate level are early indicators of short-term survival in human septic shock. *Intensive Care Med.* 1996 Jan;22(1):17–25.
40. Moomey CB, Melton SM, Croce MA, Fabian TC, Proctor KG. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD50 model of penetrating trauma. *Crit Care Med.* 1999 Jan;27(1):154–61.
41. Manikis P, Jankowski S, Zhang H, Kahn RJ, Vincent J-L. Correlation of serial blood lactate levels to organ failure and mortality after trauma. *Am J Emerg Med.* 1995 Nov;13(6):619–22.
42. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP, et al. Early Lactate-Guided Therapy in Intensive Care Unit Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Sep 15;182(6):752–61.
43. Block T, Nilsson TK, Björck M, Acosta S. Diagnostic accuracy of plasma biomarkers for intestinal ischaemia. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008 Jan 1;68(3):242–8.
44. Murray MJ, Gonze MD, Nowak LR, Cobb CF. Serum D(-)-lactate levels as an aid to diagnosing acute intestinal ischemia. *Am J Surg.* 1994 Jun;167(6):575–8.
45. Sapin V, Nicolet L, Aublet-Cuvelier B, Sangline F, Roszyk L, Dastugue B, et al. Rapid decrease in plasma D-lactate as an early potential predictor of diminished 28-day mortality in critically ill septic shock patients. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC.* 2006;44(4):492–6.

## ANNEXES

## Annexe 1 : Score SOFA

Score SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiratoire</b> PaO <sub>2</sub> / FIO <sub>2</sub>	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
<b>Coagulation</b> Plaquettes	> 150 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 150 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 100 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 50 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	≤ 20 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>
<b>Hépatique</b> Bilirubine	< 20 μmol/L	20 – 32 μmol/L	33 – 101 μmol/L	102 – 204 μmol/L	> 204 μmol/L
<b>Cardiovasculaire</b> Hypotension	absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
<b>Syst. Nerveux Cent.</b> GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
<b>Rénal</b> Créatinine Ou Diurèse	< 110 μmol/L	110 - 170	171 - 299	300 – 440 ou < 500 ml/jour	> 440 ou < 200 ml/jour
<b>Total = .....</b>					

## Annexe 2 : Score IGS2

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	18
Age (années)												<40						40-59				60-69	70-74	75-79	>80
Fréquence cardiaque (bpm)				<40							40-69	70-119				120-159		>160							
Pression artérielle (mm Hg)		<70						70-99				100-199		>200											
Température centrale												<39°C			>39°C										
PaO2/FiO2 (mm Hg)				<100	100-199		>200																		
Débit urinaire (124h)				<0.500					0.500-0.999			>1000													
Urée sanguine (g/l)												<10.0					10.0-29.9					>30			
												<0.60					0.60-1.79					>1.80			
Globules blancs (10 <sup>9</sup> /ml)			<1.0									1.0-19.9			>20.0										
Potassium (mEq/l)										<3.0		3.0-4.9			>5.0										
Sodium (mEq/l)								<125				125-144	>145												
HCO3 (mEq/l)							<15			15-19		>20													
Bilirubine (µmol/l) (mg/l)												<68.4				68.4-102.4						>102.5			
												<40.0				40.0-59.9						>60.0			
Score de Glasgow	<6	6-8					9-10	11-13				14-15													
Maladies chroniques																					Can. Méta.	<del>Mal.</del>		SIDA	
Type d'admission												Exog.					Med.		Chir.						
Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	18

**AUTEUR : BRAS DE FER Etienne**

**Date de Soutenance : 26 mai 2015**

**Titre de la Thèse :** Ischémie mésentérique aigue en Réanimation Chirurgicale à Lille : mortalité et facteurs prédictifs de mortalité

**Thèse - Médecine - Lille 2015**

**Cadre de classement :** Réanimation

**DES + spécialité :** Anesthésie Réanimation

**Mots-clés :** ischémie mésentérique aigue, mortalité, lactatémie, IGS2

**Résumé :**

L'ischémie mésentérique aiguë (IMA) est une urgence vitale avec une mortalité élevée allant de 50 à 95%. Malgré les progrès dans la compréhension de la physiopathologie, du diagnostic et du traitement, la mortalité reste élevée. Une cohorte nationale vient d'être publiée retrouvant une mortalité à 58% avec l'âge, le score SOFA et une lactatémie > 2,7mmol/L comme facteurs prédictifs de décès.

**Méthode :** Etude épidémiologique, rétrospective, observationnelle. Tous les patients présentant une IMA en Réanimation chirurgicale à l'hôpital Huriez du CHRU de Lille sur la période 2009 à 2014 ont été inclus. . Le diagnostic avait été confirmé par au moins l'une des 3 méthodes possibles : imagerie, endoscopie, chirurgie. Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patients papier et informatique. Une régression logistique a été réalisée pour déterminer les facteurs possiblement associés à la mortalité.

**Résultat :** Les 57 derniers patients consécutifs ont été étudiés. La mortalité hospitalière a été de 60% environ 2/3 des décès sont survenus en réanimation. Chez les patients décédés, la durée médiane de survie était de 10,5 jours (2 - 35,5). Notre population était masculine, âgée de 67 ans (60 - 74), polyvasculaire avec un score IGSII médian de 56 (39 - 77) chez les survivants et de 82 (73,5 - 96) chez les non survivants ( $p < 0,0001$ ). La lactatémie moyenne chez les survivants était de 3,6 +/- 2,1 mmol/L et 6,5 +/- 5,2 mmol/L chez les non survivants ( $p = 0,127$ ). La lactatémie lors du diagnostic était inférieure à 2,7 mmol/L chez 5 survivants et 10 non survivants ( $p = 0,933$ ). La lactatémie moyenne à 24 heures de prise en charge était de 5.5 +/- 5,8 mmol/L, elle était supérieure chez les non survivants ( $p = 0,027$ ). Au décours de la prise en charge, les patients présentaient une défaillance hépatique et une thrombopénie significativement plus fréquente chez les non survivants (respectivement  $p = 0,024$  et  $p = 0,05$ ). L'association défaillance hépatique et thrombopénie est associée à une mortalité de 83%. Après régression logistique, nous avons identifié une seule variable associée à un risque augmenté de décès : IGS2 OR 1,07 (IC95% 1,01-1,13,  $p = 0,01$ ).

**Conclusion :** Un patient entrant dans notre service de réanimation pour IMA avec un IGS2 élevé associé à une défaillance hépatique et une thrombopénie doit bénéficier d'une prise en charge précoce et agressive au vu de son haut risque de décès.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Gilles Lebuffe**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre Chambon,**

**Monsieur le Professeur Benoit Tavernier,**

**Monsieur le Docteur Eric Kipnis**