

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

ANNÉE : 2021

N° : 319

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

Diplôme d'État
D.E.S d'Anesthésie-Réanimation

PAR

HERICHER Florent
Né le 10 avril 1991 à Melun

Utilisation de la dornase alfa dans la prévention du syndrome de détresse
respiratoire aiguë chez le traumatisé sévère,
analyse préliminaire de l'étude Traumadornase

Président de thèse : Professeur Eric Noll
Directeur de thèse : Professeur Julien Pottecher

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET
SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2021
Année universitaire 2021-2022



- Président de l'Université
 - Doyen de la Faculté
 - Assesseur du Doyen
 - Doyens honoraires : (1976-1983)
 - (1983-1989)
 - (1989-1994)
 - (1994-2001)
 - (2001-2011)
 - Chargé de mission auprès du Doyen
 - Responsable Administratif
- M. DENEKEN Michel
M. SIBILIA Jean
M. DERUELLE Philippe
M. DORNER Marc
M. MANTZ Jean-Marie
M. VINCENDON Guy
M. GERLINGER Pierre
M. LODES Bertrand
M. VICENTE Gilbert
M. STEGMANN Geoffroy



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

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

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

BAHRAM Selamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Héloïse Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina M0003 / P0219	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
ARNAUD Laurent P0186	NRP0 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Selamak P0005	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas P0007	NRP0 CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Remy P0008	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie Interventionnelle / Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECKMEUR François P0009	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	RP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-Imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RP0 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP0 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / P0215	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CACTELAIN Vincent P0027	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepeyre	43.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0113 / P0172	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0038	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepeyre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	43.01 Anesthésiologie-Réanimation, Médecine d'urgence (option Anesthésiologie- Réanimation - Type clinique)
COLLINGUES Nicolas M0116 / P0020	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard P0045	NRP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZÉ Jérôme P0057	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôp. de Hautepeyre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	RP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepeyre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale; option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepeyre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0168	NRP0 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme EVTZ-WERLE Natasha P0059	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepeyre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Dylle P0179	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. Hautepeyre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUG et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luo-Matthieu P0208	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et Imagerie médicale
GANGI Ashin P0062	RP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventiomelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien P0221	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A Interventiomelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP0 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP0 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepeyre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHT Bernard P0066	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Éric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepeyre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHÉ Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANDMANN Yves P0072	RP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0029	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Médecine intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepeyre	43.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
IDNER-HOROBETI Marie-Eve P0199	RP0 CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Readaptation
JAILHAC Benoit P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUG et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme JEANDIVIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JEDEL-MOREL Laurence P0201	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENSACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Génétique - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : génétique et biologie du vieillissement

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme KESSLER Laurence P0064	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Serv. d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd.BIHC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESLER Roman P0088	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0067	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M036 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroprodo Ostéoarticulaire - Pédiatre / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0173	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RP0 NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LADREL Vincent P0052	RP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et Interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LESSINGER Jean-Marie P01	RP0 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie Et de Biologie moléculaire / Haute-pierre	62.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillofaciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0054	RP0 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôp. de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP0 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (Option : Cancérologie)
MARK Manuel P0098	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IG6MC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Camille P0101	NRP0 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion (Option Hématologie Biologique)
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier P0222	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel P0104	RP0 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain M0033 / P0223	NRP0 NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Expériences fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas P0105	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôp. Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Fehat P0106	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONAGSIER Laurent P0107	NRP0 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP0 NCS	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izide Jacques P0112	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (Option Radiothérapie biologique)
NOLL Eric M0111 / P0218	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; Médecine d'urgence (Option : Médecine d'urgence)

NOM et Prénoms	CS*	Service Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme PERRETTA Sílvana P0117	NRP0 NCS	• Pôle Hépatéo-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDg	• ICANG - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0295	NRP0 NCS	• ICANG - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP0 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale/Haute-pierre	45.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP	44.54 Nutrition
PROUST François P0182	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAÛL Jean-Sébastien P0125	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	45.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. d'Hépatéo-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoit M0011 / P0324	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULLEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline P0225	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.54 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis P0144	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 Pédo-psychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0157	NRP0 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatéo-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VELLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie I - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option Clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDALREY Pierre P0158	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphanie P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Génétique - Serv. de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôp.Robertsau	51.01 Option : Génétique et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine interne

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
WOLFF Philippe P0207	NRP0 NCS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU 	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0021	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre 	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie
 * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Csp : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
 CU : Chef d'unité fonctionnelle
 P0 : Pôle RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)
 Cons. : Consultant hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chef de service) Dir : Directeur
 (1) En nombre universitaire jusqu'au 31.08.2018
 (3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable → 31.08.2017
 (5) En nombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) → 31.08.2017
 (6) En nombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) → 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRP0 CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Soins palliatifs médicaux - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC 	48.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Hépato-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC 	52.01 Gastro-Entérologie
MIYAZAKI Toni		<ul style="list-style-type: none"> - Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC 	
SALVAT Eric	CS	<ul style="list-style-type: none"> - Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP 	

B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)				
MO342	NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
	AGIN Amaud MO091		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
	Mme ANTONI Delphine MO126		• Pôle d'imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
	Mme AYMÉ-DIETRICH Estelle MO117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
	Mme BIANCALANA Valérie MO098		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	BLONDET Cécile MO097		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
	BOUSIGES Olivier MO092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme BRU Valérie MO045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	Mme BUND Caroline MO125		• Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CARAPITO Raphaël MO113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
	CAZZATO Roberto MO118		• Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A Interventive / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
	Mme CEBULA Héléne MO124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
	CERAILINE Jocelyn MO112		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
	CHERRIER Thomas MO136		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
	CHOQUET Philippe MO014		• Pôle d'imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	CLERE-JEHL Raphaël MO137		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antidépresse - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Réanimation
	Mme CORDEANU Elena Mihaela MO138		• Pôle d'activités médico-chirurgicales Cardio-vasculaire - Serv. des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.54 Option : Médecine vasculaire
	DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim MO017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	DELHORME Jean-Baptiste MO130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
	DEVYS Didier MO015		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme DINKELACHER Vera MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
	DOLLE Pascal MO021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme ENACHE Irina MO034		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
	Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey MO034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
	FELTEN Renaud MO135		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AXS / Hôpital de Haute-pierre	49.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Anesthésiologie
	FLISETTI Denis MO025	CG	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et - Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
	FOUCHER Jack MO027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
	GANTNER Pierre MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique Immunologie (option clinique)
	GIES Vincent MO140		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
	GUERIN Eric MO032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
	GUFFROY Aurélien MO125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
	Mme HARGAN-RASTEI Laura MO119		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	HUBELE Fabrice MO033		• Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
	KASTNER Philippe MO039		• Pôle de Biologie - Département Génétique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
	Mme KEMMEL Véronique MO036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	KOCH Guillaume MO126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
	Mme KRASNY-PACINI Agata MO134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
	Mme LAMOUR Valérie MO040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
	Mme LANNES Béatrice MO041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
	LAVALUX Thomas MO042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire

NOM et Prénom	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LENORMAND Cedric MD103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LHERMITTE Benoit MD118		• Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe MD048		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie • Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent MD047		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER MD049	CO	• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean MD050		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina MD127		• Pôle de Biologie • Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOUJRY Nathalie MD011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail • Serv. de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail/HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREACH Erwan MD052		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander MD053		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie MD054		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise MD136		• Pôle de Biologie • Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles MD057		• Pôle de Biologie • Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana MD058		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie MD056		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC • Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne MD141		• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (st. A2) MD062		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisées / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine MD121		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth MD106		• Pôle Tête et Cou • Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina MD096		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDCKER Sophie MD122		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
SCHRAMM Frédéric MD059		• Pôle de Biologie • Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane MD123		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle MD059		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) • Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emile MD140		• Pôle de Biologie • Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie-virologie (biologique)
TALHA Samy MD070		• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle MD036		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie • Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marus MD071		• Pôle de Biologie • Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent MD074		• Pôle de Biologie • Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie MD126		• Pôle de Biologie • Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie-Virologie ; hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
Mme VILLARD Odile MD076		• Pôle de Biologie • Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle MD010		• Charge de mission - Administration générale • Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI MD116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie • Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey MD077		• Pôle de Pathologie thoracique • Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian Poiret

Département d'histoire de la Médecine / Faculté de Médecine

72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIG / Faculté de Médecine	69	Neurosciences
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme OCARFONE Marianna MO82	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72	Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

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

Pr Ass. GRIEJ Jean-Luc	MO84	Médecine générale (01.09.2017)
Pr. GROB-BERTHOJ Anne	MO105	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Pr GUILLOU Philippe	MO88	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	MO90	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr ROUGERIE Fabien	MO87	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

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

Dre CHAMBE Juliette	MO108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

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

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	MO85	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	MO86	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENSOUR Marie-Noëlle	MO87	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	MO88	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	MO89	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	+ Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hauteplaine
Dr DE MARCHI Martin	+ Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / IGANG
Mme Dre GERARD Bénédicte	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	+ Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Œtérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	+ Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Ludie	+ Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	+ Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	+ Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NIGAND Gabriel	+ Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	+ Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	+ Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	+ Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	+ Pôle Locomoteur - Service de Chirurgie Œptique / Hôpital de Hauteplaine
Mme Dre RONGIERES Catherine	+ Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	+ Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hauteplaine
Mme Dre WEISS Anne	+ Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)
DUFOUR Patrick (Carcérologie clinique)
NIGAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatre)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
- o pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)
DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
HERBRECHT Raoul (Hématologie)
STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 (RCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

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

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
SABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie-obstétrique) / 01.09.21	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BARRETS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marie (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONGDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Généraliste) / 01.09.16	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BUCKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Généraliste) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.16	MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.16	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	PAGQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PATRIO Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CONRALIX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	RINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	ROTTSCHECH Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DIETMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-hépatologie) / 01.09.19	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	GANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
EIDENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FABRE Michel (Cytologie et Histologie) / 01.09.02	SALVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.09.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique) / 01.09.21	DICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.16	STOLL Claude (Généraliste) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernst (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03
IMBC Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACOMIN Didier (Urologie) / 09.05.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.06
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VALTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WATTIEZ Arnaud (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.21
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WEITZENBELLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KREMER Michel / 01.09.98	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.05	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZMANN Francis (Généraliste) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.16 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.56.07.09

- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.68

- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00

- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11

- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cronach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Ostéopédique : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graf. et Staden Cedex - Tél. : 03.69.55.20.00

E.F.S. - Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strause" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

ILRC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

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

Monsieur Olivier D'IVE, Conservateur

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

SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers
condisciples, je promets et je jure
au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de
la probité dans l'exercice de
la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et
n'exigerai jamais un salaire au-dessus
de mon travail.
Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui
s'y passe.
Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas à
corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.
Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à
leurs enfants l'instruction
que j'ai reçue de leurs pères.
Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à
mes promesses. Que je
sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y
manque.*

REMERCIEMENTS

A monsieur le Professeur Julien POTTECHER, merci de m'avoir accompagné dans ce travail. Merci pour ta disponibilité, tes relectures à des heures improbables, d'avoir toujours la porte ouverte et d'instaurer un esprit de camaraderie dans le service.

A monsieur le Professeur Éric NOLL, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ton calme en toute situation, ton enseignement, et d'avoir toujours su retrouver mon aiguille d'ALR quand je perdais espoir.

A Monsieur le Professeur Philippe ADAM, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre expertise en traumatologie et votre enseignement.

A Monsieur le Docteur Jérôme ZELLER, merci de m'avoir fait redécouvrir la médecine préhospitalière, merci pour ta sympathie et les situations improbables en VLM ou en régulation.

A ma mère, merci pour ton amour inconditionnel, les valeurs que tu m'as transmises, tous les bons petits plats du week-end pendant l'externat, merci pour ton soutien infaillible depuis la P1.

A mon père, merci pour ton soutien depuis toujours, ton amour, ta patience. Merci de savoir si bien bricoler et de m'aider à construire mon chez moi.

A mon frère Antoine, ma belle-sœur Chloé, leurs enfants Maddy et Liam, ma tante Christine et son mari Jannick, merci pour tous ces moments de bonheur et de joie en famille.

A toute l'équipe du Smur Pitié, à Céline pour ton instinct maternel et ton accueil sur ton île, à Mathieu et Thomas pour la chaleur de cet accent toulousain, merci à Marie-Laurence, Peco, Nicolas, Céline, PC pour vos enseignements et m'avoir poussé vers la filière d'anesthésie réanimation. A Kévin, Vaness, Jerem, JP, Nicolas, Sandrine, Antho, Marie, Damien, Stef, Christophe, Violaine, merci pour votre gentillesse, cet esprit de famille et toutes les parties de babyfoot de jour comme de nuit. A Alex, mon binôme dans cette aventure, à Anne-Laure pour ce dernier dimanche mémorable.

Au Docteur Loriaut, pour la minimale allemande à 8h du matin pendant les arthroscopies d'épaule les pieds dans l'eau.

A toute l'équipe d'anesthésie de Mulhouse, en particulier au Dr Salb pour mes premiers pas en anesthésie pédiatrique, une vraie maman poule, aux Drs Malassine, Wasilewski, Saumier, Godde, Strasbach, DLC, Keyser merci pour votre sympathie au quotidien et de m'avoir faire découvrir cette spécialité. Merci au Dr Tschiember pour ce semestre à la maternité. Merci à tous les IADES, Loïc, Julien, Elise, Elodie, Cédric, Hélène, Mélanie, Nathalie et tous les autres, merci aux IDE de SSPI. Merci à Manu et Deb, les meilleures secrétaires d'Alsace.

Merci aux équipes du T2, de l'IHU, du CECA et de CHIR-B. Merci au Dr Zappaterra, la force tranquille, au Dr Marcantoni pour ton énergie, au Dr Pons pour la touche parisienne.

Aux équipes médicales et paramédicales de réanimation polyvalente. Merci au Pr Collange et au Pr Mertes pour le partage de leurs connaissances.

Merci au Pr Scheiner, pour mon semestre en réanimation médicale malgré mon assiduité catastrophique.

Merci à toute l'équipe d'anesthésie orthopédique, aux infirmières d'orthopédie que ce soit en tant que médecin ou patient.

Aux infirmières et aide-soignants de l'USC, pour votre force d'adaptation durant le covid, pour le plaisir de travailler avec vous. A Emilie, la cadre qu'on aimerait avoir dans chaque service.

A Laurent et Magali pour les cafés et papotages après minuit.

A toute l'équipe de réanimation chirurgicale de Hautepierre, aux Drs Planquart, Arfeuille et Le Sueur, merci pour tous les cafés dans votre bureau (et votre enseignement).

Merci au Pr Raux pour son accueil à la Pitié pour mon retour aux sources, aux Drs Dolla, Quemeneur, James, Roche, Almayrac, Sanson, Savary, merci au Docteur Clovet pour les pauses clopes/aération entre deux polytraumatisés. Merci au Pr Constantin pour son expertise et sa pique de rappel pour la ventilation du SDRA Covid.

Aux médecins, infirmiers, ambulanciers, ARM du SAMU 67, merci de m'avoir accueilli dans votre équipe. A Jules et Chang, merci de m'avoir pris sous votre aile.

Aux docteurs Venot, Launoy, Mahoudeau pour leur enseignement de jour, ou de nuit au cours d'une transplantation hépatique. Merci à Papa Lebas pour cet esprit posé et cette dextérité pour poser les KT comme personne.

Aux médecins croisés en garde et en dehors, aux Drs Koessler, Barthel, Thuet, Perrin.

Merci à Mélanie, Claudia, Julien, Amaury, Stéphanie, Moundji, Candice, Sophie et tous les IADES pour cette atmosphère de travail.

A tous mes amis chirurgiens, Charline, Eloi, Charles, Nicolas, Jonathan, Maxime, Arthur, Guillaume, Marie-Cécile, Alice, Charlotte, Cyril, César, pour tous les moments au bloc et surtout en dehors.

A mes amis au cours de l'externat, Cécile pour ta joie de vivre, ta passion de l'aventure et ton envie d'explorer le monde, à Zamp, petit ours et cliché chirurgical, Gabenesch pour les soirées, les voyages au bout du monde, Thomas pour ta cuisine de chef, Cécile la meuf du 77, Thibault, Jean, Schmand, Arielle et tous les autres.

A Céline, pour les goûters à Mulhouse, à Charlotte pour avoir fait cramer le goûter dans mon four, je suis ravi d'avoir vu progresser tes talents culinaires au cours de l'internat.

Au Dr Benoit Schenck, merci de m'avoir réparé.

Au Dr Lucas Dreyfuss, merci pour tes idées et ton aide pour le mémoire, merci ces deux rachis aux petits oignons et de m'avoir fait taire à coup de midazolam.

Au Dr Louis Profumo, pour ton enseignement puis ton amitié, merci pour les sessions geek et gaming pendant mon handicap. A Mathilde Profumo, la meilleure baby-sitter que j'ai connu, merci pour les petits plats du réconfort et ta bonne humeur.

A Romaric Schmitter, merci pour ton aide, tes massages, ta motivation au quotidien, de m'avoir fait découvrir le trampoline et la presse, de m'avoir refait marcher, d'être à la fois le kiné, le psy, l'ami et le sorcier vaudou.

A Camille et Thomas, pour votre joie, vos blagues et vos sourires pendant que je souffrais sous les ventouses.

Merci à Alix, Michael, Farid, Nicolas et Timothée, on ne souhaite pas le malheur des gens mais juste d'être là quand ça leur arrive.

A Nicolas pour la grimpe et les burgers. A Jerem et Simon toujours prêts pour une terrasse. A Jonh pour les soirées au Fat.

Merci à Samuel, pour ton entrée remarquable au bloc opératoire.

A tous mes amis strasbourgeois, Guillemette, Nils, Hadrien, Hélène, Nicolas, Joanne, Justine, Julie, Adeline, Marie, au bonheur de vous connaître.

Merci à Paul, Gigi, Jeff et Duplus pour ce semestre en réa, les fous rires, l'ambiance du bureau, et le compte ambassadeur chez nespresso.

A David et Baptiste pour l'aventure qui nous attend.

Au double docteur Vouyovitch, pour nos semestres ensemble et ton amitié.

A Chris, pour nos rires et nos désaccords, j'ai hâte de travailler avec toi.

A tous les co-internes d'anesthésie réanimation, Léopold, Richert, Matteo, Anne-Sophie, Coralie, Ludo, Charlotte, Martin, Pierre, merci à Stadler pour ta passion pour les nuits à l'hôpital, merci à Ugo et Thibault pour les sessions grimpes, merci à Bastien pour m'avoir fait un compliment.

Merci à Cédric, pour ta gentillesse sous cette montagne. A Gauthier, pour ton énergie sans limite, ta sympathie, ta bonne humeur, les frayeurs à l'escalade et les sorties vélo.

A Ferdi et Kathrin pour toutes les soirées plus folles les unes que les autres, merci à Tim, Ben, Domi, Stella, Julia et toute la team de Buchenberg.

A Clarence, la Doudouille, merci pour ta bonne humeur, ta cuisine, les pancakes du dimanche matin, ton rire aux blagues les plus nulles, ta joie de vivre et de faire la fête, les bières et les séries télés, merci pour tout.

Aux colocs parisiens, pour tous les bons moments passés tous les 6. Merci à David, un vrai frère, pour ton amitié depuis les bancs de la P1, merci aux sœurs, à Maëlys pour nos stages ensemble, notre amour commun du bloc opératoire même s'il n'est pas du même côté du champ opératoire, à Clémence pour ta force de caractère et nos commandes de 10kg de bonbons, à Manu, ta philosophie de vivre, tes craquages sur les commandes en ligne, à Tiffany, l'ouragan marseillais, nos engueulades, nos sessions shopping.

A Monatte, co-interne de la première heure, co-interne de ce dernier semestre, une amitié qui m'a coûté une jambe, merci pour ton support, ta connaissance de mes habitudes alimentaires, tes tips de maîtrise de mise en page Word, la boucle est bouclée.

Table des matières

SERMENT D'HIPPOCRATE	12
REMERCIEMENTS.....	13
LISTE DES FIGURES	18
LISTE DES TABLEAUX.....	19
LISTE DES ABREVIATIONS	20
I – INTRODUCTION	21
II - RAPPELS.....	23
1- Traumatisé sévère.....	23
1.1-Définition.....	23
1.2-Mortalité.....	24
2- Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA)	25
2.1-Définition.....	25
2.2-Incidence en traumatologie	25
2.3-Prise en charge	26
2.3.1-Ventilation mécanique protectrice.....	26
2.3.2-Pression expiratoire positive élevée	26
2.3.3-Décubitus ventral.....	27
2.3.4-Manœuvres de recrutement alvéolaire.....	27
2.3.5-ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO).....	27
2.4-SDRA du patient traumatisé sévère	27
3-Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs).....	28
3.1-Nature des DAMPs.....	28
3.2-Conséquences.....	28
3.3-DAMPs et SDRA.....	29
4-Rationnel de l'étude	30
4.1- Dégradation des DAMPs et des NETs.....	30
4.2-Dornase alfa.....	31
III-MATERIEL ET METHODE	32
1-Type d'étude.....	32
2-Objectif principal.....	32
3-Objectifs secondaires.....	33
4- Objectifs des études biologiques.....	33
5-Population étudiée.....	34

5.1-Critères d'inclusion	34
5.2-Critères de non-inclusion.....	34
6-Critère de jugement principal	35
7-Critères de jugement secondaires.....	35
8-Nombre de sujets nécessaires.....	36
9- Réalisation pratique du protocole.....	37
9.1-Visite d'inclusion	37
9.1.1-Randomisation.....	37
9.1.2-Prélèvement sanguin.....	38
9.1.3-Administration du traitement de l'étude.....	38
9.1.3.1-Mise en insu.....	38
9.1.3.2-Mode d'administration.....	39
9.1.4-Tolérance du traitement.....	39
9.2-Visites de suivi de J1 à J7	40
9.2.1-Administration du traitement à J1.....	40
9.2.2-Surveillance quotidienne.....	40
9.2.3-Recueil des paramètres.....	40
9.3-Visite de fin de recherche (J30).....	41
9.4-Suivi de l'état pulmonaire à 6 mois.....	41
IV-RESULTATS	42
1- Données démographiques.....	42
2-Incidence du SDRA.....	46
3-Incidence défaillance multiviscérale	47
4-Incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique.....	47
5-Incidence de décès	48
6-Durée d'intubation.....	50
7-Durée de séjour en réanimation	51
8-Administration du traitement.....	51
9-Evénements indésirables.....	51
10-Suivi pulmonaire à 6 mois.....	52
V-DISCUSSION.....	53
VI-CONCLUSION.....	56
Bibliographie	58
ANNEXES	62

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Flow chart.....	42
Figure 2 AIS des patients.....	45
Figure 3 Incidence du SDRA en nombre de patients.....	46
Figure 4 ISS par groupe de patients	49
Figure 5 : AIS des patients décédés.....	50

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Caractéristiques de la population étudiée43

Tableau 2 Etiologies des traumatismes44

Tableau 3 Causes de décès.....48

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

AIS : *Abbreviated Injury Score*

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATS : *American Thoracic Society*

CDC : *Center for Disease Control and Prevention*

CSM : Cellule Souche Mésoenchymateuse

CVF : Capacité Vitale Forcée

DAMPs : Damages-Associated Molecular Patterns

DNase : Désoxyribonucléase

ECMO : *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

EME : Etat de mort encéphalique

ISS : *Injury Severity Score*

LAT : Limitation ou Arrêt des Thérapeutiques

NET : *Neutrophil extracellular trap*

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PEP : Pression Expiratoire Positive

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

SDMV : Syndrome de Défaillance Multiviscérale

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

TRALI : Transfusion-Associated Acute Lung Injury

I – INTRODUCTION

Le traumatisme sévère est la troisième cause de mortalité mondiale (1) et la première cause de morbi-mortalité des 16-45 ans. (2)

La mortalité est marquée par deux pics, un précoce dû aux lésions cérébrales et au choc hémorragique, l'autre secondaire lié au développement d'un syndrome de défaillance multiviscérale avec au premier plan un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigüe (SDRA) (3,4)

L'apparition d'un SDRA modéré ou sévère est synonyme de mortalité hospitalière élevée, et les patients survivants voient apparaître une dégradation franche de leur pronostic fonctionnel affectant tout autant l'autonomie, la qualité de vie et les capacités cognitives. (5,6)

La survenue d'un SDRA chez le traumatisé augmente la durée de séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique, l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), le coût des soins et la mortalité. (7)

L'incidence du SDRA est restée stable aux alentours de 25-30% chez les patients traumatisés sévères (8,9,10)

La physiopathologie du SDRA chez le traumatisé grave est multifactorielle combinant des atteintes directes (contusion pulmonaire, inhalation bronchique) et indirectes (traumatisme extra-thoracique, choc hémorragique, lésions pulmonaires associées à la transfusion). D'autres causes liées au traumatisme et à l'origine d'un syndrome inflammatoire systémique comme les dégâts musculosquelettiques multiples semblent moins accessibles aux traitements actuellement recommandés. (11)

Les dégâts tissulaires provoquent en effet une libération plasmatique de *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) de nature moléculaire diverse mais dont les plus puissants sont

constitués intégralement ou partiellement d'acides nucléiques (ADN mitochondrial ou nucléosomes).(12) Par fixation aux polynucléaires neutrophiles, ces DAMPs induisent de nombreux mécanismes dont la NETose qui correspond à l'émission de filets constitués d'ADN nucléaire, d'histone et d'enzymes protéolytiques et pro-oxydantes. (13) Au niveau pulmonaire la libération de DAMPs et de NETs déclenche un SDRA par atteinte des trois lignées cellulaires de la membrane alvéolo-capillaire (cellule endothéliale, pneumocytes de type I et II) dans un délai de 1 à 7 jours après le traumatisme (14) Le lien entre ces événements a été mis en évidence dans des modèles animaux et en situation clinique (15,16)

Les DAMPs et les NETs sont physiologiquement dégradés par une enzyme plasmatique, la désoxyribonucléase (DNAse) (17) dont il existe une forme recombinante humaine (dornase alfa) disponible depuis 1994. Toutefois aucune étude clinique n'a évalué la dornase alfa de façon prospective dans la prévention du SDRA chez le traumatisé sévère.

Cette étude propose d'utiliser la dornase alfa de manière prospective chez le traumatisé sévère afin de réduire l'incidence du SDRA et de ses complications.

II - RAPPELS

1- Traumatisé sévère

1.1-Définition

Le traumatisme sévère est la première cause de mortalité du sujet jeune (16-45ans) et une des principales causes mondiales de mortalité (1) après les maladies cardiovasculaires et les maladies infectieuses. Cette pathologie est également responsable d'une importante morbidité à long terme (2). La reconnaissance et la bonne orientation des patients vers les centres de compétences rompus à cette pathologie est donc un enjeu majeur de santé publique.

De nombreux scores existent pour caractériser précisément le traumatisme sévère et prédire la mortalité associée aux lésions. Parmi eux, l'*Abbreviated Injury Score* (AIS) recense plus de 2000 lésions réparties dans les différents territoires du corps humain (tête, face, cou, thorax, abdomen, rachis, membres supérieurs, membres inférieurs, surface cutanée) et cotées de 1 à 6 selon leur gravité (de mineure à mortelle). L'*Injury Severity Score* (ISS) décrit depuis 1974 (18) est calculé par la somme des carrés des trois AIS les plus élevés de 3 zones corporelles sur 6 (tête et cou, face, thorax, abdomen, membres, surface externe). Par définition un AIS 6 d'une région entraîne un ISS fixé à 75. Ce score est l'un de plus utilisés dans les études du fait de son association à la mortalité et à d'autres éléments pronostiques. Le traumatisé sévère est habituellement défini par un score ISS supérieur à 15. (19)

1.2-Mortalité

La mortalité du traumatisé grave est bimodale. On distingue ainsi un premier pic de mortalité initiale due aux lésions irréversibles du système nerveux central et au choc hémorragique, puis un deuxième pic de mortalité lié au syndrome de défaillance multiviscérale. Les mesures de santé publique, l'amélioration de la prise en charge pré-hospitalière (4) et l'orientation des patients vers des centres spécialisés (trauma centers) ont permis une modification de la répartition des causes de décès avec une diminution de la mortalité imputable aux lésions du système nerveux central, une stabilité de l'incidence des décès imputables au choc hémorragique et une augmentation de la mortalité hospitalière liée au syndrome de défaillance multiviscérale (SDMV), défini par la survenue d'au moins deux défaillances d'organes (défaillance hémodynamique, respiratoire, neurologique, hématologique, rénale ou hépatique).

La mortalité globale des patients traumatisés sévères bien qu'ayant diminuée au cours des 30 dernières années, se situe autour de 15%. (4)

La mortalité à distance du traumatisme est dominée par le SDMV dont la pathologie prédominante est le syndrome de détresse respiratoire aiguë. L'incidence du SDRA atteint jusqu'à 45% selon les séries. (20) Malgré les progrès sur la prise en charge du SDRA, l'incidence de cette entité chez le traumatisé sévère est restée stable au cours des dernières décennies. (21)

2- Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA)

2.1-Définition

Le SDRA est décrit depuis 1967, et a été défini en 1994 par l'*American-European Consensus Conference*, définition récemment révisée par l'*European Society of Intensive Care Medicine* en 2012 au cours de la conférence dite de Berlin. Les critères de Berlin sont rassemblés lorsque, dans les 7 jours d'une pathologie pulmonaire ou extra-pulmonaire aiguë, est constatée une hypoxémie aiguë (définie par le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$) chez un patient sous ventilation mécanique avec une pression expiratoire positive (PEP) d'au moins 5 cmH_2O et ayant des infiltrats radiologiques bilatéraux non entièrement expliqués par une insuffisance cardiaque ou une surcharge volémique. La définition de Berlin distingue trois degrés de sévérité croissante du SDRA selon le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$: SDRA léger ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), SDRA modéré ($100 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$) et SDRA sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$). (5)

2.2-Incidence en traumatologie

Chez le patient traumatisé, l'incidence du SDRA varie de 8 à 45% selon le niveau de sévérité ainsi que l'association ou non à un traumatisme cérébral et il se complique d'une mortalité pouvant atteindre 45%. (7-10,20,21)

2.3-Prise en charge

Actuellement la prise en charge du SDRA en réanimation s'articule autour de plusieurs axes selon la sévérité de l'atteinte et il existe des recommandations émanant de la société française d'anesthésie et de réanimation pour guider le traitement de ces patients. (22)

2.3.1-Ventilation mécanique protectrice

Il est recommandé de ventiler les patients atteints de SDRA en ventilation mécanique dite protectrice avec une limitation du volume courant (V_t) à 4-8ml/kg de poids idéal théorique ($P = X + 0,91$ (taille en cm – 152,4), $X = 50$ pour les hommes et $X = 45,5$ pour les femmes).

En parallèle il faut limiter la pression de plateau pour qu'elle soit inférieure à 30 cmH₂O afin de diminuer l'agression alvéolaire induite par la ventilation (*Ventilator-Induced Lung Injury* ou VILI).

2.3.2-Pression expiratoire positive élevée

Il est conseillé de privilégier une pression expiratoire positive élevée dans la prise en charge du SDRA.

2.3.3-Décubitus ventral

Pour les patients avec une atteinte sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50 \text{ mmHg}$), il est recommandé de réaliser des séances de décubitus ventral d'au moins 12 heures par jour.

2.3.4-Manœuvres de recrutement alvéolaire

Il est recommandé de réaliser des épreuves de recrutement alvéolaire avec des pressions respiratoires de 30 à 40 cmH_2O chez les patients atteints de SDRA.

2.3.5-ExtraCorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)

Malgré son utilisation de plus en plus répandue dans les centres équipés, la place de l'ECMO reste à définir dans les SDRA sévères.

2.4-SDRA du patient traumatisé sévère

Chez ces patients, l'apparition d'un SDRA est multifactorielle, associant des atteintes pulmonaires directes (contusion pulmonaire, inhalation bronchique) et indirectes (traumatisme extra-thoracique, choc hémorragique, lésions pulmonaires associées à la transfusion sanguine (*Transfusion-associated Acute Lung Injury* ou TRALI)).

L'hypothèse physiopathologique du développement de la défaillance multiviscérale et du syndrome de détresse respiratoire aigüe après un traumatisme grave a été décrite par Balogh et serait liée aux dégâts tissulaires musculosquelettiques qui provoquent la libération plasmatique précoce et massive de *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) et qui engendrent, à distance, des lésions pulmonaires. (23)

3-Damage-Associated Molecular Patterns (DAMPs)

3.1-Nature des DAMPs

Les DAMPs sont des facteurs endogènes intracellulaires, parfois extracellulaires libérés par la matrice extracellulaire et habituellement non reconnus par le système immunitaire car non-exposés aux cellules immunocompétentes en situation physiologique. Ce terme regroupe de nombreux facteurs moléculaires dont certains sont constitués entièrement d'ADN mitochondrial ou seulement partiellement (nucléosomes, brins d'acides nucléiques). (24)

3.2-Conséquences

Lors d'un traumatisme sévère, la libération de DAMPs dans la circulation sanguine à la suite de la nécrose cellulaire, au sein des tissus musculosquelettiques, va exposer ces facteurs

à leur détection par le système immunitaire. Cet événement est précoce et massif avant de décroître à 48h. (12,25)

Par le biais de récepteurs spécifiques à la surface des polynucléaires neutrophiles (PNN), les DAMPs déclenchent une réaction immunitaire intense dont un des mécanismes les plus importants est la NETose. (13)

La NETose est l'émission par les PNN de filets d'ADN nucléaire, d'histones et d'enzymes protéolytiques et pro-oxydantes. Les *Neutrophil Extracellular Trap* (NETs), décrits comme des pièges permettant de faciliter l'élimination de pathogènes (bactéries, protozoaire, virus ect). (26) Bien qu'utiles pour prévenir la dissémination microbienne, ils peuvent par leur accumulation avoir un rôle délétère et notamment au niveau pulmonaire en perturbant la microcirculation, comblant les alvéoles, dégradant les capillaires, détruisant les tissus de soutien et entraînant la mort cellulaire dans l'endothélium et l'épithélium respiratoire. Le rôle aggravant des NETs a déjà été décrit dans de nombreuses pathologies infectieuses (pneumonie, virus respiratoire syncytial, tuberculose, grippe) et non infectieuses (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, TRALI, mucoviscidose, ventilation mécanique). (26)

3.3-DAMPs et SDRA

La relation entre traumatisme grave, la libération de DAMPs, la production de NETs, la dégradation de l'épithélium respiratoire et le développement du SDRA a déjà été étudiée et établie à la fois aussi bien dans des modèles animaux qu'en situation clinique.

L'équipe de Jon D. Simmon a démontré en 2013 le lien chez les patients traumatisés entre des taux circulants élevés de DAMPs et l'apparition de syndromes inflammatoires importants et de syndromes de défaillance multiviscérale. (15)

La même année une équipe de Liverpool, conclut que des taux de DAMPs (histone) élevés induisent des lésions pulmonaires chez des sujets traumatisés sans lésion médullaire. Ils confirment cette hypothèse par l'induction *in vivo* de défaillance respiratoire après perfusion d'histone dans un modèle animal. (16) Des résultats similaires avaient été observés chez le rat par l'équipe de Qin Zhang dès 2010 après perfusion de DAMPs de type mitochondrial. (27)

Différentes équipes testent positivement l'hypothèse du lien entre DAMPs, NETs, et l'augmentation de la perméabilité capillaire menant aux lésions pulmonaires. (28,29)

4-Rationnel de l'étude

4.1- Dégradation des DAMPs et des NETs

En situation physiologique les DAMPs et les NETs composés d'acides nucléiques sont dégradés par une enzyme plasmatique, la désoxyribonucléase (DNAse). (17)

Depuis 1994 il existe une forme recombinante humaine de cette enzyme, la dornase alfa, disponible sous forme d'aérosols.

Plusieurs arguments font le lien entre l'utilisation d'aérosols de dornase alfa chez le traumatisé, la diminution des lésions pulmonaires, la réduction de l'incidence des

pneumopathies acquises sous ventilation mécanique ainsi que de la durée de ventilation mécanique chez ces patients. (30-32)

4.2-Dornase alfa

Protéine humaine produite dans une lignée cellulaire d'ovaire d'hamster chinois par la technique de l'ADN recombinant, la dornase alfa ou désoxyribonucléase 1 est similaire à l'enzyme endogène humaine qui hydrolyse les brins d'ADN extracellulaire.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) actuelle est le « *traitement de l'encombrement bronchique afin d'améliorer la fonction respiratoire chez les patients âgés de plus de 5 ans, atteints de mucoviscidose dont la capacité vitale forcée (CVF) est supérieure ou égale à 40% de la valeur attendue* »

L'utilisation de dornase alfa dans la mucoviscidose permet de réduire l'ADN extracellulaire relâché par les polynucléaires des alvéoles pulmonaires ayant pour conséquence la diminution de l'incidence des exacerbations chez ces patients. (33)

La posologie usuelle chez l'adulte est de 2.5mg par jour en nébulisation. Les effets indésirables sont pour la plupart bénins :

Fréquence > 10% : altération de la voix, pharyngite, rhinite, éruption cutanée, douleur thoracique

Fréquence de 1 à 10% : laryngite, conjonctivite, dyspepsie, développement d'anticorps anti dornase alfa

Fréquence < 1% : urticaire, céphalées

La dornase alfa est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité au produit, ou à un dérivé produit à partir de la même lignée cellulaire. (34)

III-MATERIEL ET METHODE

1-Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double insu et réalisée en groupe parallèles. (Protocole Traumadornase, (35))

2-Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est de démontrer l'efficacité de l'administration intratrachéale précoce de dornase alfa pour réduire l'incidence du syndrome de détresse respiratoire aigu modéré et sévère (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ (5)) au cours des 7 premiers jours post-traumatiques chez les patients victimes de traumatismes sévères ($\text{ISS} > 15$ (19)) et hospitalisés en réanimation.

3-Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont d'une part de démontrer l'efficacité de la dornase alfa par administration intratrachéale pour réduire :

- l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique
- l'incidence de la défaillance multiviscérale
- l'incidence du syndrome de détresse respiratoire minime ($200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300$)
- la durée de ventilation mécanique post-traumatique
- la durée de séjour en réanimation
- la durée de séjour à l'hôpital
- la mortalité

D'autre part, d'évaluer la sécurité de l'administration de dornase alfa selon les modalités du protocole.

4- Objectifs des études biologiques

L'objectif de l'étude biologique est d'évaluer l'efficacité de la dornase alfa en fonction des concentrations initiales de DAMPs (ADN mitochondrial, HMGB1, HSP70, sRAGE et NETS) ceci afin de déterminer, a posteriori, les patients les plus à même de répondre positivement au traitement dans une optique de médecine personnalisée.

5-Population étudiée

5.1-Critères d'inclusion

- Patient âgé de plus de 18 ans, homme ou femme
- Sujet affilié à un régime de protection sociale d'assurance maladie
- Signature du consentement par le patient ou la personne de confiance dans le cas où le patient est incapable de consentir
- Patient victime d'un traumatisme grave avec *Injury Severity Score* > 15
- Patient admis en réanimation depuis moins de 6h (ou moins de 18h après l'arrivée à l'hôpital [déchocage] en cas d'interventions chirurgicales ou d'embolisation préalable)
- Patient intubé dont la durée prévisible de ventilation mécanique est > 48h
- Porteur d'un cathéter artériel
- Pour une femme en âge de procréer, test de grossesse sanguin négatif

5.2-Critères de non-inclusion

- Opposition du patient ou de la personne de confiance
- Patiente enceinte (test de grossesse sanguin positif)
- Patient sous mesure de tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice

- Hypersensibilité connue à la dornase alfa
- Traitement (en cours ou antérieur) par dornase alfa
- Ventilation par oscillations à haute fréquence
- Sujet déjà inclus dans une étude interventionnelle. L'inclusion dans une étude strictement observationnelle n'est pas un critère de non-inclusion

6-Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal est l'incidence du syndrome de détresse respiratoire aigu modéré et sévère (rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$) au cours des 7 premiers jours post-traumatiques chez les patients victimes de traumatismes sévères ($\text{ISS} > 15$) et hospitalisés en réanimation.

7-Critères de jugement secondaires

- Incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique selon les définitions de l'*American Thoracic Society* (ATS, (36)) et du *Center for Disease Control and Prevention* (CDC, (37,38)) au cours des 7 premiers jours post-traumatiques.
- Incidence de la défaillance multiviscérale (selon le score SOFA (39)) au cours des 7 premiers jours post-traumatiques.
- Incidence du syndrome de détresse respiratoire léger ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$)

- Durée de ventilation mécanique post-traumatique en heures entre l'intubation et la première extubation réussie (définie par l'absence de recours à la ventilation invasive pendant les 48h qui suivent l'extubation)
- La durée de séjour en réanimation en heures
- La durée de séjour à l'hôpital en jours
- La mortalité à J30
- Le recueil et l'évaluation des effets indésirables et des événements indésirables graves

8-Nombre de sujets nécessaires

Il est attendu que l'administration de dornase alfa réduise la fréquence du SDRA de 0,45 à 0,30. En considérant un écart type raisonnable de 0,03, les techniques bayésiennes permettent d'estimer un nombre de sujets à 200 par bras pour montrer une différence de plus de 0,12 (au lieu des 0,15 attendus) (40). Comptant sur 25% de sorties d'étude, ce nombre est porté à 250 sujets par bras.

9- Réalisation pratique du protocole

9.1-Visite d'inclusion

La visite d'inclusion a lieu immédiatement après confirmation de la réunion des critères d'inclusion, de l'absence de critères de non-inclusion et du recueil du consentement (du patient, de la personne de confiance ou par procédure d'urgence le cas échéant).

9.1.1-Randomisation

La randomisation est effectuée par l'investigateur après signature du consentement et vérification des critères d'éligibilité et avant administration du traitement étudié. Elle permet l'attribution du numéro d'inclusion du sujet et du numéro de traitement.

La randomisation est stratifiée par centre selon la présence ou l'absence d'un traumatisme crânien grave associé (*Glasgow Coma Scale* < 9 (41)) En effet l'incidence et les mécanismes physiopathologiques du SDRA semblent différer entre les patients traumatisés graves victimes de traumatisme crânien grave par rapport aux patients qui n'en sont pas atteints. (9,11)

Elle est réalisée par la plateforme Cleanweb[®], via internet, par l'investigateur.

9.1.2-Prélèvement sanguin

Quel que soit le groupe randomisé, un prélèvement sanguin est réalisé avant la première administration du traitement pour mesurer les concentrations plasmatiques des DAMPs.

9.1.3-Administration du traitement de l'étude

L'administration du traitement est réalisée en double insu et intervient dans les 6 heures suivant l'admission du patient en réanimation. Si un traitement chirurgical ou une embolisation en urgence justifient le transfert premier du patient en secteur interventionnel (bloc opératoire ou salle d'angiographie), la première administration peut être retardée jusqu'à 18h après l'arrivée du patient à l'hôpital.

9.1.3.1-Mise en insu

Le traitement à l'essai (dornase alfa, ampoules à usage unique de 2,5ml d'une solution claire, incolore pour inhalation par nébuliseur à 2500U/2,5ml) et son placebo (chlorure de sodium [NaCl] 0,9%, 5ml d'une solution claire et incolore) seront conditionnés par lots indiscernables de deux boîtes indissociables. L'infirmière en charge de la préparation du traitement ne devra pas communiquer la nature du traitement préparé à l'infirmière en charge des soins du patient et qui est responsable de l'administration du traitement (en insu). Il est

précisé sur la notice que, même si les ampoules de NaCl contiennent 5ml, l'infirmière en charge de la préparation du traitement doit n'en prélever que 2.5ml.

9.1.3.2-Mode d'administration

Chez les patients de réanimation, l'administration du traitement ou du placebo se fait par un nébuliseur à tamis vibrant directement sur le circuit respiratoire. Ce mode d'administration ne nécessite pas la participation du patient. La dose administrée est de 2,5ml.

9.1.4-Tolérance du traitement

Le patient est surveillé avant l'administration, au cours de celle-ci et dans l'heure qui suit. Les paramètres suivants sont reportés : SpO₂ la plus basse, valeur maximale et variation maximale de la pression de crête, valeur maximale et variation maximale de la pression de plateau, fréquences des aspiratoires trachéales, valeurs extrêmes de fréquence cardiaque et de pression artérielle moyenne, apparition d'éruptions cutanées, hypercrinie, variation de température centrale de plus de 1°C.

9.2-Visites de suivi de J1 à J7

9.2.1-Administration du traitement à J1

La deuxième dose du traitement est administrée au patient 24 heures après la première et dans les mêmes conditions. L'évaluation de la tolérance est la même.

9.2.2-Surveillance quotidienne

La surveillance du patient comprend une gazométrie artérielle quotidienne, une biologie de suivi au minimum par 48h, des prélèvements bactériologiques pulmonaires en cas de suspicion clinique d'infection, une radiographie du thorax quotidienne, une surveillance clinique quotidienne.

9.2.3-Recueil des paramètres

Chaque jour les paramètres suivants sont recueillis :

- Existence d'un SDRA modéré à sévère basé sur la gazométrie artérielle la plus basse de la journée
- Existence d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique
- Existence d'une défaillance multiviscérale
- Recueil des événements indésirables
- Recueil des traitements concomitants

9.3-Visite de fin de recherche (J30)

Trente jours après leur inclusion dans l'étude les paramètres suivants sont recueillis :

- Statut vital du patient
- Durée de ventilation mécanique en heures
- Durée de séjour en réanimation en heures
- Durée de séjour à l'hôpital en jours si patient sortie avant J30
- Recueil des évènements indésirables
- Recueil des traitements concomitants

9.4-Suivi de l'état pulmonaire à 6 mois

L'état pulmonaire du patient est évalué à 6 mois du traumatisme par recueil téléphonique de l'évaluation de la dyspnée par le score MRC modifié (Annexe 1) et par le compte-rendu de la radiographie pulmonaire de contrôle de suivi à distance.

IV-RESULTATS

1- Données démographiques

Sur la période étudiée, du 4 mars 2019 au 18 septembre 2020, 30 patients ont été inclus dans l'étude dans le centre de Strasbourg. Après application des critères d'exclusion, un patient a été exclu de l'analyse (patient sous tutelle inclus selon la procédure d'urgence sans avoir pu connaître son statut familial) (Figure 1) Au 28/09/2021, 40 patients ont été inclus à Strasbourg et 74 au total (6 centres actifs)

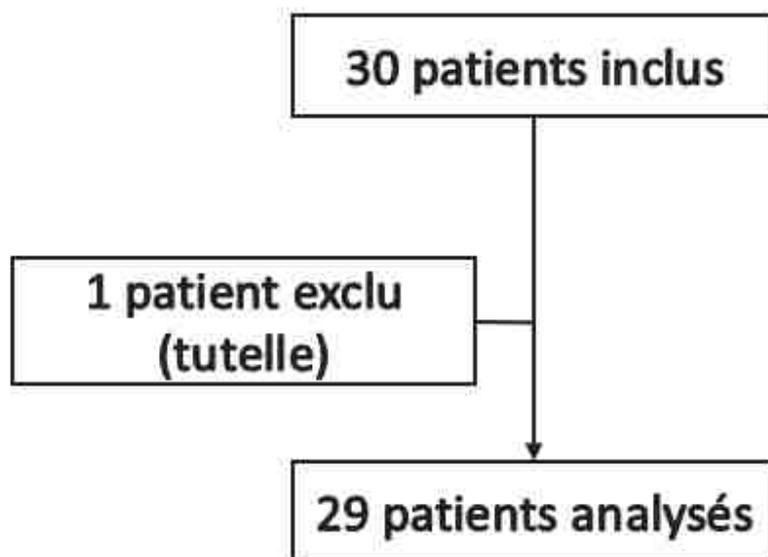


FIGURE 1 FLOW CHART

Sur les 29 patients restants, la médiane d'âge était de 48 ans. Les sujets étaient principalement des hommes (n=27) et l'IMC médian était de 26 kg/m²SC. (Tableau 1)

Nombre de sujets N = 29	
Age : médiane [interquartile]	48 [18,7 ; 75,7]
Sexe	Hommes 27
	Femmes 2
IMC (kg/m ² SC) : médiane [interquartile]	26 [18,2 ; 38]
ISS : médiane [interquartile]	30 [16,7 ; 50,7]

TABLEAU 1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE

Les étiologies du traumatisme étaient dominées par les accidents de la voie publique (AVP) (17 patients), puis les accidents domestiques (6 patients), les tentatives de suicide (3 patients), les agressions (2 patients) et les accidents du travail (1 patient) (Tableau 2)

Etiologie du traumatisme	Nombre de patients
AVP	17
Accident domestique	6
Tentative de suicide	3
Agression	2
Accident du travail	1

TABLEAU 2 ÉTIOLOGIES DES TRAUMATISMES

AVP : ACCIDENT DE LA VOIE PUBLIQUE

L'ISS médian des patients était de 30 [16,7 ; 50,7]. Pour chaque AIS les médianes étaient les suivantes (Figure 2) :

AIS 1 (tête et cou) : 3 [0 ; 5]

AIS 2 (face) : 0 [0 ; 2]

AIS 3 (thorax) : 3 [0 ; 5]

AIS 4 (abdomino-pelvien) : 2 [0 ; 4]

AIS 5 (membres et bassin) : 2 [0 ; 5]

AIS 6 (surface cutanée) : 1 [0 ; 2]

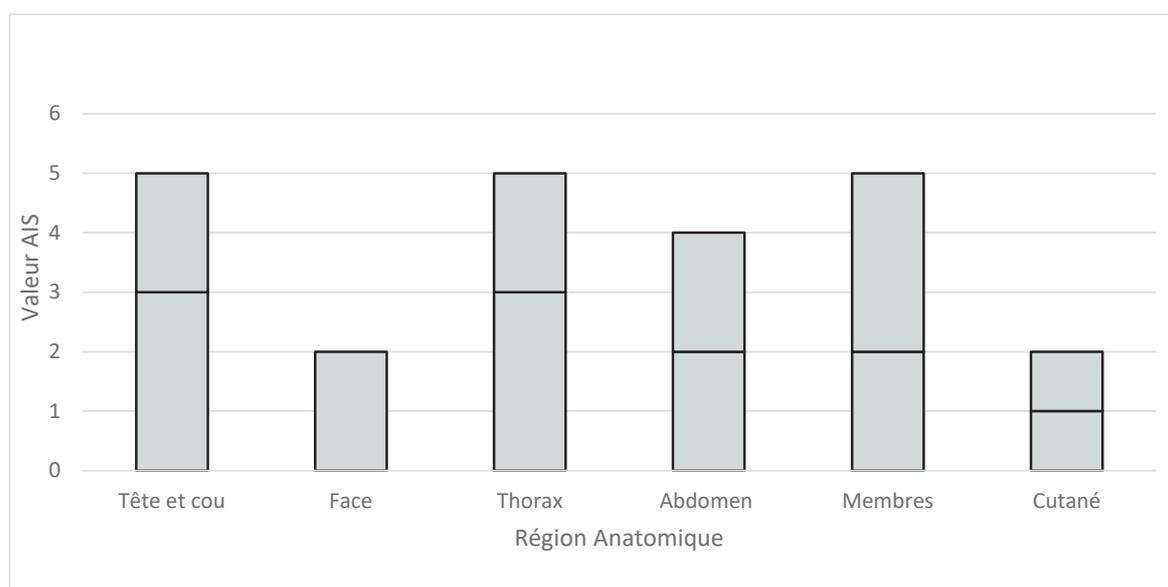


FIGURE 2 AIS DES PATIENTS (LA MEDIANE EST REPRESENTEE PAR LE TRAIT PLEIN, L'ESPACE INTERQUARTILE PAR LA BANDE GRISEE)

2-Incidence du SDRA

L'incidence du syndrome de détresse respiratoire chez ces patients varie selon les critères pris en compte. Si l'on utilise uniquement les critères gazométriques, 22 patients ont développé une hypoxémie modérée à sévère ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$), soit une incidence de 76%.

Lorsque l'on ajoute un critère radiologique avec au minimum une image localisée, 14 patients sont classés en SDRA modéré ou sévère, soit 48%, correspondant à une présentation « radio-clinique » libérale du SDRA.

Enfin lorsque l'on retient les patients présentant des images radiologiques strictement bilatérales, seuls 7 remplissent tous les critères dits de « Berlin » soit une incidence de 24% si l'on retient alors une présentation « radio-clinique » restrictive. (Figure 3)

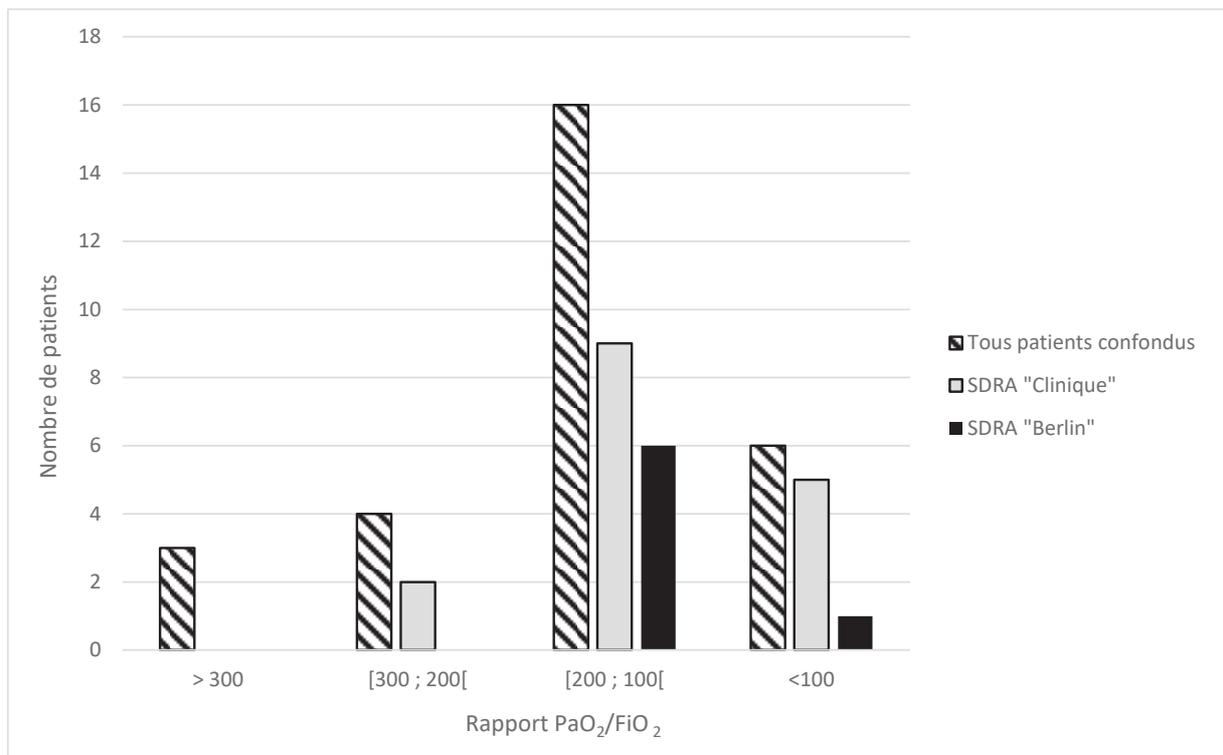


FIGURE 3 INCIDENCE DU SDRA EN NOMBRE DE PATIENTS

3-Incidence défaillance multiviscérale

Chez ces 29 patients, 6 ont présenté un syndrome défaillance multiviscérale, parmi eux 5 présentaient un SDRA dont 4 une forme sévère de SDRA.

4-Incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique

Parmi les patients inclus, 19 ont présenté au moins un épisode de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique (PAVM). Parmi les patients avec une atteinte gazométrique modérée à sévère, 17 ont développé une PAVM.

5-Incidence de décès

Dans cette cohorte, 6 patients sont décédés au cours de leur séjour en réanimation, 3 d'une défaillance multiviscérale, 2 d'un état de mort encéphalique, et 1 d'une décision de limitation thérapeutique. (Tableau 3)

Cause du décès	Nombre de patients
SDMV	3
EME	2
LATA	1
TOTAL	6

TABLEAU 3 CAUSES DE DECES

SDMV : SYNDROME DE DEFAILLANCE MULTIVISCERALE ; **EME** : ETAT DE MORT ENCEPHALIQUE ;

LATA : LIMITATION OU ARRET DES THERAPEUTIQUES ACTIVES

Parmi les patients décédés, le score ISS médian était de 31 [29 ; 49] (Figure 4). L'AIS par région était le suivant (Figure 5)

AIS 1 : 4 [4 ; 5]

AIS 2 : 0 [0 ; 1,5]

AIS 3 : 2 [2 ; 2,5]

AIS 4 : 0 [0 ; 2,5]

AIS 5 : 3 [1,5 ; 4]

AIS 6 : 1 [1 ; 1,5]

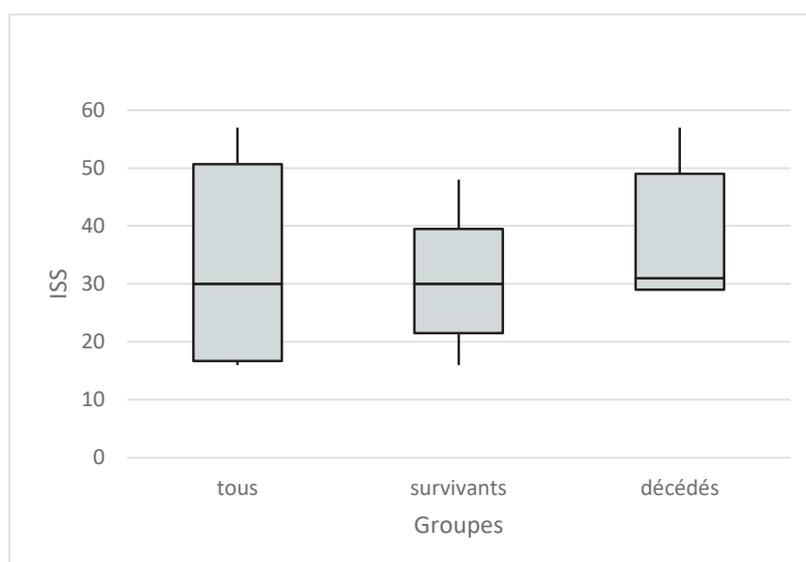


FIGURE 4 ISS PAR GROUPE DE PATIENTS (LES VALEURS MEDIANES SONT REPRESENTEES PAR LE TRAIT PLEIN HORIZONTAL, L'ESPACE INTERQUARTILE PAR LES COLONNES GRISEES ET LES VALEURS EXTREMES PAR LES TRAIT VERTICAUX)

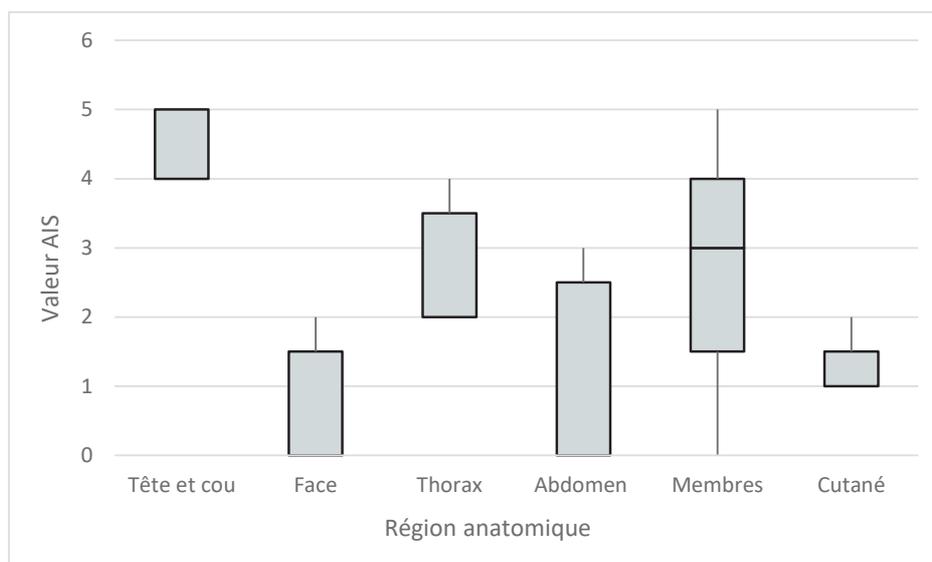


FIGURE 5 : AIS DES PATIENTS DECEDES (LES VALEURS MEDIANES SONT REPRESENTEES PAR LE TRAIT PLEIN HORIZONTAL, L'ESPACE INTERQUARTILE PAR LES COLONNES GRISEES ET LES VALEURS EXTREMES PAR LES TRAIT VERTICAUX)

Il n'y avait pas de décès supplémentaire trente jours après l'admission du patient.

6-Durée d'intubation

La durée médiane d'intubation était de 168 heures [23,5 ; 586,5]. La médiane du nombre de jours libre de ventilation mécanique dans les 28 premiers jours était de 21 jours [7,1 ; 26]

7-Durée de séjour en réanimation

La durée médiane de séjour en réanimation était de 220 heures [135 ; 619,5]. En écartant les patients décédés, la médiane de la durée du séjour passe à 351 heures [148,5 ; 674,5] en une médiane en jours de 14,6 jours [6,2 ; 28,1]

8-Administration du traitement

Sur les 29 patients, 26 ont reçu l'intégralité du traitement (placebo ou dornase alfa) selon les modalités du protocole. Un patient a été extubé avant la 2^e dose, un autre également extubé avant la 2^e administration a reçu le traitement par aérosol simple (dérogation au protocole), le troisième n'a pas reçu la 2^e dose de traitement. La version 2.1 du protocole, datée du 12/11/2020, intègre la possibilité d'utiliser l'oxygénothérapie nasale à haut débit pour l'administration de l'aérosol chez les patients extubés avant la 48^{ème} heure.

9-Evénements indésirables

Aucun évènement indésirable n'a mis en cause la sécurité du traitement. Le Comité indépendant de suivi de l'étude se réunit le 22 octobre 2021 pour statuer sur la poursuite de l'étude.

10-Suivi pulmonaire à 6 mois

Concernant le score MRC à 6 mois du traumatisme, sur les 23 patients survivants, neuf n'ont pas donné de réponse, huit ont donné un score à 0, deux se sont cotés à 1, deux pour un score de 2 et enfin les deux derniers patients se sont évalués à 3 sur l'échelle de la dyspnée.

(ANNEXE I)

V-DISCUSSION

Les patients inclus dans l'étude correspondent à une population jeune, majoritairement de sexe masculin et dont le mécanisme principal de traumatisme était un accident de la voie publique ce qui correspond à la plupart des patients inclus dans les études sur les traumatisés. (1,2,4)

Les traumatisés avaient un ISS médian à 30 [16,7 ; 50,7], démontrant la gravité des patients inclus avec des lésions principales localisés essentiellement à la tête au thorax ou aux membres.

Parmi les patients inclus une grande majorité a présenté au moins un épisode d'hypoxémie modérée à sévère ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$), et 48% de l'ensemble des patients ont été diagnostiqués d'un SDRA modéré ou sévère. Ce chiffre est conforme aux attentes en matière d'incidence prévue pour le calcul du nombre de sujets nécessaires, et est également superposable à certaines séries de la littérature (20). Le diagnostic de SDRA selon les stricts critères de Berlin chez le patient traumatisé reste un diagnostic difficile.

En effet, les patients victimes de traumatisme, notamment s'ils sont atteints de lésions traumatiques pariétales thoraciques ou pulmonaires présentent régulièrement des lésions unilatérales ou à prédominance unilatérale, s'éloignant de la définition archétypale du SDRA qui, selon la définition de Berlin, associe un infiltrat alvéolaire bilatéral diffus à l'imagerie thoracique. Une étude récente de van Wessel *et al.* rapporte que l'incidence de l'insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique (72%) était plus fréquente que celle des SDRA dans un collectif monocentrique de 267 patients traumatisés.(42) Pour autant, le pronostic des patients

présentant une insuffisance respiratoire aiguë hypoxémique était le même que celui des patients en SDRA, que cela concerne les complications pulmonaires, la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation ou la mortalité.

Dans cette cohorte, 20% des traumatisés ont développé un syndrome de défaillance multiviscérale et la moitié est décédée, cette incidence est comparable à celle présentée par l'équipe de Di Saverio S en 2014 (4).

La mortalité de nos patients était de 20% et bien que le score ISS médian des patients décédés soit comparable à celui de l'ensemble des patients inclus avec cependant une moindre dispersion des valeurs, leur AIS 1 (tête et cou) était plus élevé que le score AIS 1 des patients survivants. Cette observation est en accord avec l'importance du traumatisme crânien dans le pronostic de ces patients et sur la nécessité de stratifier les groupes en fonction de la présence ou non d'un traumatisme crânien sévère. (41)

L'administration de dornase alfa a été facile, le matériel utilisé étant déjà connu du personnel infirmier. Il n'y a pas eu d'erreur dans l'utilisation des aérosols et un seul patient n'a pas reçu sa deuxième dose (hors cas d'extubation). De plus, aucun événement indésirable lié à l'utilisation de cette molécule n'a été rapporté.

Les patients inclus ont présenté une forte incidence de SDRA, l'administration précoce de 2 doses de dornase alfa avant d'avoir atteint le pic plasmatique de DAMPs (25) semblait être le moment propice pour obtenir un effet du traitement. Il conviendra de tester d'autres schémas d'administration pour trouver la posologie adéquate.

La durée d'intubation de nos patients, reflétée par la durée de jours libres de toute ventilation mécanique à 28 jours qui avait pour médiane 21 jours [7,1 ; 26]. Elle est supérieure à celles reportée dans d'autres séries (43). Dans cette même étude de Roquilly sur l'essai

Hypolyte en 2011, la durée moyenne de séjour en unité de soins critiques de patients traumatisés était de 24(16) jours dans le groupe placebo qui correspond aux soins courants.

Dans notre cohorte, la durée de séjour est inférieure avec une médiane de 14,6 [6,2 ; 28,1] jours en unité de soins critiques. Il est possible que la prise en charge de ces patients se soit améliorée au cours des dix dernières années permettant la réduction des durées de ventilation mécanique et de séjour en unité de soins critiques. Dans la même étude, l'incidence des PAVM était de 40% dans le groupe contrôle ce qui est inférieure à l'incidence que nous rencontrons, cette différence peut s'expliquer par la difficulté de diagnostiquer de telles infections en service de soins critiques et par la multitude de critères existants dans les études pour définir les cas de PAVM. (43) Dans l'étude de Forel (44) sur l'incidence des PAVM, chez des patients atteints de SDRA (patients sans traumatisme), celle-ci était de 30%, montrant encore la disparité entre les séries de patients selon les critères choisis ou les étiologies du SDRA.

D'autres pistes thérapeutiques existent dans cette pathologie. Plusieurs équipes se sont intéressés à l'utilisation des corticoïdes dans le SDRA, soit comme dans l'essai Hypolyte (43) avec l'utilisation d'hydrocortisone chez des sujets traumatisés sévères pour diminuer l'incidence des PAVM (hazard ratio [HR], 0.51; 95% intervalle de confiance [IC] 0.30-0.83 ; $P = .007$), du nombre de jour libre de ventilation mécanique et de la durée de séjour en soins critiques ce qui semble être le cas. Dans l'étude de Villar (45), l'administration à forte dose de dexaméthasone (20mg par jour pendant 5 jours puis 10mg par jour pendant 5 jours) chez des patients atteints de SDRA modéré ou sévère semble réduire la durée du séjour en réanimation libre de ventilation mécanique et également la mortalité à 90 jours du diagnostic (21% versus 36% dans le groupe contrôle).

Une autre piste thérapeutique du SDRA est l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses (CSM) qui par leur habilité à sécréter des facteurs anti-inflammatoires, à stimuler l'angiogenèse et à diminuer la fibrine et l'apoptose permettraient l'amélioration de la fonction respiratoire. L'utilisation des CSM semble diminuer les lésions pulmonaires chez les sujets atteints de SDRA dans les modèles animaux. L'efficacité et la sécurité ont été prouvées *in vivo* dans des modèles animaux. Cependant chez l'homme les études prospectives n'ont pas débuté dans le contexte de la traumatologie grave. Au-delà de l'utilisation même des CSM, leur modification par génie génétique permettrait d'accroître encore leur efficacité dans le SDRA. (46)

VI-CONCLUSION

La physiopathologie du syndrome de détresse respiratoire chez le patient traumatisé sévère est de mieux en mieux connue. Parmi les pistes récemment mises en évidence, la voie des *Damages Associated Molecular Patterns*, responsable via le phénomène de NETose, d'une réponse inflammatoire majeure et de lésions épithéliales et endothéliales pulmonaires, constitue une voie de recherche prometteuse.

La recherche de thérapeutiques efficaces dans le traitement ou la prévention de cette pathologie reste entière pour le moment. Une piste thérapeutique existe néanmoins, celle de la dornase alfa, ayant prouvé son efficacité *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux pour réduire cet état inflammatoire. Cette étude est la première à utiliser cette molécule de manière prospective dans la prévention du SDRA chez le traumatisé sévère. L'analyse de la population incluse jusqu'à présent comprend des patients graves (ISS médian à 30), avec une incidence

de SDRA élevée se compliquant pour la plupart de PAVM et parfois de syndrome de défaillance multiviscérale. Dans notre population, la mortalité reste élevée confirmant la gravité de ces patients, et la présence d'un deuxième pic de décès à distance du traumatisme. Bien que l'incidence de PAVM soit élevée, le nombre de jours libres de ventilation mécanique semble plus important et la durée de séjour en soins critique plus courte que dans la littérature. Aucun patient n'a développé d'évènement indésirable grave à la suite de l'administration du traitement.

L'analyse définitive après levée de l'aveugle permettra de préciser l'impact de l'utilisation de dornase alfa en nébulisation dans cette indication et de mener vers d'autres études afin d'en préciser l'utilité clinique.

VU

Strasbourg, le 28/9/2021

Le président du jury de thèse

Professeur... Eric NOLL

Professeur Éric NOLL

PU-PH

Service Anesthésie-Réanimation et Médecine Péri-Opératoire
HÔPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Hôpital de Hautepierre
67000 STRASBOURG CEDEX

VU et approuvé
Strasbourg, le 30 SEP. 2021
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILLA



Bibliographie

1. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1736-1788. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. Erratum in: *Lancet*. 2018 Nov 17;392(10160):2170.
2. Davis KA, Fabian TC, Cioffi WG (2017) The Toll of Death and Disability From Traumatic Injury in the United States—The “Neglected Disease” of Modern Society, Still Neglected After 50 Years. *JAMA Surg* 152:221. doi: 10.1001/jamasurg.2016.4625
3. Riou B, Landais P, Vivien B, et al (2001) Distribution of the probability of survival is a strategic issue for randomized trials in critically ill patients. *Anesthesiology* 95:56–63.
4. Di Saverio S, Gambale G, Coccolini F, et al (2014) Changes in the outcomes of severe trauma patients from 15-year experience in a Western European trauma ICU of Emilia Romagna region (1996-2010). A population cross-sectional survey study. *Langenbecks Arch Surg* 399:109–126.
5. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al (2015) Acute respiratory distress syndrome : the Berlin Definition. In: *JAMA*. pp 2526–2533
6. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al (2011) Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 364:1293–1304.
7. Bakowitz M, Bruns B, McCunn M (2012) Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in the injured patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 20:54.
8. O'Leary MP, Keeley JA, Yule A, et al (2016) Clinical predictors of early acute respiratory distress syndrome in trauma patients. *Am J Surg* 212:1096–1100.
9. Hendrickson CM, Howard BM, Kornblith LZ, et al (2016) The acute respiratory distress syndrome following isolated severe traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg* 80:989–997.
10. Reilly JP, Bellamy S, Shashaty MGS, et al (2014) Heterogeneous phenotypes of acute respiratory distress syndrome after major trauma. *Ann Am Thorac Soc* 11:728–736.
11. Hu PJ, Pittet J-F, Kerby JD, et al (2017) Acute brain trauma, lung injury, and pneumonia: more than just altered mental status and decreased airway protection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 313:L1–L15.
12. Xiao W, Mindrin MN, Seok J, et al (2011) A genomic storm in critically injured humans. *J Exp Med* 208:2581–2590.
13. Itagaki K, Kaczmarek E, Lee YT, et al (2015) Mitochondrial DNA released by trauma induces neutrophil extracellular traps. *PLoS ONE* 10:e0120549.

14. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD (2017) Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 377:562–572.
15. Simmons JD, Lee Y-L, Mulekar S, et al (2013) Elevated levels of plasma mitochondrial DNA DAMPs are linked to clinical outcome in severely injured human subjects. *Ann Surg* 258:591–6.
16. Abrams ST, Zhang N, Manson J, et al (2013) Circulating histones are mediators of trauma-associated lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 187:160–169.
17. Li G, Yuzhen L, Yi C, et al (2015) DNaseI protects against Paraquat-induced acute lung injury and pulmonary fibrosis mediated by mitochondrial DNA. *BioMed Res Int* 2015:386952.
18. Baker SP, O'Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974 Mar;14(3):187-96.
19. Copes WS, Champion HR, Sacco WJ, Lawnick MM, Keast SL, Bain LW. The Injury Severity Score revisited. *J Trauma*. 1988 Jan;28(1):69-77.
20. Robinson BRH, Cotton BA, Pritts TA, et al (2013) Application of the Berlin definition in PROMMTT patients: the impact of resuscitation on the incidence of hypoxemia. *J Trauma Acute Care Surg* 75:S61–7.
21. Pfeifer R, Heussen N, Michalewicz E, et al (2017) Incidence of Adult Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in trauma patients: A systematic review and meta-analysis over a period of three decades. *J Trauma Acute Care Surg*.
22. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. Recommandations pour la prise en charge du SDRA. Paris, 2018.
23. Balogh ZJ, Reumann MK, Gruen RL, et al (2012) Trauma Surgery. Advances and future directions for management of trauma patients with musculoskeletal injuries. *The Lancet* 380:1109–1119.
24. Chen GY, Nuñez G (2010) Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nature Rev Immunol* 10:826–837.
25. Timmermans K, Kox M, Vaneker M, et al (2016) Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. *Intensive Care Med* 42:551–561.
26. Porto BN, Stein RT (2016) Neutrophil Extracellular Traps in Pulmonary Diseases: Too Much of a Good Thing? *Front Immunol* 7:311.
27. Zhang Q, Raouf M, Chen Y, et al (2010) Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 464:104–107.

28. Sun S, Sursal T, Adibnia Y, et al (2013) Mitochondrial DAMPs increase endothelial permeability through neutrophil dependent and independent pathways. *PLoS ONE* 8:e59989.
29. Saffarzadeh M, Juenemann C, Queisser MA, et al (2012) Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones. *PLoS ONE* 7:e32366.
30. Simmons JD, Freno DR, Muscat CA, et al (2017) Mitochondrial DNA damage associated molecular patterns in ventilator-associated pneumonia: Prevention and reversal by intratracheal DNase I. *J Trauma Acute Care Surg* 82:120–125.
31. Kuck JL, Obiako BO, Gorodnya OM, et al (2015) Mitochondrial DNA damage-associated molecular patterns mediate a feed-forward cycle of bacteria-induced vascular injury in perfused rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 308:L1078–85.
32. Yildiz C, Palaniyar N, Otulakowski G, et al (2015) Mechanical ventilation induces neutrophil extracellular trap formation. *Anesthesiology* 122:864–875.
33. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, et al (1994) Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med* 331:637–642.
34. Altaf R, Parmar M. Dornase Alfa. [Updated 2021 Jun 15]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available
35. Pottecher J, Noll E, et al. Protocol for TRAUMADORNASE: a prospective, randomized, multicentre, double-blinded, placebo-controlled clinical trial of aerosolized dornase alfa to reduce the incidence of moderate-to-severe hypoxaemia in ventilated trauma patients. *Trials*. 2020 Mar 18;21(1):274.
36. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America (2005) Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171:388–416.
37. Raof S, Baumann MH, Critical Care Societies Collaborative, consisting of the leadership of the American Association of Critical-Care Nurses, the American College of Chest Physicians, the American Thoracic Society, and the Society of Critical Care Medicine (2014) Ventilator-associated events: the new definition. *Am J Crit Care* 23:7–9.
38. Klompas M (2013) Complications of mechanical ventilation--the CDC's new surveillance paradigm. *N Engl J Med* 368:1472–1475.
39. Moreno R, Vincent JL, Matos R, et al (1999) The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM. *Intensive Care Med* 25:686–696.
40. Joseph et al. Bayesian and mixed Bayesian/likelihood criteria for sample size determination. *Stat Med* 1997;16(7):769-781

41. Chesnut RM, Temkin N, Carney N, et al (2012) A trial of intracranial-pressure monitoring in traumatic brain injury. *N Engl J Med* 367:2471–2481.
42. Van Wessem KJP, Leenen LPH. Is chest imaging relevant in diagnosing acute respiratory distress syndrome in polytrauma patients? A population-based cohort study. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2020;46(6):1393-1402. doi:10.1007/s00068-019-01204-3
43. Roquilly A, Mahe PJ, Seguin P, et al (2011) Hydrocortisone therapy for patients with multiple trauma: the randomized controlled HYPOLYTE study. *JAMA* 305:1201–1209.
44. Forel, JM., Voillet, F., Pulina, D. *et al.* Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy. *Crit Care* 16, R65 (2012).
45. Villar, Jesús Aguilar, Gerardo et al (2020) Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 8, Issue 3, 267 - 276
46. Han J, Liu Y, Liu H, Li Y. Genetically modified mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome. *Stem Cell Res Ther.* 2019 Dec 16;10(1):386.

ANNEXE I : ECHELLE MRC

Grade	Description
0	Absence de gêne liée au souffle, sauf pour des exercices physiques intenses
1	Gêne par l'essoufflement à la marche rapide ou en gravissant une légère colline
2	Sur terrain plat, marche plus lentement que les personnes du même âge en raison de l'essoufflement, ou doit s'arrêter pour respirer en marchant à son propre rythme.
3	Arrête pour respirer après 100 mètres ou quelques minutes de marche sur terrain plat.
4	Trop essoufflé pour quitter la maison, ou essoufflement en s'habillant ou se déshabillant

ANNEXE II: DECLARATION SUR L'HONNEUR

**DECLARATION SUR L'HONNEUR**

Document avec signature originale devant être joint :

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

Nom : HERICHER Prénom : Florent

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

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

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

J'atteste sur l'honneur

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

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

Signature originale :

A STRASBOURG, le 29/9/2021

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

RESUME

Introduction : Le traumatisme sévère est la troisième cause de mortalité mondiale. La mortalité hospitalière est marquée par le syndrome de défaillance multiviscérale au premier plan duquel est le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Le SDRA outre son impact sur la mortalité, augmente la durée de séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique, l'incidence des pneumopathies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) et la mortalité. La physiopathologie du SDRA du traumatisé est multifactorielle et de mieux en mieux connue. Les dégâts musculo-squelettiques provoquent la libération de *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs) composée entièrement ou partiellement d'acides nucléiques. Ces DAMPs induisent la production de *Neutrophil Extracellular Traps* (NET). La libération de DAMPs et NETs au niveau pulmonaire déclenche un SDRA par atteinte de la membrane alvéolo-capillaire. Les DAMPs et les NETs sont physiologiquement dégradés par une enzyme plasmatique la désoxyribonucléase dont il existe une forme recombinante humaine (dornase alfa). Cette étude propose d'utiliser la dornase alfa de manière prospective chez le traumatisé sévère afin de réduire l'incidence du SDRA et ses complications.

Méthode : Nous avons mené une étude prospective, multicentrique, comparative, randomisée, en double insu et réalisée en groupe parallèles. Nous avons inclus des patients de plus de 18 ans, victime d'un traumatisme grave avec un *Injury Severity Score* >15 (ISS), admis en réanimation depuis moins de 6h (ou moins de 18h après l'arrivée à l'hôpital en cas d'interventions chirurgicales urgents ou d'embolisation préalable), intubés avec une durée prévisible de ventilation mécanique de plus de 48 heures. Le premier groupe recevait 2 administrations de 2,5ml de dornase alfa en nébulisation à 24h d'intervalle et le groupe contrôle, 2 administrations de 2,5 ml de NaCl.

Résultats : Il s'agit d'une analyse intermédiaire. 29 patients ont été analysés. L'incidence du SDRA était de 48%, l'ISS médian était de 30, 19 patients ont présenté au moins un épisode de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique et 6 patients sont décédés.

Conclusion : La voie des DAMPs dans la physiologie du SDRA du traumatisé sévère semble être prometteuse. Cette étude est la première à utiliser de manière prospective la dornase alfa dans cette population. La population d'inclusion confirme la gravité de ces patients et leur importante morbi-mortalité.

Rubrique de classement : Anesthésie Réanimation

Mots-clés : Syndrome de détresse respiratoire aiguë, traumatisé sévère, dornase alfa, DAMPs

Président : Pr Eric Noll

Assesseurs : Pr Julien Pottecher

Pr Philippe Adam

Dr Jérôme Zeller

Adresse de l'auteur : Mr Hericher, 6 rue de Rome, 67000 Strasbourg