



HAL
open science

Perturbation du rythme circadien chez le traumatisé grave : un impact péjoratif sur le pronostic

Aurélien Culver

► **To cite this version:**

Aurélien Culver. Perturbation du rythme circadien chez le traumatisé grave : un impact péjoratif sur le pronostic. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02081424

HAL Id: dumas-02081424

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02081424>

Submitted on 27 Mar 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Perturbation du rythme circadien chez le traumatisé grave :
un impact péjoratif sur le pronostic?**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 19 Octobre 2018

Par Monsieur Aurélien CULVER

Né le 3 avril 1988 à Lyon 03eme (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent

Assesseur

Monsieur le Professeur VELLY Lionel

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) BEGE Thierry

Assesseur

Monsieur le Docteur COIFFARD Benjamin

Assesseur

**Perturbation du rythme circadien chez le traumatisé grave :
un impact péjoratif sur le pronostic?**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 19 Octobre 2018

Par Monsieur Aurélien CULVER

Né le 3 avril 1988 à Lyon 03eme (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Président

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent

Assesseur

Monsieur le Professeur VELLY Lionel

Assesseur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) BEGE Thierry

Assesseur

Monsieur le Docteur COIFFARD Benjamin

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLESI Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU-PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Je suis extrêmement reconnaissant envers toutes les personnes qui m'ont accompagnées au cours de ce long parcours de 12 années d'études et de travail à l'Hôpital. Je réalise chaque jour que c'est une chance de partager ma vie avec des gens aussi formidables, qui m'ont tous aidé, parfois même de manière inconsciente, à franchir les différentes étapes jusqu'à aujourd'hui. La vie de famille, le sport, et les amis sont les trois piliers qui conditionnent ma vie à l'extérieur de l'hôpital, et je souhaite que l'équilibre entre ces éléments dure le plus longtemps possible afin de faire de moi un bon médecin.

Le jury,

Au président du jury, Monsieur le Professeur Marc Leone,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma soutenance de thèse, ainsi que de m'avoir incité à travailler sur les rythmes circadiens en réanimation. Vous m'avez accordé votre confiance dès le début de l'internat, j'espère que je serais en retour à la hauteur de vos exigences. Votre équipe est composée de personnes pour lesquelles j'éprouve une grande affection, et c'est avec un immense plaisir que la rejoindrais dans un an pour débiter mon assistanat.

À Monsieur le Professeur Laurent Papazian,

Je vous suis extrêmement reconnaissant d'être présent dans ce jury aujourd'hui. Ma progression en pathologies respiratoires et ventilation mécanique est en grande partie liée à vos enseignements et mon passage dans votre service. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect, pour vos travaux sur la fonction ventilatoire, ainsi que pour l'ensemble de votre équipe que j'apprécie sincèrement.

À Monsieur le Professeur Lionel Velly,

Mon passage à la Timone en premier semestre remonte à quelques années en arrière, et c'est avec regret que je termine mon cursus sans y être retourné. Votre sérénité et accessibilité au bloc opératoire ou en garde lors de mes débuts m'ont inspirés pour la suite de l'internat, et je vous en remercie.

À Monsieur le Docteur Thierry Bege,

Je vous adresse toute ma gratitude pour avoir accepté de diriger mon année recherche dans le laboratoire de biomécanique appliquée, qui a été une expérience très enrichissante dans mon cursus. J'ai découvert un autre monde, avec des méthodes de travail nouvelles, et rencontré des personnes très compétentes qui m'ont accueillies chaleureusement. Cette année m'a permis de prendre du recul sur le milieu médical, et c'est une très bonne chose !

À Monsieur le Docteur Benjamin Coiffard,

Je te remercie d'avoir accepté de travailler ensemble sur ce projet. Tu as très vite compris que mon niveau en informatique était proche du néant, et ton aide pour les statistiques et la méthodologie a été plus qu'indispensable. Ta disponibilité et ta bonne humeur permanente ont rendu ce travail plus facile. Tu m'as transmis ta motivation pour la recherche dans ce domaine, alors merci pour cet article qui sera je l'espère, rapidement publié dans une revue médicale de qualité.

À ma famille,

Qui m'a encouragée depuis le début, quels que soient mes choix, aussi bien dans les études que dans le monde du sport. Je suis particulièrement reconnaissant envers ma Maman, qui a porté ses 3 enfants (et son petit-fils) jusqu'à leur maturité, et qui continue de le faire malgré sa nouvelle vie dans la campagne lointaine. Ma réussite est la tienne, c'est une évidence. Je remercie mes sœurs adorées et mon pilou, qui par leur simple existence me rendent heureux. Clin d'œil spécial pour ma Bibou qui a suivi mon chemin en médecine, et qui a choisi une spécialité géniale, parfaitement adaptée à sa personnalité. Concernant ma Gaby, partager nos vie depuis maintenant 4 ans est un véritable bonheur, notre gout commun pour la nature, le sport, la montagne, la mer, et la nourriture (le plus important !) nous emmènera très loin. Merci à Bé, qui s'est occupé de nous comme ses propres enfants depuis le début, et qui m'a donné le goût du sport et l'envie de toujours progresser. J'adresse également mes remerciements à mes taties, tontons, cousins et cousines, à Yaya, et à la famille Piclet pour leur gentillesse et leur bienveillance permanente. Enfin, j'ai une énorme pensée pour mes grands-parents maternels et mon père, partis bien trop tôt, mais qui peuvent être fier de leur héritage : une famille magnifique.

À mes amis de la Fac et de l'Hôpital,

Je me dis parfois : « si je n'avais pas fait médecine, je ne les aurais jamais rencontré... ». Triste vie si j'étais passé à côté d'une bande d'énergumènes et de TDB comme vous. Il n'est pas donné à tout le monde d'avoir un groupe d'amis tel que le nôtre, plus le temps passe et plus je réalise que c'est une chance incroyable. J'espère que cette amitié va durer encore longtemps, car votre compagnie est toujours un réel bonheur. Je vous remercie sincèrement pour ces années de faculté et d'internat inoubliables, place à la vie de vieux maintenant !

À mes amis de la grimpe,

Qui constituent ma deuxième vie en dehors du monde médicale. Ce sport fait partie de moi, comme toutes les personnes que j'ai pu rencontrer grâce à l'escalade. Avec le recul, je prends conscience qu'avoir pratiqué ce sport en haut niveau était une chance inouïe. J'ai connu grâce à l'escalade des moments complètement fous, d'immenses joies mais aussi de grandes déceptions, toujours partagées avec les copains de club ou de l'équipe de France. La salle Grimper a toujours été un refuge pour moi, une véritable bouffée d'oxygène, et cela grâce aux personnes géniales qu'elle m'a permis de rencontrer il y a maintenant plus de 15 ans. Alors merci pour votre soutien en toutes circonstances, la réussite de ce parcours, c'est aussi grâce à vous !

À mes amis du lycée,

Déjà 12 ans que nous avons quitté les classes de Marcel Pagnol, mais je revois nos rigolades et vos conneries quotidiennes comme si c'était hier. Même s'il est plus difficile de se voir ces dernières années et que nos parcours ont divergé, c'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous et vos petites familles. En tout cas je n'oublie pas que vous avez contribué à mon évolution, et vous en remercie profondément.

Table des matières

Liste des abréviations	1
Résumé	2
1. Introduction	4
2. Matériels et Méthodes	6
2.1. Cadre de l'étude.....	6
2.2. Patients	6
2.3. Données démographiques	7
2.4. Courbes de température	7
2.5. Analyse de la température : transformation de Fourier et analyse Cosinor.....	8
2.6. Analyse statistique	10
3. Résultats	12
3.1. Patients	12
3.2. Variabilité du rythme de la température	13
3.3. Influence des critères initiaux sur le rythme circadien	15
3.4. Influence de la perturbation du rythme de la température sur la mortalité.....	17
3.5. Courbes de survie	18
4. Discussion	20
5. Conclusion	25
6. Références	26

LISTE DES ABREVIATIONS

EI : étendue interquartile

HTIC : Hypertension intra crânienne

HR : Hazard Ratio

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

IGS II : Indice de gravité simplifié II

IMC : Indice de masse corporelle

IQR : Interquartile Range (intervalle inter quartile)

RC : Rythme circadien

SE : Standard error (erreur standard)

TCC : Température corporelle centrale

RESUME

Introduction : Les rythmes circadiens sont peu étudiés en réanimation bien que leurs rôles soient indispensables en physiologie humaine. Notre objectif était d'identifier les facteurs responsables de la perturbation du rythme circadien de la température chez les patients traumatisés graves, et de déterminer si ces altérations avaient un impact sur la mortalité.

Méthodes : Dans cette étude de cohorte rétrospective et observationnelle, tous les patients traumatisés graves hospitalisés en réanimation polyvalente de Novembre 2013 à Février 2018 ont été évalués. Les courbes de température pour chaque patient étaient analysées entre la 24^e et 72^e heure d'hospitalisation. La variation circadienne de la température était définie par trois paramètres : le mesor, l'amplitude, et la période. Un modèle de régression logistique multivariée a été utilisé pour déterminer les variables cliniques influençant ces trois paramètres. Une analyse de survie a ensuite établi une association entre les perturbations du rythme de la température et la mortalité à 28 jours.

Résultats : Au total, 1581 patients ont été évalués ; 248 patients avaient les critères d'inclusion. La mortalité à J28 était de 18.1% (N=45). 175 (71%) patients avaient une période différente de 24h. La valeur du mesor (°C) était associée à la présence d'un traumatisme crânien ($\beta = -0.268$; $p < 0.001$), au score de gravité IGSII ($\beta = -0.005$; $p = 0.01$), à la ventilation artificielle ($\beta = 0.336$; $p = 0.001$), à la perfusion de curare ($\beta = -0.400$; $p < 0.001$) et de kétamine ($\beta = -0.415$; $p = 0.003$). L'amplitude (°C) était associée au score IGSII ($\beta = 0.002$; $p = 0.03$), à la perfusion de benzodiazépines ($\beta = 0.089$; $p = 0.003$), de kétamine ($\beta = 0.224$; $p < 0.001$). Aucune

association significative n'a été trouvée entre la période du rythme et une variable clinique. L'âge, l'HTIC, et l'amplitude du rythme de la TCC étaient identifiés comme des facteurs de risque indépendants de mortalité, avec respectivement un HR [95% CI] = 1.06 [1.04-1.08] ($p < 0.001$), HR [95% CI] = 5.38 [2.77-10.44] ($p < 0.001$), et HR [95% CI] = 3.15 [1.11-8.97] ($p < 0.03$). L'analyse de survie retrouvait une augmentation de mortalité à 28 jours statistiquement significative parmi les patients ayant un mesor inférieur à 36.9°C ($p < 0.001$). Cette surmortalité était également retrouvée chez les patients présentant une amplitude de température supérieure à 0.6°C ($p < 0.001$).

Conclusion : La perturbation des rythmes circadiens chez les patients ayant subi un traumatisme grave est précoce et liée à plusieurs facteurs, en particulier la gravité initiale. Ces anomalies de régulation de la température semblent liées à la mortalité. D'autres études seront nécessaires pour démontrer un lien de causalité et envisager un éventuel traitement.

Mots clés : rythme circadien ; température corporelle ; traumatisme grave ; analyse cosinor ; amplitude ; mesor.

1. INTRODUCTION

Les traumatismes graves sont une cause fréquente d'hospitalisation en réanimation et l'une des principales causes de morbi-mortalité chez l'adulte jeune.¹ La gravité des patients est conditionnée par deux éléments majeurs : les lésions d'organes générées directement lors de l'impact et la réaction inflammatoire systémique post traumatique, dont le risque est l'évolution vers la défaillance multi-viscérale.^{2,3} Ces phénomènes sont à l'origine de perturbations des mécanismes physiologiques, et leur restauration est l'objectif principal des thérapeutiques en réanimation. Une minorité de cliniciens s'intéressent à l'évolution des rythmes circadiens dans la prise en charge des patients graves. Pourtant, plusieurs études ont rapporté que leur perturbation était un phénomène fréquent,⁴⁻⁶ et probablement liée au pronostic.

L'horloge circadienne est une fonction biologique particulièrement préservée au cours de l'évolution des espèces et retrouvée chez presque tous les êtres vivants. Chez l'homme, la régulation des rythmes est orchestrée par un stimulateur central⁷ situé dans les noyaux supra-chiasmatisques de l'hypothalamus.⁸ Ces rythmes synchronisent les processus intracellulaires (métabolisme mitochondrial, expression des protéines, sécrétion d'hormones, activité enzymatique, cycles redox, réparation et régénération cellulaire)^{9,10} et les différentes fonctions vitales (température corporelle centrale, sommeil, fonctions cardiovasculaire et respiratoire, coagulation et immunité)¹¹⁻¹³ avec l'environnement extérieur. Ce système est dirigé par un ensemble de gènes spécifiques, dénommés « gènes de l'horloge », dont une dizaine ont été identifiés jusqu'à présent.^{14,15}

L'horloge circadienne ne peut pas être évaluée directement chez l'homme, c'est pourquoi différents marqueurs cliniques ou biologiques ont été proposés pour la monitorer.

La température corporelle centrale (TCC) est considérée comme une variable physiologique stable, reflétant le fonctionnement des rythmes circadiens.¹⁶⁻¹⁸ Elle est l'un des trois marqueurs, avec le cortisol et la mélatonine, qui présentent une forte rythmicité diurne.^{19,20} Chez le sujet sain, sa valeur normale varie d'environ 0,5 °C par jour, autour d'une moyenne de 37,0 °C.²¹ Au cours du cycle nyctéméral, elle décroît durant la nuit jusqu'à sa valeur inférieure entre 4h00 et 6h00 et remonte progressivement dans la journée pour atteindre un maximum entre 16h00 et 18h00.²² En sémiologie, sa valeur est habituellement interprétée de manière dichotomique par les cliniciens, signalant la présence ou l'absence de fièvre. Or, plusieurs études ont rapporté l'intérêt de considérer la variation de la température plutôt que sa valeur à un instant précis.^{23,24} Nous avons récemment mis en évidence que la perturbation de sécrétion circadienne du cortisol, chez les patients ayant subi un traumatisme grave, était un facteur de risque d'infection nosocomiale durant leur séjour en réanimation.²⁵ Nous pensons également que l'analyse des variations de la température pourrait être pertinente, en particulier lors de la phase précoce d'hospitalisation. Dans cette étude, nos objectifs étaient de mettre en évidence les anomalies du rythme circadien chez les patients traumatisés, d'identifier les facteurs démographiques et/ou cliniques associés à ces perturbations, et d'évaluer leur impact sur la mortalité.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1. Cadre de l'étude

Cette étude de cohorte rétrospective monocentrique a été réalisée dans le centre de traumatologie de référence à l'hôpital universitaire Nord de Marseille, France. Le département comporte une réanimation polyvalente de 15 lits ainsi qu'une salle de déchoquage dédiée à la prise en charge des patients ayant subi un traumatisme grave. Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (Réf. IRB 00010254) ainsi que par le Comité Informatique et Liberté (Réf. 2018-35).

2.2. Patients

Tous les patients enregistrés dans la base de données du service et admis en réanimation pour traumatisme grave entre Novembre 2013 et Février 2018 ont été évalués. La définition du traumatisé grave correspondait aux recommandations françaises (SFAR) : un patient victime d'un traumatisme violent quelles que soient les lésions apparentes. Tous les patients adultes ayant au moins 72 heures de monitoring de la température corporelle centrale après leur admission en réanimation ont été inclus. Les critères de non-inclusion étaient les suivants : (1) décès dans les 72 premières heures (2) séjour en réanimation < 72 heures (3) absence d'enregistrement de la température corporelle centrale lors des trois premiers jours d'hospitalisation (4) une courbe de température incomplète avec un manque de données excédant au total 6 heures lors des 2^e et 3^e jours d'hospitalisation. Ces critères permettaient d'inclure uniquement les patients ayant une quantité suffisante de données

pour la suite de l'analyse. Les critères d'exclusion étaient le traitement par hypothermie thérapeutique instauré en cas d'hypertension intracrânienne (HTIC) réfractaire (la température centrale étant alors totalement contrôlée par le personnel médical), et le traitement d'une insuffisance rénale aiguë par épuration extra-rénale.

2.3. Données démographiques

Les données démographiques et cliniques ont été extraites de manière rétrospective des dossiers médicaux électroniques pour chaque patient. Les caractéristiques initiales comprenaient l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC), la présence d'un traumatisme crânien, le score de Glasgow initial (évalué sur les lieux de l'accident), le score de gravité initiale IGS II (indice de gravité simplifié), la présence d'une hypertension intracrânienne (HTIC), la nécessité d'un traitement invasif (chirurgie urgente, craniectomie de décompression, ventilation mécanique et épuration extra rénale) pendant les trois premiers jours, ainsi que les traitements ou interventions pouvant modifier la TCC (paracétamol, sédation, transport intra hospitalier et transfusion). La mortalité à 28 jours a été relevée, ainsi que la durée de ventilation mécanique, de perfusion de catécholamines, et de séjour en réanimation.

2.4. Courbes de température

Pour chaque sujet, les trois premiers jours de TCC ont été extraits de la base de données du service. Les patients traumatisés étant souvent déconnectés du scope de surveillance pour des examens radiologiques ou des interventions chirurgicales lors des 24 premières heures d'hospitalisation, nous avons choisi de ne pas étudier cet intervalle de temps. Les courbes de température étaient donc tracées entre la 24^e et 72^e heure du séjour

en réanimation. La TCC était mesurée à l'aide d'un cathéter urinaire de Foley (capteur de température 400 TM, Covidien Company) directement relié au scope du patient. Les données de température étaient enregistrées à la fréquence d'une valeur toutes les minutes (2880 points pour une période d'étude de 48 heures) grâce au logiciel informatique du service « Reascopy ». La température de l'unité de réanimation était automatiquement réglée entre 22° et 25° degrés Celsius par un thermostat.

2.5. Analyse de la température : transformation de Fourier et analyse Cosinor

Nous avons étudié le rythme de la température de manière individuelle pour chaque patient de la cohorte. Pour déterminer la période la plus probable de l'oscillation temporelle (première harmonique), une méthode de résolution spectrale (transformation de Fourier) a été utilisée (*Refinety 2007*). L'analyse par Cosinor unique, utilisant la méthode des moindres carrés, a ensuite permis d'ajuster l'onde sinusoïdale à la série temporelle (cf. illustration Fig. 2). Ce modèle utilise la formule suivante : $y = mes + amp \times \cos(2\pi(t - \phi)/p)$, où **p** est la période trouvée par la transformation de Fourier, **y** est la valeur marqueur (température), t représente le temps du jour en heure décimale, **mes** représente le mesor, **amp** l'amplitude et **φ** l'acrophase du rythme circadien (cf. Tableau 1 et Fig. 1 pour la définition complète de ces paramètres). La Figure 2 illustre les deux analyses successivement réalisées.

Figure 1. Variables caractéristiques d'une fonction rythmique.

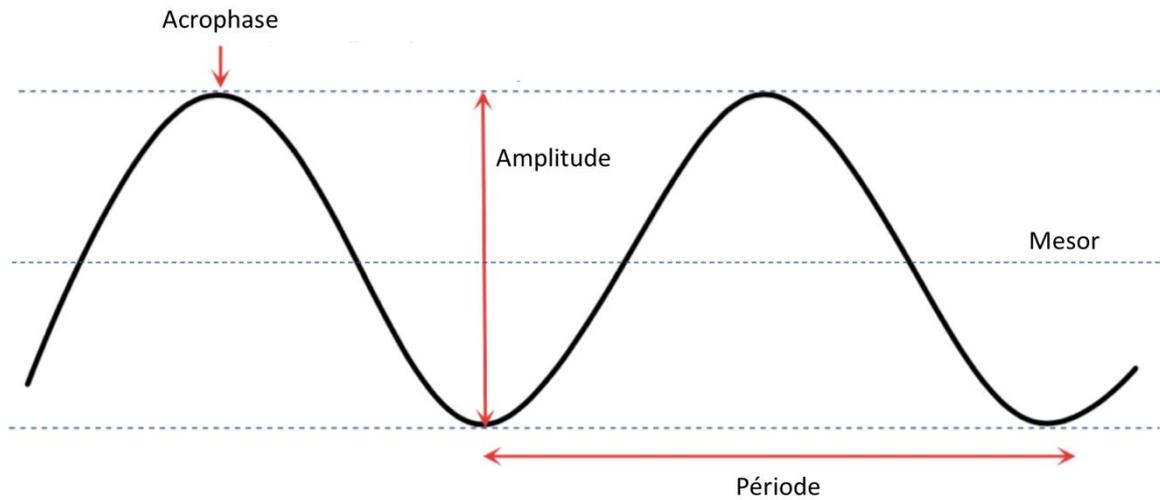


Tableau n°1. Définitions et interprétations des paramètres circadiens.

Variable	Définition	Interprétation
MESOR	Midline Estimating Statistic Of Rhythm : moyenne ajustée du rythme	Valeur moyenne de la variable étudiée
Amplitude	Différence entre mesor et valeur de la variable à l'acrophase	Présence d'un rythme si différente de zéro
Période	Durée du cycle complet d'une variable (environ 24h pour un rythme circadien)	Diminution ou allongement de la période du rythme
Acrophase	Heure du jour lors de la valeur maximale	Estimation de l'avance ou retard du rythme

2.6. Analyse statistique

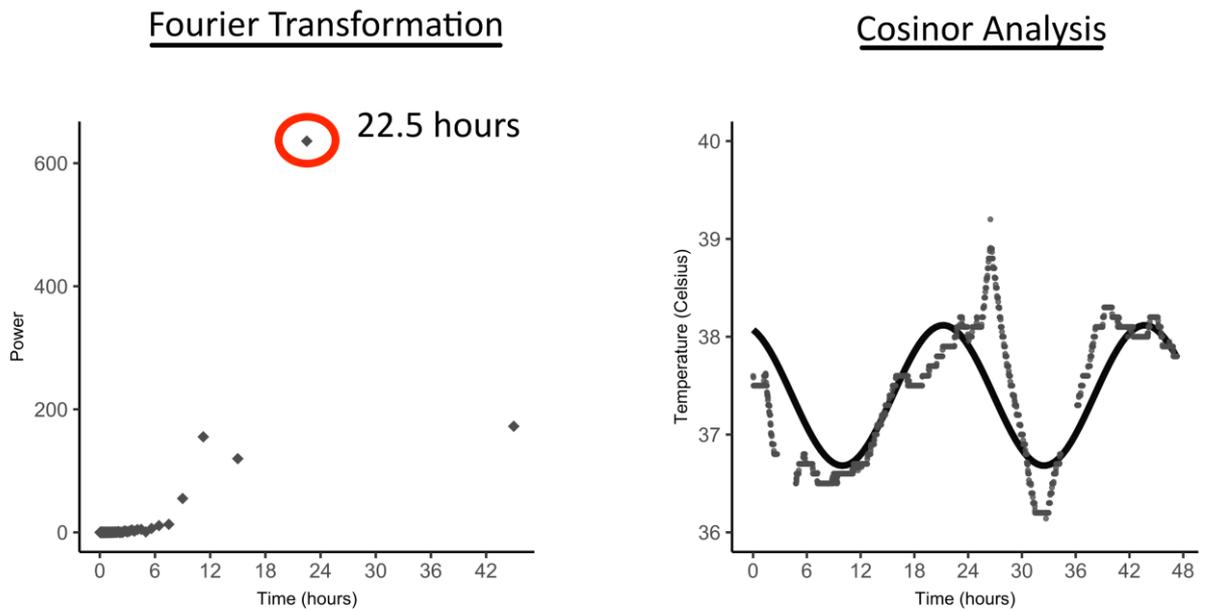
Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel public R version 3.5.1 R Development Core Team (2005) (*R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL: <http://www.R-project.org>*). Les courbes de température ont été obtenues à l'aide du paquet « R ggplot2 ». Les caractéristiques initiales de la population ont été exprimées en fréquences (pourcentages) pour les variables catégorielles, et en moyenne \pm écart-type (ET) ou en médiane [EI] pour les données continues selon la distribution (test de Shapiro-Wilk). Pour tous les tests, la significativité statistique a été définie par une valeur $p < 0,05$.

Les relations entre les variables cliniques et les paramètres circadiens (période, mesor et amplitude) ont été étudiées par régression logistique avec le modèle linéaire général. Les coefficients de régression $\beta \pm$ erreur-standard (SE) et les odds ratio (OR) ainsi obtenus ont permis d'évaluer les effets prédictifs relatifs des variables indépendantes.

Une analyse de survie a été réalisée grâce au modèle à risques proportionnels de Cox afin de déterminer les facteurs associés à la mortalité dans les 28 jours. Les risques relatifs (Hazard Ratio) et leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) ont été calculés. Toutes les variables ayant des valeurs $p < 0.2$ dans les modèles univariés ont été incluses dans les modèles multivariés finaux. Pour les variables continues mesor et amplitude, le meilleur seuil significatif pour prédire la mortalité à 28 jours a été calculé. Les survies entre les deux groupes à chaque fois ainsi obtenues ont été calculées par le test de Log-Rank et les courbes de survie établies par la méthode de Kaplan-Meier.

Figure 2. Exemple d'une transformation de Fourier suivie d'une analyse Cosinor du rythme de la température pour un patient.

La période de temps analysée correspond aux 48h suivant le premier jour d'hospitalisation. La transformation de Fourier détermine la période la plus probable du rythme (puissance du spectre). L'analyse Cosinor est une méthode de régression périodique réalisant une approximation sinusoïdale d'un rythme.



3. RÉSULTATS

3.1. Patients

Parmi les 1 584 patients évalués sur cette période de 4 ans, 248 (15.7%) avaient les critères d'inclusion (cf. Fig. 3 Flow chart). Les caractéristiques cliniques et traitements initiaux sont décrits dans le Tableau 2. Le taux de mortalité à 28 jours était de 18% (45 patients).

Figure 3. Diagramme (flow-chart) de la population.

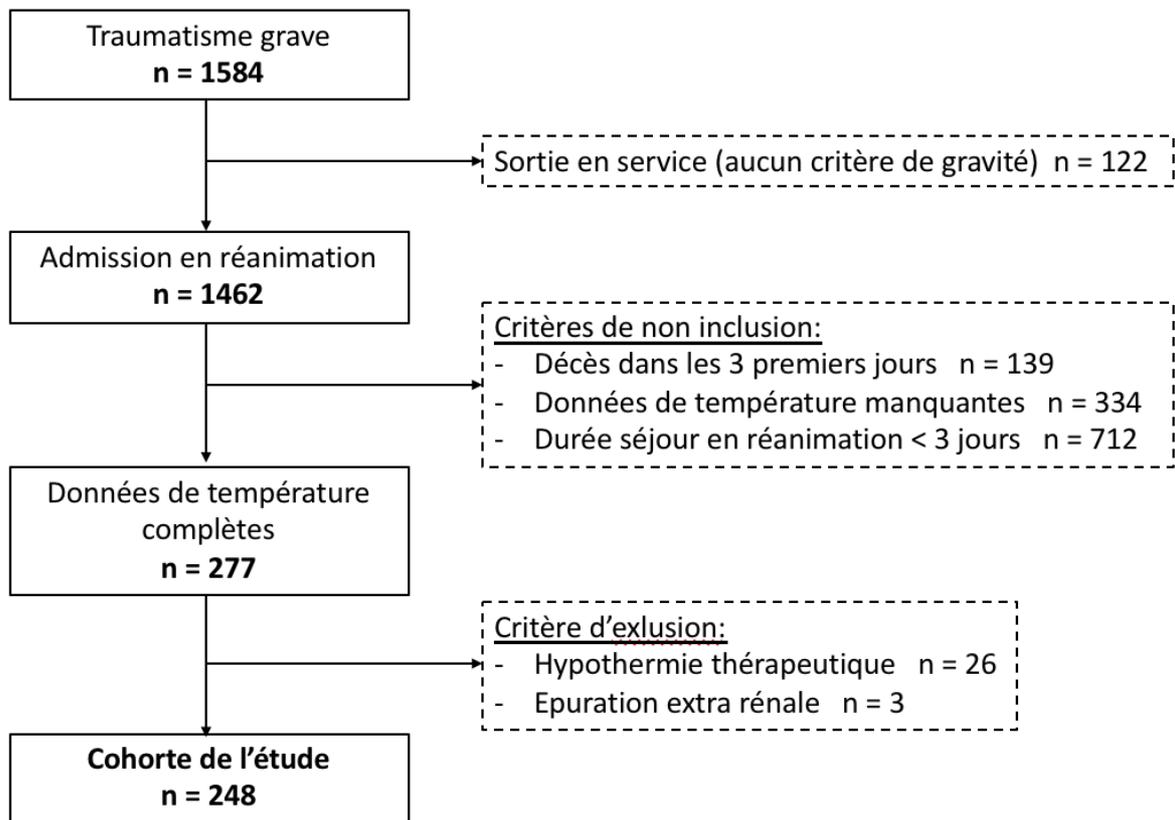


Tableau 2. Caractéristiques de la population.

Variables	Cohorte (n=248)
Age, années	36 [23-53]
Sexe, Homme (%)	181 (73.0)
IMC, kg/m ²	24.2 [22.0-26.2]
Facteurs de gravité initiale	
<i>Score de Glasgow</i>	8 [5-14]
<i>Traumatisme crânien (%)</i>	176 (71.0)
<i>HTIC (%)</i>	80 (32.3)
<i>Chirurgie dans les premières 24h (%)</i>	142 (57.3)
<i>Score IGS2</i>	47± 16
Traitements initiaux (%)	
<i>Ventilation mécanique</i>	184 (74.2)
<i>Paracétamol</i>	159 (64.1)
<i>Benzodiazépine</i>	136 (54.8)
<i>Opioïde</i>	202 (81.4)
<i>Curare (cisatracurium)</i>	37 (14.9)
<i>Kétamine</i>	24 (9.7)
<i>Craniectomie</i>	13 (5.2)
<i>Transfusion</i>	0 [0-3]
Transport intra-hospitalier (%)	135 (54.4)
Outcome	
<i>Mortalité à J28 (%)</i>	45 (18.1)
<i>Durée ventilation mécanique (jours)</i>	6 [3-13]
<i>Durée catécholamines (jours)</i>	2 [1-4]
<i>Durée séjour en réanimation (jours)</i>	9 [5-18]
<i>Durée séjour hospitalier (jours)</i>	12 [7-23]

3.2. Variabilité du rythme de la température

La Figure 4 représente la distribution des trois variables du rythme de la TCC. 175 (71%) patients avaient une période différente de 24h. La valeur médiane du mesor, de l'amplitude, et de la période étaient respectivement de 37.5°C [37.1-37.9], 0.35°C [0.26-0.54], et de 24h [22.5-48]. La distribution de ces données n'était pas normale. La Figure 5 illustre plusieurs exemples d'analyses effectuées pour quatre patients de la cohorte.

Figure 4. Histogrammes représentant la répartition de la population en fonction de la période (A), du mesor (B), et de l'amplitude (C) du rythme de la température.

* : patients dont la période calculée était de 48h (n= 92), traduisant une absence de rythme ou une période plus longue. La valeur médiane est représentée par la barre discontinue.

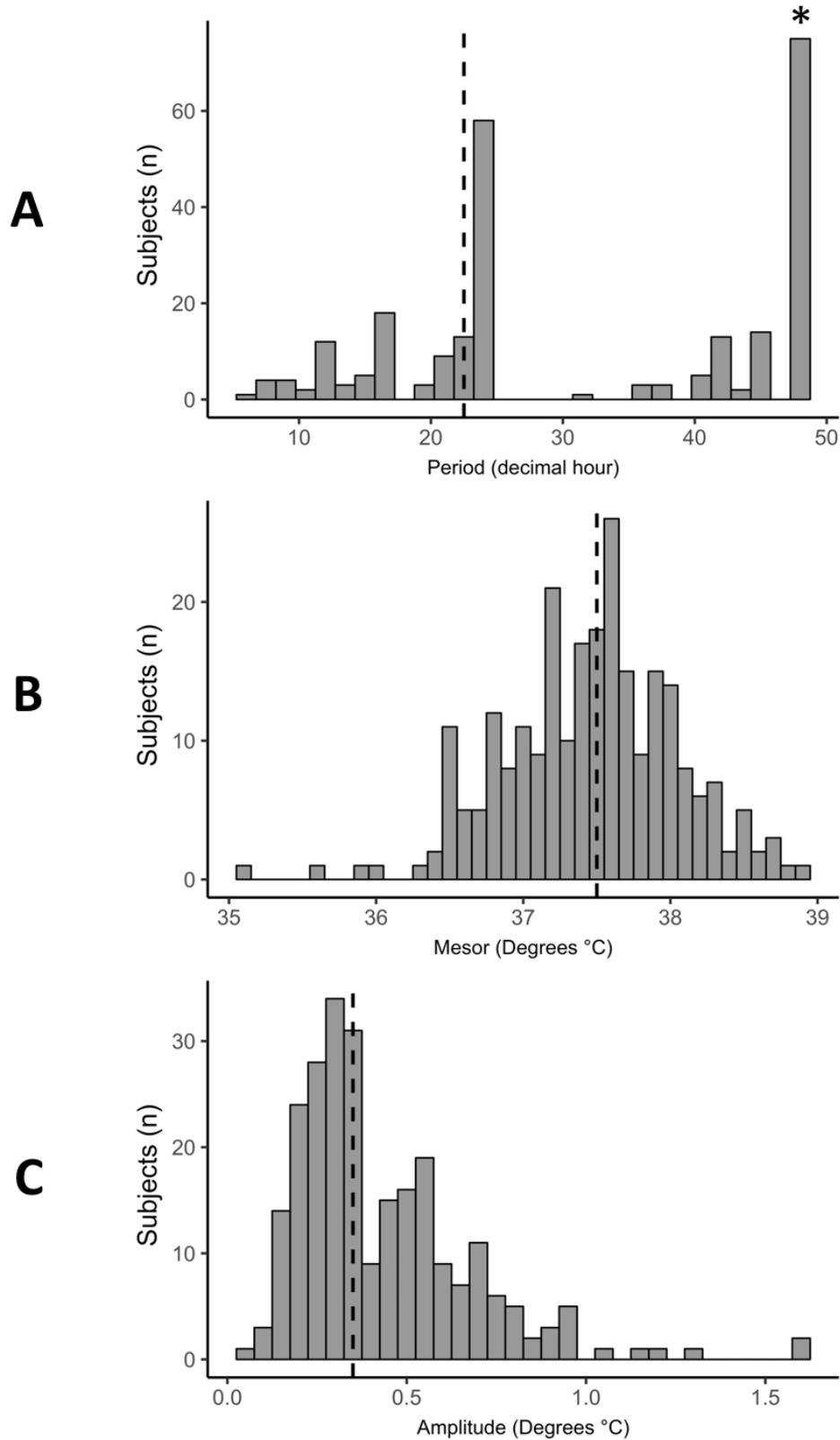
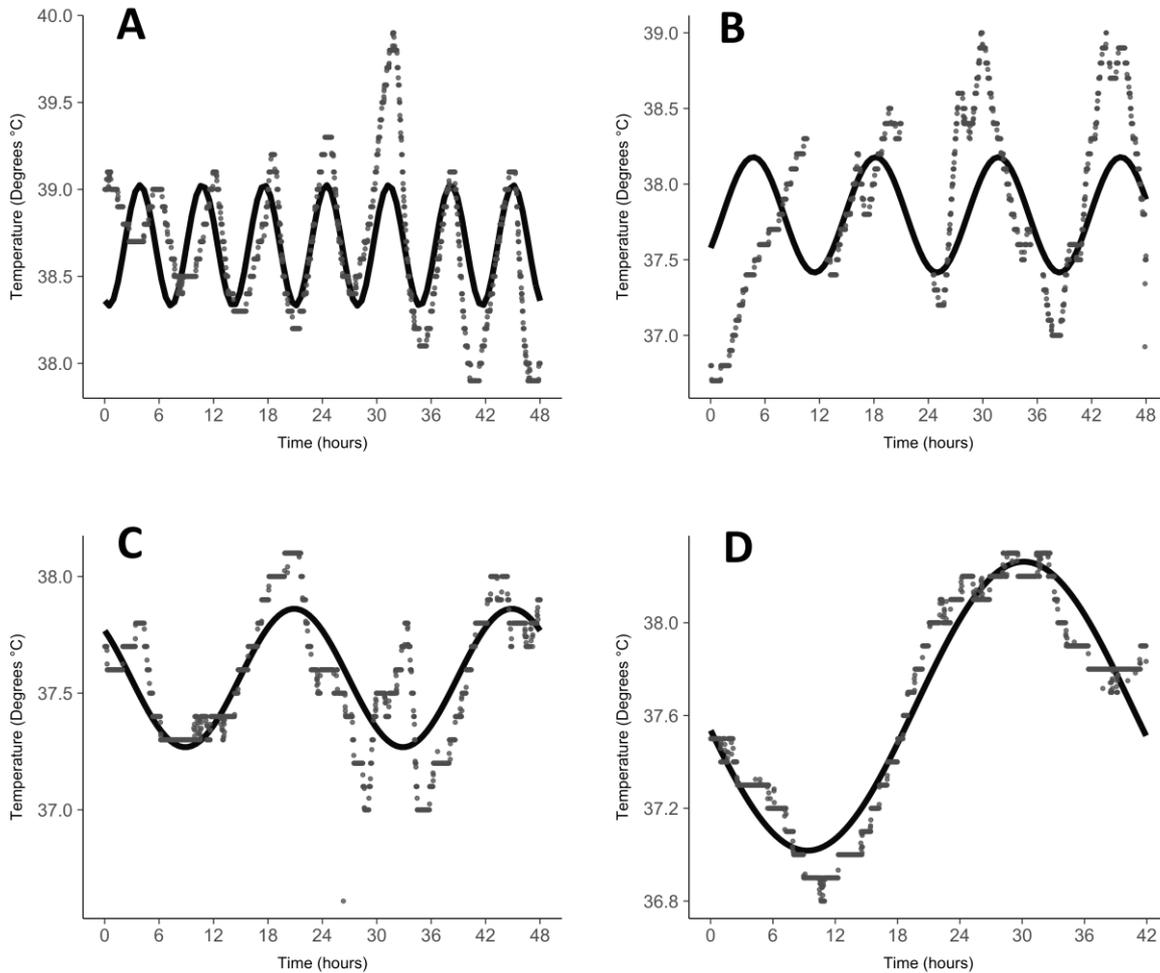


Figure 5. Exemple d'analyse du rythme de température pour quatre patients de la cohorte. La période, le mesor, et l'amplitude du rythme après analyse sont respectivement pour le patient **A** : 6h40, 38.68°C, 0.35°C ; le patient **B** : 13h30, 37.8°C, 0.38°C ; le patient **C** : 24h, 37.57°C, 0.3°C ; le patient **D** : 41h35, 37.64°C, 0.62°C.



3.3. Influence des critères initiaux sur le rythme circadien

Les résultats de l'analyse univariée sont reportés dans le Tableau 3. En analyse multivariée (cf. Tableau 4), le mesor était significativement augmenté par l'IMC (coefficient $\beta = 0.023$; $p=0.02$ signifiant une augmentation de mesor de 0.023°C par point d'IMC), la ventilation mécanique ($\beta = 0.336$; $p=0.001$ soit une augmentation du mesor de 0.336°C dans le groupe de patients ventilés) et la perfusion de benzodiazépines ($\beta = 0.181$; $p=0.03$). Il était

Tableau 3. Facteurs influençant le rythme de la température : Analyse univariée.

SE : standard error

	Période			Mesor			Amplitude		
	Coefficient	SE	p	Coefficient	SE	p	Coefficient	SE	p
Démographiques									
Age	0.037	0.048	0.44	0.001	0.002	0.78	-0.001	0.001	0.38
Sexe (Homme)	-2,213	1.992	0.27	0.161	0.084	0.06	0.048	0.035	0.17
IMC (kg/m2)	0.130	0.252	0.60	0.026	0.011	0.01	-0.009	0.004	0.03
Gravité initiale									
Score de Glasgow	-0.253	0.193	0.19	0.014	0.008	0.09	-0.007	0.003	0.049
Traumatisme crânien	1.082	1.952	0.58	-0.232	0.081	0.005	0.001	0.034	0.99
HTIC	-0.882	1.896	0.64	-0.339	0.077	<0.01	0.083	0.033	0.01
Chirurgie à l'admission	-1.688	1.789	0.35	-0.033	0.076	0.66	-0.034	0.031	0.28
Score IGS2	0.034	0.053	0.52	-0.003	0.002	0.13	0.003	0.001	0.005
Traitements									
Ventilation mécanique	0.595	2.026	0.77	0.162	0.085	0.06	0.102	0.035	0.004
Paracétamol	-0.221	1.848	0.90	-0.021	0.078	0.79	0.027	0.032	0.40
Benzodiazépine	2.887	1.781	0.62	0.119	0.075	0.11	0.127	0.030	<0.01
Opiïde	0.947	2.280	0.68	-0.098	0.096	0.31	0.092	0.040	0.02
Curare (Cisatracurium)	-0.401	2.488	0.87	-0.518	0.100	<0.001	0.133	0.043	0.002
Kétamine	-0.689	2.997	0.82	-0.628	0.121	<0.001	0.250	0.050	<0.001
Craniectomie	-2.886	3.974	0.47	0.201	0.268	0.23	0.158	0.069	0.002
Transfusion	0.012	0.255	0.96	0.009	0.011	0.38	0.001	0.005	0.93
Transport intra-hospitalier	-2.168	1.775	0.22	-0.032	0.075	0.68	-0.058	0.031	0.06

à l'inverse associé à une diminution en présence d'un traumatisme crânien ($\beta = -0.268$; $p < 0.001$), d'un score IGSII élevé ($\beta = -0.005$; $p = 0.01$), la perfusion de curares ($\beta = -0.400$; $p < 0.001$) ou de kétamine ($\beta = -0.415$; $p = 0.003$). L'amplitude du rythme était augmentée par le score de gravité IGSII ($\beta = 0.002$; $p = 0.03$), la perfusion de benzodiazépines ($\beta = 0.089$; $p = 0.003$) et de kétamine ($\beta = 0.224$; $p < 0.001$). Le transport intra-hospitalier pendant la période d'enregistrement de la TCC diminuait l'amplitude ($\beta = -0.064$; $p = 0.03$). Aucune association significative n'a été trouvée entre la période du rythme et une variable clinique.

Tableau 4. Facteurs influençant le rythme de la température : Analyse multivariée.

	Mesor				Amplitude			
	β	SE	OR [95% CI]	p	β	SE	OR [95% CI]	p
Démographiques								
Sexe (homme)	0.098	0.075	1.10 [0.95-1.28]	0.19	0.024	0.032	1.02 [0.96-1.09]	0.45
IMC (Kg/m ²)	0.023	0.009	1.02 [1.00-1.04]	0.02	-0.011	0.004	0.99 [0.98-0.99]	0.06
Gravité initiale								
Traumatisme crânien*	-0.268	0.080	0.76 [0.65-0.89]	<0.001	-	-	-	-
HTIC	-	-	-	-	-0.013	0.036	0.99 [0.92-1.06]	0.74
Score IGSII*	-0.005	0.002	0.99 [0.99-0.99]	0.01	0.002	0.001	1.00 [1.00-1.00]	0.03
Traitements								
Ventilation mécanique	0.336	0.103	1.40 [1.14-1.71]	0.001	0.003	0.043	1.00 [0.92-1.09]	0.94
Benzodiazépine	0.181	0.085	1.20 [1.01-1.41]	0.03	0.089	0.040	1.09 [1.01-1.18]	0.003
Opioïde	0.032	0.103	0.97 [0.79-1.19]	0.76	0.012	0.042	1.01 [0.93-1.10]	0.77
Curare (Cisatracurium)	-0.400	0.119	0.67 [0.53-0.85]	<0.001	-0.031	0.052	0.97 [0.87-1.07]	0.55
Kétamine	-0.415	0.137	0.66[0.51-0.86]	0.003	0.224	0.061	1.25 [1.11-1.41]	<0.001
Transport intra-hospitalier	-	-	-	-	-0.064	0.029	0.94 [0.89-0.99]	0.03

3.4. Influence de la perturbation du rythme de la TCC sur la mortalité

Les résultats des analyses uni et multivariées sont reportées dans le Tableau 5. En analyse multivariée, l'âge, l'HTIC, et l'amplitude du rythme de la TCC étaient identifiés comme des facteurs de risque indépendants de mortalité, avec respectivement un HR [95% CI] = 1.06 [1.04-1.08] (p<0.001), HR [95% CI] = 5.38 [2.77-10.44] (p<0.001), et HR [95% CI] = 3.15 [1.11-8.97] (p<0.03). L'association entre mesor et mortalité n'était pas significative avec un HR [95% CI] = 0.61 [0.37-1.01] (p=0.056). L'IMC apparaissait comme un facteur protecteur avec un HR [95% CI] = 0.83 (0.75-0.92) (p<0.001). Il n'existait pas de lien significatif entre la période et la mortalité. La modélisation logarithmique (régression par spline) de l'association entre le mesor et la survie (cf. Figure 6) indiquait une relation linéaire entre la mortalité et des valeurs

de mesor inférieures à 37°C. Par ailleurs, elle montrait un effet protecteur lorsque l'amplitude était proche des valeurs physiologiques, tandis qu'elle rapportait une augmentation du risque de décès pour des valeurs plus élevées.

Tableau 5. Analyse uni et multivariée du lien entre les variables cliniques/circadiennes et la mortalité à 28 jours.

	Univariée		Multivariée	
	HR [95% CI]	p	HR [95% CI]	p
Variabiles cliniques				
Age (années)	1.04 [1.03-1.06]	<0.001	1.06 [1.04-1.08]	<0.001
Sexe (Homme)	1.73 [0.81-3.72]	0.16	1.29 (0.58-2.89)	0.53
IMC (kg/m ²)	0.91 [0.83-0.99]	0.04	0.83 (0.75-0.92)	<0.001
Score de Glasgow	0.90 [0.84-0.97]	0.005	-	-
Traumatisme crânien	2.05 [0.95-4.39]	0.07	-	-
HTIC	5.70 [3.03-10.73]	<0.001	5.38 [2.77-10.44]	<0.001
Chirurgie à l'admission	0.74 [0.41-1.33]	0.32	-	-
Transfusion	0.97 [0.88-1.07]	0.53	-	-
Rythme température				
<i>Période</i>	1.00 [0.98-1.02]	0.65	-	-
<i>Mesor</i>	0.42 [0.27-0.66]	<0.001	0.61 [0.37-1.01]	0.056
<i>Amplitude</i>	4.25 [1.58-11.41]	0.004	3.15 [1.11-8.97]	0.03

3.5. Courbes de survie

Pour les variables continues mesor et amplitude, une valeur seuil était déterminante pour prédire la mortalité (cf. Figure 7). Un mesor inférieur à 36.9°C ($p < 0.001$) et une amplitude de rythme supérieure à 0.6°C ($p < 0.001$) étaient significativement associés à une augmentation du nombre de décès à 28 jours.

Figure 6. Représentation logarithmique du risque de décès à 28 jours en fonction du mesor (à gauche) et de l'amplitude (à droite) du rythme de la température.

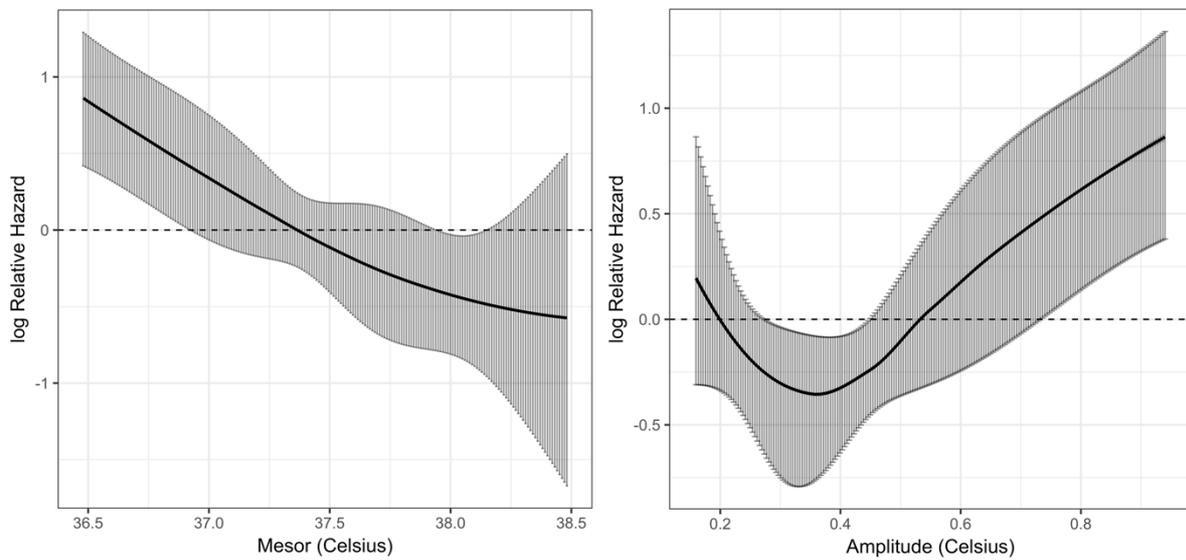
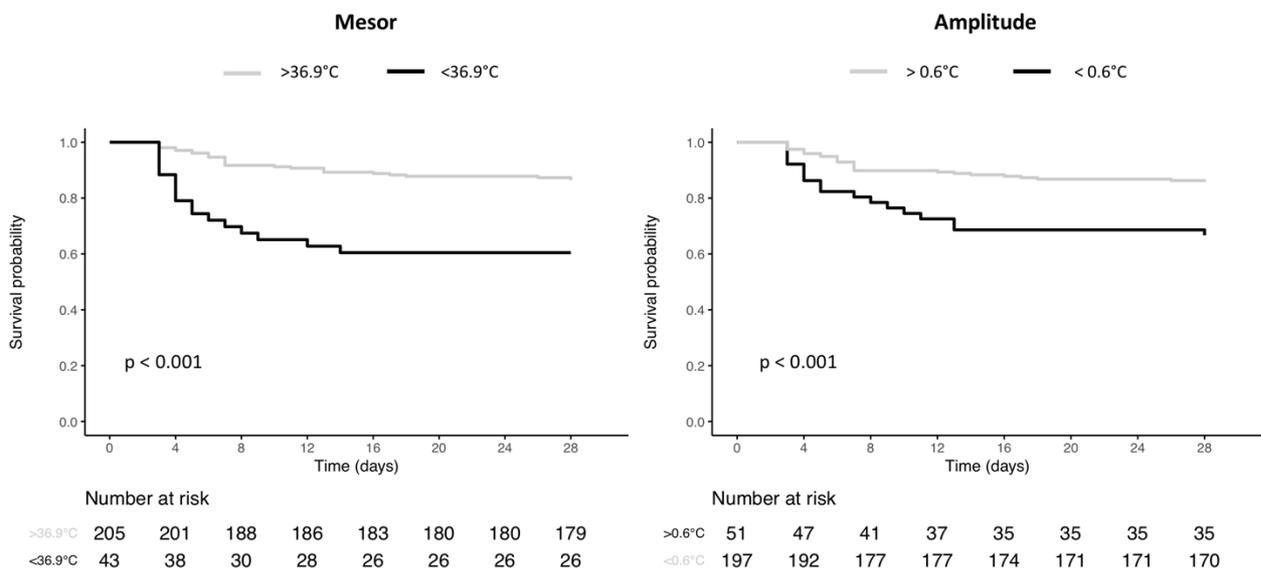


Figure 7. Courbes de survie (Kaplan Meier) en fonction du mesor et de l'amplitude du rythme de la température.



4. DISCUSSION

Cette étude avait pour objectif de mettre en évidence la perturbation du rythme circadien chez les patients ayant subi un traumatisme grave. Nous avons constaté que les profils de TCC étaient perturbés de manière précoce, dès les premiers jours d'hospitalisation, avec des modifications à la fois du mesor, de la période, et de l'amplitude. En réanimation, plusieurs études ont déjà mis en lumière l'intérêt de l'analyse continue de la température. Dans une cohorte de 61 patients hospitalisés en réanimation, les auteurs pouvaient prédire quels étaient les patients qui allaient développer un sepsis jusqu'à 72h avant le diagnostic d'infection nosocomiale, en comparant leurs profils de température à ceux des sujets témoins.²⁶ Par ailleurs, dans un groupe de 22 patients graves, Papaioannou et al.²⁷ avaient utilisé l'analyse de la variabilité de température pour distinguer les patients septiques des patients contractant un SIRS d'origine non infectieuse. Ces données illustrent l'intérêt de prendre en considération le rythme de la température plutôt que sa valeur à un instant donné.

Nous avons également constaté que des variables cliniques et thérapeutiques étaient associées à la variation du rythme de la température. Plusieurs associations ont déjà été montrées dans la littérature. L'IMC influence la température en période péri-opératoire²⁸ et en réanimation,²⁹ sa valeur étant plus élevée chez les patients en surpoids. Des niveaux de température plus faibles sont fréquemment retrouvés chez les patients graves ou ayant subi un traumatisme crânien.^{30,31} Chez le rat, la kétamine induit une hypothermie dose dépendante grâce à son effet anti-NMDA sur les cellules thermorégulatrices de l'hypothalamus.³² Ce mécanisme explique peut-être également l'association que nous retrouvons entre une diminution de l'amplitude du rythme et la perfusion de kétamine, le régulateur circadien étant alors perturbé. En revanche, nous n'avons trouvé aucune association entre les variables

cliniques et la période (allongée ou raccourcie) du rythme de la température. L'analyse de cette dernière est probablement plus complexe, puisqu'il était difficile de dire si certains patients conservaient réellement un rythme ou non. En effet, 92 patients (37%) avaient une période calculée de 48h, c'est à dire égale à la durée d'enregistrement de la température dans notre étude. Nous avons interprété ce résultat de deux manières : soit une absence de rythme, soit une période > 48h non détectable dans cette étude. Dans une cohorte de 28 patients sans traumatisme crânien, Gazendam et al.⁶ ont montré que les patients les plus graves avaient une acrophase décalée, avec un nadir de température trop tardif ou trop précoce par rapport à la normale, suggérant une modification de période chez les patients les plus sévères. Dans notre étude, nous retrouvons également ces décalages, puisque seulement 73 patients (29%) avaient un rythme considéré comme physiologique, d'une durée d'environ 24 heures. Cependant, aucun lien n'a pu être mis en évidence entre ces anomalies et la gravité des patients. Cette discordance peut s'expliquer par le fait que l'analyse des rythmes circadiens est complexe et non standardisée. En chronobiologie, plusieurs modèles ont été validés, allant de la simple observation visuelle à l'utilisation de fonctions mathématiques complexes.³³ Deux méthodes fiables ont été utilisées dans cette étude. Tout d'abord, la transformation de Fourier (aussi appelée analyse spectrale), selon laquelle toute série temporelle, quelle que soit sa forme ou sa régularité, peut être décrite par une série d'ondes sinusoïdales de différentes fréquences (Fourier 1822). Ainsi, l'analyse spectrale identifiait la période (ou harmonique) la plus probable de la courbe de température pour chaque patient. Nous avons ensuite utilisé l'analyse Cosinor, méthode de régression périodique la plus employée en rythmométrie descriptive. Elle est basée sur une approximation sinusoïdale d'une valeur périodique (utilisant la fonction Cosinus), et calcule les trois variables rapportées dans cette étude (mesor, amplitude, période). Il est difficile de comparer les résultats des études

s'intéressant aux rythmes circadiens en réanimation, puisque les méthodes d'analyse utilisées sont rarement équivalentes. En effet, Drewry et al.²⁶ demandaient un avis visuel à plusieurs médecins pour identifier les perturbations du rythme de la température ; Gazendam et al.⁶ utilisaient la fonction Cosinor, mais la période était fixée à 24h pour tous les patients ; Papaioannou et al.³⁴ analysait l'entropie approximative (ApEn) de la température pour prédire la mortalité des patients, dans les 24h suivant le diagnostic d'une infection nosocomiale. Ces disparités rendent l'analyse de la littérature difficile dans ce domaine, d'autant plus que le nombre d'études s'intéressant aux rythmes circadiens en réanimation reste limité.

Dans cette étude, l'âge plus avancé, l'apparition d'une HTIC, et l'augmentation d'amplitude de la TCC en phase précoce apparaissaient comme des facteurs de risque indépendants de mortalité. L'identification d'un seuil pour le mesor (36.9°C) et l'amplitude (0.6°C) semblaient déterminant pour prédire la mortalité à 28 jours. Plusieurs études ont déjà constaté que chez les patients traumatisés, l'âge avancé et la présence d'une HTIC augmentaient le risque de décès.^{35,36} L'hypothermie était également associée à la gravité et une mortalité plus importante chez les patients septiques³⁷ et traumatisés.³⁸ En ce qui concerne l'amplitude, une valeur élevée avait déjà été identifiée comme un facteur de risque de mortalité dans des cohortes de petits effectifs. Tweedie et al.⁴ avait montré que dans un groupe de 15 patients graves, avec un enregistrement de température > 1 semaine, l'amplitude de la température était > 0.15°C en moyenne chez les patients décédés. Dans une étude comprenant 86 patients neuro-lésés dont la température était enregistrée pendant 14 jours, les auteurs ont rapporté une amplitude de température significativement plus élevée de 0.1°C en moyenne chez les patients décédés.³⁹ A l'inverse, d'autres études retrouvaient que la diminution de l'amplitude moyennée sur toute la durée de séjour était associée à la

gravité des patients ainsi qu'à la mortalité.^{40,41} Ces données ne semblent pas pour autant contradictoires avec nos résultats. En effet, l'analyse logarithmique du risque de décès en fonction de l'amplitude (cf. Figure 6) montrait également une tendance vers la surmortalité lorsque sa valeur était diminuée. Par conséquent, nous pensons que l'interprétation du rythme de la TCC doit être faite en fonction de la période d'évolution de la pathologie. Comme l'ont suggéré Oldham et al.,⁴² il est possible que le profil du rythme reflète l'adaptation de l'organisme face à une ou plusieurs défaillances. Pendant la phase de compensation, la variation de la température est amplifiée, d'autant plus que le patient est grave. La diminution de l'amplitude serait en rapport avec une capacité d'adaptation insuffisante ou épuisée, conduisant elle aussi à une augmentation de mortalité.

Notre étude possède plusieurs points forts. En effet, les rythmes circadiens ont rarement été étudiés en réanimation malgré leur rôle capital en physiologie humaine.^{43,44} Notre protocole comprenait un effectif de patient important par rapport aux précédentes études analysant le rythme de la température, augmentant ainsi la puissance de nos résultats. La méthodologie utilisée (Transformation de Fourier et Cosinor) est validée et reproductible de manière informatisée. Les mesures de température étaient standardisées et recueillies sur un site central, ce point constituant la limite la plus fréquemment rencontrée dans les autres études. La surveillance de la température dans la vessie est une méthode bien étudiée et validée pour déterminer la TCC, avec une marge d'erreur minimale et une bonne corrélation avec la température corporelle centrale.⁴⁵ De plus, son monitoring est simple, peu coûteux et non invasif. Enfin, les enregistrements automatiques à la fréquence d'une valeur par minute ont abouti à une quantité de données très importante, critère déterminant pour la précision des analyses mathématiques.

Notre étude comportait certaines limites. Cette étude était rétrospective, ne permettant pas d'établir un lien de causalité entre les différents évènements observés. Seules les caractéristiques cliniques initiales majeures ont pu être relevées. Cependant, bien que plusieurs facteurs régulant les profils de TCC n'aient pas été rapportés, les plus importants étaient généralement absents de l'environnement en réanimation. La température ambiante variait peu en raison d'une régulation par thermostat. L'activité physique et les changements posturaux influencent la TCC,⁴⁶ mais l'impact de ces facteurs était très limité, puisque 74% des patients nécessitaient une ventilation artificielle, et étaient alités pendant la période d'étude. L'ingestion d'aliments affecte également la TCC,^{47,48} mais les patients étant nourris par sonde nasogastrique de manière continue (jour et nuit), cet effet devait être minime. Enfin, l'exposition à la lumière n'était pas relevée, mais celle-ci était contrôlée par un protocole veillant à la qualité du sommeil des patients (lumière du jour la journée et obscurité la nuit). Au niveau des mesures, il pouvait exister des déconnexions accidentelles du circuit d'enregistrement de la température, mais leurs conséquences étaient limitées par la non inclusion des patients ayant un manque de données excédant 6h. Par ailleurs, certains traitements non pris en compte ont pu avoir un impact sur la variation de température. C'est notamment le cas du remplissage vasculaire, qui n'a pas été relevé. Cependant, le paracétamol et la transfusion n'ayant pas d'effet sur le rythme dans notre analyse, il est peu probable que le remplissage vasculaire ait eu un impact majeur.

Des études prospectives et contrôlées seront nécessaires afin de déterminer si les perturbations précoces des rythmes circadiens sont une cause de surmortalité de manière indépendante, ou bien un mécanisme d'adaptation physiologique témoignant de la gravité des patients. Dans tous les cas, les autres fonctions vitales soumises à une variation

circadienne telles que la fréquence cardiaque, la tension artérielle, ou la sécrétion de mélatonine, pourraient être évaluées en réanimation afin de mieux comprendre la physiopathologie et l'effet de leurs perturbations. Actuellement, ces anomalies restent malheureusement sous estimées par les cliniciens alors que leur considération aurait probablement un effet bénéfique sur la prise en charge des patients graves.

5. CONCLUSION

Le rythme circadien physiologique de la température est perturbé de manière précoce après un traumatisme grave. Ces altérations seraient liées à la gravité des patients, mais également à l'utilisation de certaines thérapeutiques en réanimation. Une valeur de mesor inférieure à la normale et une amplitude de température élevée pourraient être des facteurs de risque indépendant de la mortalité. Bien que tous les facteurs liés aux anomalies circadiennes n'aient pas été élucidés dans cette étude, il semblerait que le pronostic des patients soit lié au fonctionnement de l'horloge biologique. D'autres études seront nécessaires pour déterminer les mécanismes et le rôle pathologique de ces perturbations. Dans le futur, le monitoring continu du rythme de la température corporelle pourrait constituer un nouvel outil, et ses anomalies de variation devenir de nouvelles cibles thérapeutiques.

6. REFERENCES

1. Fröhlich, M. *et al.* Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: An analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. *J. Trauma Acute Care Surg.* **76**, 921–928 (2014).
2. Hietbrink, F., Koenderman, L., Rijkers, G. & Leenen, L. Trauma: the role of the innate immune system. *World J. Emerg. Surg. WJES* **1**, 15 (2006).
3. Dewar, D., Moore, F. A., Moore, E. E. & Balogh, Z. Postinjury multiple organ failure. *Injury* **40**, 912–918 (2009).
4. Tweedie, I. E. *et al.* Retrospective study of temperature rhythms of intensive care patients. *Crit. Care Med.* **17**, 1159–1165 (1989).
5. Paul, T. & Lemmer, B. Disturbance of Circadian Rhythms in Analgosedated Intensive Care Unit Patients with and without Craniocerebral Injury. *Chronobiol. Int.* **24**, 45–61 (2007).
6. Gazendam, J. A. C. *et al.* Altered Circadian Rhythmicity in Patients in the ICU. *Chest* **144**, 483–489 (2013).
7. Mohawk, J. A., Green, C. B. & Takahashi, J. S. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* **35**, 445–462 (2012).
8. Takahashi, J. S., Hong, H.-K., Ko, C. H. & McDearmon, E. L. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. *Nat. Rev. Genet.* **9**, 764–775 (2008).
9. Bray, M. S. *et al.* Disruption of the circadian clock within the cardiomyocyte influences myocardial contractile function, metabolism, and gene expression. *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.* **294**, H1036–H1047 (2008).
10. Peek, C. B. *et al.* Circadian Clock NAD⁺ Cycle Drives Mitochondrial Oxidative Metabolism in Mice. *Science* **342**, 1243417–1243417 (2013).
11. Hastings, M., O’Neill, J. S. & Maywood, E. S. Circadian clocks: regulators of endocrine and metabolic rhythms. *J. Endocrinol.* **195**, 187–198 (2007).
12. Chan, M.-C. *et al.* Circadian rhythms: From basic mechanisms to the intensive care unit*. *Crit. Care Med.* **40**, 246–253 (2012).
13. Eckel-Mahan, K. & Sassone-Corsi, P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol. Rev.* **93**, 107–135 (2013).
14. Esquifino, A. I., Cano, P., Jiménez-Ortega, V., Fernández-Mateos, P. & Cardinali, D. P.

Neuroendocrine-immune correlates of circadian physiology: studies in experimental models of arthritis, ethanol feeding, aging, social isolation, and calorie restriction. *Endocrine* **32**, 1–19 (2007).

15. Thaiss, C. A. *et al.* Microbiota Diurnal Rhythmicity Programs Host Transcriptome Oscillations. *Cell* **167**, 1495–1510.e12 (2016).
16. Nierman, D. M. Core temperature measurement in the intensive care unit. *Crit. Care Med.* **19**, 818–823 (1991).
17. Duffy, J. F. & Dijk, D.-J. Getting through to circadian oscillators: why use constant routines? *J. Biol. Rhythms* **17**, 4–13 (2002).
18. Klerman, E. B., Gershengorn, H. B., Duffy, J. F. & Kronauer, R. E. Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *J. Biol. Rhythms* **17**, 181–193 (2002).
19. Mundigler, G. *et al.* Impaired circadian rhythm of melatonin secretion in sedated critically ill patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.* **30**, 536–540 (2002).
20. Gehlbach, B. K. *et al.* Temporal Disorganization of Circadian Rhythmicity and Sleep-Wake Regulation in Mechanically Ventilated Patients Receiving Continuous Intravenous Sedation. *Sleep* **35**, 1105–1114 (2012).
21. Mackowiak, P. A. Concepts of fever. *Arch. Intern. Med.* **158**, 1870–1881 (1998).
22. Refinetti, R. *Circadian physiology.* (2016).
23. Billings, M. E. & Watson, N. F. Circadian Dysrhythmias in the Intensive Care Unit. *Crit. Care Clin.* **31**, 393–402 (2015).
24. Brainard, J. *et al.* Circadian rhythms in anesthesia and critical care medicine: potential importance of circadian disruptions. *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **19**, 49–60 (2015).
25. Coiffard, B. *et al.* Circadian Rhythm Disruption and Sepsis in Severe Trauma Patients. *Shock Augusta Ga* (2018). doi:10.1097/SHK.0000000000001241
26. Anne M Drewry^{1*}, Brian M Fuller², Thomas C Bailey³ and Richard S Hotchkiss⁴. Body temperature patterns as a predictor of hospital-acquired sepsis in afebrile adult intensive care unit patients: a case-control study. (2013).
27. Papaioannou, V. E., Chouvarda, I. G., Maglaveras, N. K. & Pneumatikos, I. A. Temperature variability analysis using wavelets and multiscale entropy in patients with systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit. Care Lond. Engl.* **16**, R51 (2012).
28. Kleimeyer, J. P. *et al.* Incidence and Risk Factors for Postoperative Hypothermia After

Orthopaedic Surgery: *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* 1 (2018). doi:10.5435/JAAOS-D-16-00742

29. Kongsayreepong, S. *et al.* Predictor of core hypothermia and the surgical intensive care unit. *Anesth. Analg.* **96**, 826–833, table of contents (2003).
30. Shafi, S., Elliott, A. C. & Gentilello, L. Is hypothermia simply a marker of shock and injury severity or an independent risk factor for mortality in trauma patients? Analysis of a large national trauma registry. *J. Trauma* **59**, 1081–1085 (2005).
31. Rincon, F., Hunter, K., Schorr, C., Dellinger, R. P. & Zanotti-Cavazzoni, S. The epidemiology of spontaneous fever and hypothermia on admission of brain injury patients to intensive care units: a multicenter cohort study: Clinical article. *J. Neurosurg.* **121**, 950–960 (2014).
32. Vučković, S. M. *et al.* Synergistic interaction between ketamine and magnesium in lowering body temperature in rats. *Physiol. Behav.* **127**, 45–53 (2014).
33. Refinetti, R., Cornélissen, G. & Halberg, F. Procedures for numerical analysis of circadian rhythms. *Biol. Rhythm Res.* **38**, 275–325 (2007).
34. Papaioannou, V. E., Chouvarda, I. G., Maglaveras, N. K., Baltopoulos, G. I. & Pneumatikos, I. A. Temperature multiscale entropy analysis: a promising marker for early prediction of mortality in septic patients. *Physiol. Meas.* **34**, 1449–1466 (2013).
35. Kuhne, C. A., Ruchholtz, S., Kaiser, G. M., Nast-Kolb, D. & Working Group on Multiple Trauma of the German Society of Trauma. Mortality in severely injured elderly trauma patients--when does age become a risk factor? *World J. Surg.* **29**, 1476–1482 (2005).
36. Balestreri, M. *et al.* Impact of intracranial pressure and cerebral perfusion pressure on severe disability and mortality after head injury. *Neurocrit. Care* **4**, 8–13 (2006).
37. Peres Bota, D., Lopes Ferreira, F., Mélot, C. & Vincent, J. L. Body temperature alterations in the critically ill. *Intensive Care Med.* **30**, 811–816 (2004).
38. Saxena, M. *et al.* Early temperature and mortality in critically ill patients with acute neurological diseases: trauma and stroke differ from infection. *Intensive Care Med.* **41**, 823–832 (2015).
39. Kirkness, C. J., Burr, R. L., Thompson, H. J. & Mitchell, P. H. Temperature rhythm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit. Care* **8**, 380–390 (2008).
40. Varela, M. *et al.* Clinical implications of temperature curve complexity in critically ill patients: *Crit. Care Med.* **33**, 2764–2771 (2005).
41. Varela, M. *et al.* Temperature curve complexity predicts survival in critically ill patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **174**, 290–298 (2006).

42. Oldham, M. A., Lee, H. B. & Desan, P. H. Circadian Rhythm Disruption in the Critically Ill: An Opportunity for Improving Outcomes*. *Crit. Care Med.* **44**, 207–217 (2016).
43. Korompeli, A. *et al.* Circadian disruption of ICU patients: A review of pathways, expression, and interventions. *J. Crit. Care* **38**, 269–277 (2017).
44. McKenna, H. T., Reiss, I. K. & Martin, D. S. The significance of circadian rhythms and dysrhythmias in critical illness. *J. Intensive Care Soc.* **18**, 121–129 (2017).
45. Lefrant, J.-Y. *et al.* Temperature measurement in intensive care patients: comparison of urinary bladder, oesophageal, rectal, axillary, and inguinal methods versus pulmonary artery core method. *Intensive Care Med.* **29**, 414–418 (2003).
46. Weinert, D. & Waterhouse, J. The circadian rhythm of core temperature: Effects of physical activity and aging. *Physiol. Behav.* **90**, 246–256 (2007).
47. Mendoza, J. Circadian clocks: setting time by food. *J. Neuroendocrinol.* **19**, 127–137 (2007).
48. Schibler, U., Ripperger, J. & Brown, S. A. Peripheral circadian oscillators in mammals: time and food. *J. Biol. Rhythms* **18**, 250–260 (2003).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : Les rythmes circadiens sont peu étudiés en réanimation bien que leurs rôles soient indispensables en physiologie humaine. Notre objectif était d'identifier les facteurs responsables de la perturbation du rythme circadien de la température chez les patients traumatisés graves, et de déterminer si ces altérations avaient un impact sur la mortalité.

Méthodes : Dans cette étude de cohorte rétrospective et observationnelle, tous les patients traumatisés graves hospitalisés en réanimation polyvalente de Novembre 2013 à Février 2018 ont été évalués. Les courbes de température pour chaque patient étaient analysées entre la 24^e et 72^e heure d'hospitalisation. La variation circadienne de la température était définie par trois paramètres : le mesor, l'amplitude, et la période. Un modèle de régression logistique multivariée a été utilisé pour déterminer les variables cliniques influençant ces trois paramètres. Une analyse de survie a ensuite établi une association entre les perturbations du rythme de la température et la mortalité à 28 jours.

Résultats : Au total, 1581 patients ont été évalués ; 248 patients avaient les critères d'inclusion. La mortalité à J28 était de 18.1% (N=45). 175 (71%) patients avaient une période différente de 24h. La valeur du mesor (°C) était associée à la présence d'un traumatisme crânien ($\beta = -0.268$; $p < 0.001$), au score de gravité IGSII ($\beta = -0.005$; $p = 0.01$), à la ventilation artificielle ($\beta = 0.336$; $p = 0.001$), à la perfusion de curare ($\beta = -0.400$; $p < 0.001$) et de kétamine ($\beta = -0.415$; $p = 0.003$). L'amplitude (°C) était associée au score IGSII ($\beta = 0.002$; $p = 0.03$), à la perfusion de benzodiazépines ($\beta = 0.089$; $p = 0.003$), de kétamine ($\beta = 0.224$; $p < 0.001$). Aucune association significative n'a été trouvée entre la période du rythme et une variable clinique. L'âge, l'HTIC, et l'amplitude du rythme de la TCC étaient identifiés comme des facteurs de risque indépendants de mortalité, avec respectivement un HR [95% CI] = 1.06 [1.04-1.08] ($p < 0.001$), HR [95% CI] = 5.38 [2.77-10.44] ($p < 0.001$), et HR [95% CI] = 3.15 [1.11-8.97] ($p < 0.03$). L'analyse de survie retrouvait une augmentation de mortalité à 28 jours statistiquement significative parmi les patients ayant un mesor inférieur à 36.9°C ($p < 0.001$). Cette surmortalité était également retrouvée chez les patients présentant une amplitude de température supérieure à 0.6°C ($p < 0.001$).

Conclusion : La perturbation des rythmes circadiens chez les patients ayant subi un traumatisme grave est précoce et liée à plusieurs facteurs, en particulier la gravité initiale. Ces anomalies de régulation de la température semblent liées à la mortalité. D'autres études seront nécessaires pour démontrer un lien de causalité et envisager un éventuel traitement.

Mots clés : rythme circadien ; température corporelle ; traumatisme grave ; analyse cosinor ; amplitude ; mesor.