



HAL
open science

Pseudomonas aeruginosa multi résistant et mortalité chez les patients sous ventilation mécanique en réanimation

Jean-Baptiste Denis

► **To cite this version:**

Jean-Baptiste Denis. Pseudomonas aeruginosa multi résistant et mortalité chez les patients sous ventilation mécanique en réanimation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02088822

HAL Id: dumas-02088822

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088822>

Submitted on 3 Apr 2019

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

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

**Pseudomonas aeruginosa multi résistant et mortalité chez les patients
sous ventilation mécanique en réanimation**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 25 Octobre 2018

Par Monsieur Jean-Baptiste DENIS

Né le 6 mai 1988 à Saint-Martin-D'heres (38)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent

Président

Monsieur le Professeur GAINNIER Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur VELLY Lionel

Assesseur

Monsieur le Docteur LEHINGUE Samuel

Assesseur

Monsieur le Docteur COIFFARD Benjamin

Assesseur

**Pseudomonas aeruginosa multi résistant et mortalité chez les patients
sous ventilation mécanique en réanimation**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 25 Octobre 2018

Par Monsieur Jean-Baptiste DENIS

Né le 6 mai 1988 à Saint-Martin-D'heres (38)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur PAPAZIAN Laurent

Président

Monsieur le Professeur GAINNIER Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur VELLY Lionel

Assesseur

Monsieur le Docteur LEHINGUE Samuel

Assesseur

Monsieur le Docteur COIFFARD Benjamin

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

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

Assesseurs :

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

Chargés de mission :

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

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

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

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS HONORAIRES

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

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

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

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

1974

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

1975

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

1976

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

1977

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

1978

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

1980

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

1981

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

1982

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

1985

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

1986

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

1987

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

1988

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

1989

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

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

EMERITAT

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

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

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

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

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

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

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

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

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

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

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

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

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

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

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

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

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

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

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

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

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

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

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

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

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

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

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

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

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

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

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

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

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

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

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

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

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

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

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

CHIRURGIE INFANTILE 5402

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

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

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

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

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

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

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

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

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

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

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

IMMUNOLOGIE 4703

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

FERON François (PR) (69ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

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

MILLION Matthieu (MCU-PH)

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

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

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

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

NUTRITION 4404

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

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

OPHTALMOLOGIE 5502

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

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

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

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

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

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

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

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

NEPHROLOGIE 5203

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

NEUROCHIRURGIE 4902

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

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

NEUROLOGIE 4901

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

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

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

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

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

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

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

PEDIATRIE 5401

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

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

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

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

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

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

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

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

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

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

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

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

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

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

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

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

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

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

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

Remerciements

Aux professeurs et médecins qui me font l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Papazian : Vous m'avez fait l'honneur de me confier ce travail et de m'avoir encadré durant toutes les étapes. Je mesure la chance que cela représente et vous présente mes sincères remerciements. Que ce soit lors de mon passage dans votre service ou pour l'élaboration de cette thèse, vous avez toujours fait preuve de bienveillance.

A Monsieur le Professeur Gannier : Merci de me faire l'honneur de juger mon travail et de siéger dans ce jury. Je tiens également à vous remercier pour les 6 mois passés au sein de votre service. Vos enseignements et votre humanité sont des éléments qui marqueront ma vie de médecin.

A Monsieur le Professeur Velly : Je te remercie de me faire l'honneur de siéger dans ce jury et de juger mon travail. Merci également pour la confiance que tu m'accordes et de m'avoir recruté au sein des « Timone's Boys » ! C'est un vrai honneur de travailler à tes côtés. J'espère du fond du cœur que cette collaboration sera fructueuse !

A Monsieur le Docteur Lehingue : Sam merci pour le temps que tu as consacré à ce travail ! Tu as fait preuve de beaucoup de patience. Tes conseils m'ont permis de mener à bien ce travail.

A Monsieur le Docteur Coiffard : Ben, merci de me faire l'honneur de siéger à mon jury.

Sommaire

Résumé	2
Introduction	3
Matériel et méthodes.....	3
Population étudiée et collecte des données.....	3
Définitions	4
Analyse statistique.....	4
Résultats	5
Caractéristiques des patients	5
Caractéristiques des épisodes de PAVM à Pseudomonas Aeruginosa	7
Comparaison entre épisodes de PAVM à Pa MDR et épisodes à Pa sensible	7
Facteurs associés à la mortalité à J30.....	10
Discussion.....	12
Références	15
Annexes	18

Résumé

Contexte : La combinaison d'une résistance accrue aux antibiotiques et d'une diminution de la découverte de nouvelles molécules antibiotiques est une préoccupation sérieuse dans le domaine de la réanimation. Cependant, le lien entre la résistance bactérienne et le pronostic reste controversé. *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) est l'un des principaux agents pathogènes à l'origine des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM). La fréquence des souches multirésistantes est cependant en augmentation. Le but de notre étude était donc d'évaluer la relation entre les épisodes de PAVM à *Pa* multi-résistant et la mortalité à J30.

Méthodes : A partir d'une base de données longitudinales française multicentrique rétrospective (2010-2016), des données physiologiques et descriptives correspondant à des épisodes de PAVM à *Pa* ont recueillis. Le caractère multi-résistant était défini comme une non-sensibilité à au moins un agent dans trois classes d'antibiotiques. Pour étudier le lien entre les épisodes multi-résistants et la mortalité hospitalière à J30, nous avons effectué une analyse de survie multivariée en utilisant le modèle de fragilité non linéaire multivarié.

Résultats : Au total, 230 patients ont présenté 286 épisodes de PAVM à *Pa*. Un maximum de trois épisodes par patient a été observé. 73 épisodes étaient multi-résistants et 213 étaient sensibles. Dans le modèle multivarié, les facteurs indépendamment associés à la mortalité à J30 étaient l'âge (HR, 1.02, 95% CI, 1.01-1.04, p=0.0064), l'hospitalisation dans les 6 mois précédant le premier épisode (HR, 2.31, 95% CI, 1.50-3.60, p=0.0002), l'insuffisance rénale chronique (HR, 2.34, 95% CI, 1.15-4.77, p=0.0196) et la récurrence d'une PAVM à *Pa* (HR, 2.29, 95% CI, 1.79-4.87, p=0.032). Finalement, le caractère multi-résistant de *Pa* lors de la PAVM n'était pas associé à une augmentation de la mortalité (HR, 0.87, 95% CI, 0.52-1.45, p=0.59).

Conclusion : Cette étude n'identifie pas de relation entre le profil de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* et la mortalité.

Mots-clés : Pneumonies acquises sous ventilation mécanique ; *Pseudomonas aeruginosa* ; Multirésistance aux antibiotiques ; Mortalité ; Récurrence

Introduction

Les pneumonies nosocomiales sont les infections les plus fréquentes dans les unités de réanimation, les patients sous ventilation mécanique étant les plus exposés. L'incidence des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) varie de 8 à 28 % chez l'ensemble des patients ventilés en réanimation (1). L'incidence des PAVM est comprise entre 1,9 et 3,8 pour 1000 jours de ventilation aux Etats-Unis et dépasse 18 pour 1000 jours de ventilation en Europe (2). Ces divergences s'expliquent au moins en partie par la définition utilisée pour le diagnostic (3). *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) est le principal pathogène responsable des PAVM (avec *Staphylococcus aureus*), avec une prévalence de 4,1% dans une étude observationnelle réalisée dans 11 pays (4).

Le traitement des PAVM à *Pa* est difficile en raison de l'augmentation de la fréquence des souches multirésistantes. La multirésistance (MDR) varie d'un pays à l'autre et peut atteindre 40% (5). Cependant, il n'y a pas de relation établie entre multirésistance et pronostic. La mortalité attribuable à la multirésistance est très peu étudiée. Une étude récente (6) a rapporté que, comparé aux PAVM à *Pa* sensible, le ratio de risque ajusté de décéder en réanimation du fait d'une PAVM à *Pa* MDR était de 1,34 [95% CI (0.97; 1.87)], suggérant que l'impact sur la mortalité en réanimation est indirect. Il sera lié à augmentation de la durée de séjour (7).

L'objectif de notre étude était donc d'évaluer la relation entre les épisodes de PAVM à *Pa* multi-résistant et la mortalité.

Matériel et méthodes

Population étudiée et collecte des données

Nous avons conduit une étude rétrospective dans trois unités de réanimation de deux hôpitaux français entre janvier 2010 et décembre 2016. L'analyse était basée sur des données provenant d'une base de données longitudinale rétrospective. L'étude a été approuvée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL #CIL/AP-HM 2017/48).

Les patients éligibles étaient âgés d'au moins 18 ans, admis en réanimation, avec un diagnostic de PAVM en accord avec les définitions de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) (8) et avec une confirmation microbiologique de la culture mono microbienne de *Pa*.

La date du prélèvement microbiologique a été considérée comme le début de la PAVM.

Les données suivantes ont été collectées : âge, sexe, comorbidités, origine et motif de l'admission en réanimation, scores de défaillance d'organes (Sepsis-related Organ Failure Assessment [SOFA] et Simplified Acute Physiology Score II [SAPS]), durée de la ventilation mécanique, durée de séjour en réanimation et à l'hôpital, décès à J30.

Des informations concernant chaque épisode ou récurrence des PAVM ont été également collectées : le score SOFA, l'antibiothérapie reçue, l'initiation d'une antibiothérapie probabiliste ou non (et son éventuelle adéquation), le délai entre le prélèvement et l'antibiothérapie adéquate, les profils de résistance aux germes, l'association d'une ou plusieurs défaillances d'organe (Choc septique, syndrome de détresse respiratoire aiguë [SDRA], lésion rénale aiguë), l'existence ou non d'une bactériémie dans les 48 heures avant et après le diagnostic de la PAVM.

Définitions

Le diagnostic de PAVM a été retenu conformément à la définition de l'IDSA (8) : la PAVM se réfère à une pneumonie qui survient plus de 48 à 72 heures après l'intubation trachéale.

La confirmation microbiologique était obtenue par culture quantitative soit par lavage broncho alvéolaire (LBA) avec un seuil de 10^4 CFU/ml soit par aspiration trachéale avec un seuil de 10^5 UFC/ml.

La multirésistance était définie comme une non sensibilité à au moins un agent dans trois classes d'antibiotiques différentes ou plus (9).

Une antibiothérapie était considérée comme probabiliste quand elle a été administrée dans les 24 heures suivant le prélèvement microbiologique et avant de connaître l'antibiogramme.

L'antibiothérapie probabiliste était considérée comme adéquate lorsque la souche de *Pa* isolée était sensible à au moins un des agents antimicrobiens prescrit.

La récurrence était définie comme la persistance ou la récurrence des critères de PAVM définis ci-dessus, documentés à *Pa* au moins deux jours après la fin de l'antibiothérapie initié pour l'épisode précédent (10).

Le critère principal était la mortalité hospitalière toutes causes confondues à J 30.

Analyse statistique

Nous avons d'abord décrit les caractéristiques des patients puis celles des épisodes de PAVM. Les données quantitatives sont présentées sous forme de moyennes \pm écart type ou médianes (interquartiles). Les données qualitatives ont été présentées en pourcentages (%).

Nous avons ensuite comparé les épisodes de PAVM à *Pa* MDR et à *Pa* sensible. Pour prendre en compte la survenue de plusieurs PAVM par sujet, nous avons réalisé des modèles univariés généralisés mixtes avec interception aléatoire. Nous avons utilisé la procédure PROC GLIMMIX disponible dans SAS Software V9.4.

Pour étudier le lien entre la multirésistance et la mortalité intra-hospitalière à J30, nous avons effectué une analyse de survie multivariée utilisant un modèle de fragilité multivarié non linéaire (avec distribution gamma de la fragilité). Nous avons utilisé comme point de départ le début du premier épisode pour chacun des événements d'un individu. Le modèle de fragilité a permis de prendre en compte l'hétérogénéité non observée due à la corrélation des données (récidive de PAVM pour un même patient). Le sujet a été défini comme un effet aléatoire. La mortalité à J30 a été définie comme l'évènement. Les patients encore en vie au 30eme jour après le début de la PAVM ont été censurés ainsi que les patients présentant une récurrence dans ces 30 jours (avec un délai de censure égal au délai de récurrence). Après avoir introduit toutes les variables dont la valeur de $p < 0.20$ dans les analyses univariées, nous avons effectué une sélection rétrospective en utilisant un seuil de 0.05 pour la signification statistique. Le modèle a été exécuté avec la procédure PROC PHREG disponible dans SAS V9.4.

Résultats

Caractéristiques des patients (Tableau 1)

Au total, 230 patients ayant déclaré au moins un épisode de PAVM à *Pa* ont été inclus au cours de cette période de 7 ans. Comme le montre le tableau 1, la détresse respiratoire aiguë était la principale cause d'admission (53.5%). Soixante pour cent des patients ont été admis en provenance d'un autre service. La durée médiane de ventilation était de 25 jours (IQR, 15 – 45 jours). La durée médiane de séjour en unité de réanimation était de 34 jours (IQR, 20 à 53 jours) et la mortalité brute en réanimation était de 53 %. Le taux de mortalité à J30 était de 22 %.

Tableau 1. Caractéristiques de la population

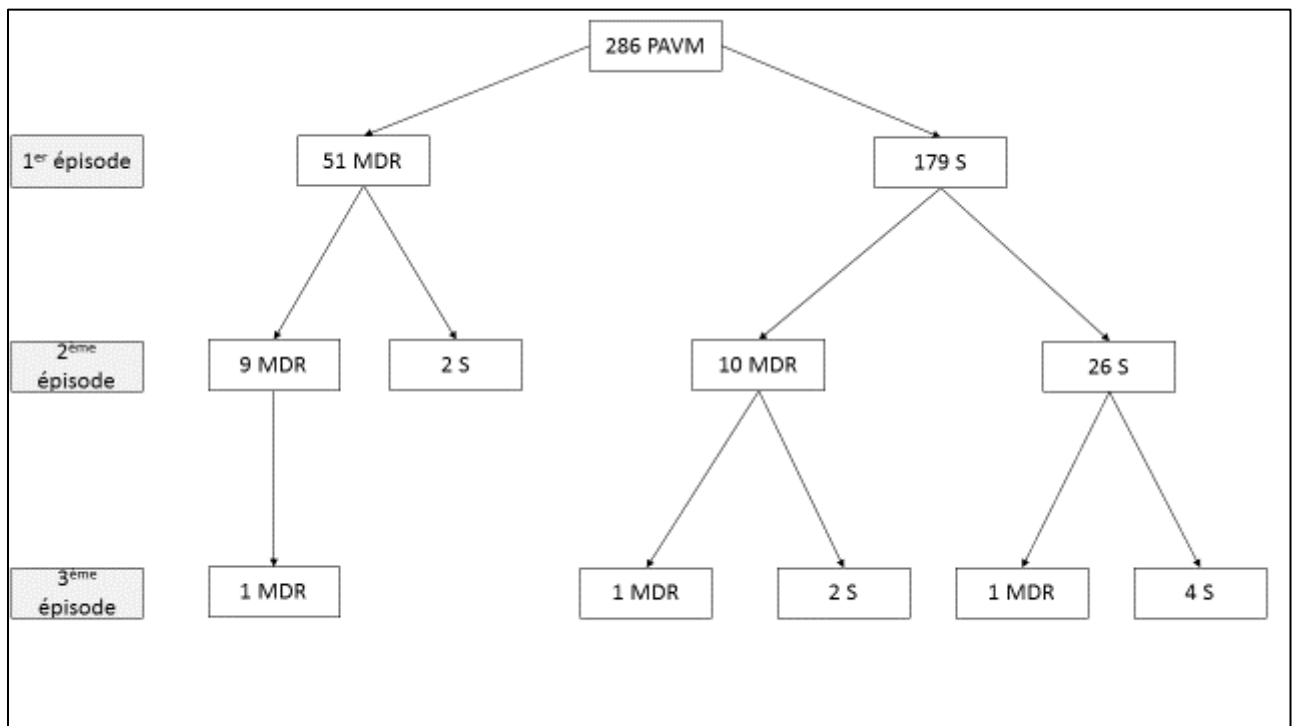
<i>Variable</i>	<i>Patients (N=230)</i>
Sexe masculin, n (%)	164 (71.3)
Age, années, médiane [IQR]	60 [47–69]
SAPS II, médiane [IQR]	45 [36-59]
SOFA, médiane [IQR]	7 [5-9]
Catégorie d'admission, n (%)	
Médecine	134 (58.3)
Chirurgie urgente	46 (20)
Chirurgie programmée	21 (9.1)
Trauma	29 (12.6)
Origine de l'admission, n (%)	
Admission directe	92 (40)
Motif d'admission de réanimation, n (%)	
Détresse respiratoire aigue	123 (53.5)
Détresse neurologique aigue	41 (17.8)
Choc septique	28 (12.2)
Défaillance cardiaque aigue	16 (7)
Autres	22 (9.6)
Pathologies chroniques, n (%)	
Cardiovasculaires	66 (28.7)
Rénales	14 (6.1)
Hépatiques	7 (3)
Diabète	48 (20.9)
BPCO	39 (17)
Mucoviscidose	18 (7.8)
Immunosuppression	48 (20.9)
Pathologies malignes	51 (22.2)
Hospitalisation dans les 6 derniers mois, n (%)	94 (40.9)
Antibiotique dans les 30 derniers jours, n (%)	67 (29.1)
Colonisation à <i>Pa</i> avant la PAVM, n (%)	79 (34.3)

SOFA, sepsis-related Organ Failure Assessment; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; BPCO, Broncho pneumopathies chronique obstructive; PAVM, Pneumonies acquises sous ventilation mécanique; *Pa*, *Pseudomonas aeruginosa*

Caractéristiques des épisodes de PAVM à *Pseudomonas Aeruginosa*

Un maximum de 3 épisodes par patient a été observé. La figure 1 montre la distribution des 286 épisodes de PAVM à *Pa*. Au total, 73 épisodes étaient MDR (51 [22.2%] au premier épisode de PAVM, 19 [40.4%] au deuxième épisode et 3 [33.3%] au troisième épisode) et 213 étaient sensibles (179 [77.8%] au premier épisode, 28 [59.9%] au deuxième épisode et 6 [6.7%] au troisième épisode). Les profils de résistance sont énumérés dans le tableau 1 en supplément.

Figure 1. Flow Chart



PAVM, Pneumonies acquises sous ventilation mécanique ; MDR, multirésistant ; S, Sensible

Comparaison entre épisodes de PAVM à *Pa* MDR et épisodes à *Pa* sensible (Tableau 2)

L'hospitalisation dans les 6 mois précédant le premier épisode de PAVM à *Pa* était plus fréquente dans le groupe MDR ($p = 0.002$). Un plus grand nombre de patients avaient reçus des antibiotiques au cours des 30 jours précédant l'épisode de PAVM à *Pa* dans le groupe MDR ($p = 0.02$). Il y avait également plus de patients admis d'un autre service ($p = 0.003$). Les patients atteints de mucoviscidose ($p = 0.0001$), les patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire ($p < 0.0001$), ainsi que les patients immunodéprimés ($p = 0.0003$) étaient plus présents dans le groupe MDR. Les patients présentant une colonisation à *Pa*

avant le premier épisode de PAVM ($p = 0.006$) étaient également plus représentés dans le groupe MDR. Une antibiothérapie probabiliste inadéquate était plus fréquente dans le groupe MDR (18.4% versus 4.7% ; $p = 0.002$). Enfin, la récurrence (deuxième ou troisième épisode de PAVM à Pa) était plus importante dans le groupe MDR ($p = 0.018$).

Tableau 2. Facteurs associés aux épisodes de PAVM à Pa MDR

<i>Variable</i>	<i>MDR</i> <i>N=73</i>	<i>Sensible</i> <i>N=213</i>	<i>P Value</i>
Sexe masculin, n (%)	54 (74.0)	154 (72.3)	0.83
Age, année, médiane [IQR]	58 [42-65]	60 [48-70]	0.36
SAPS II, médiane [IQR]	40 [31-50]	45 [36-58]	0.35
SOFA, médiane [IQR]	6 [4-9]	6 [4,9]	0.83
Catégorie d'admission, n (%)			0.06
Médecine	45 (61.6)	118 (55.4)	
Chirurgie urgente	20 (27.4)	38 (17.8)	
Chirurgie programmée	5 (6.8)	22 (10.3)	
Trauma	3 (4.1)	35 (16.4)	
Hospitalisation dans les 6 derniers mois, n (%)	41 (56.2)	71 (33.3)	0.003
Antibiotique dans les 30 derniers jours, n (%)	30 (41.1)	52 (24.4)	0.02
Origine de l'admission, n (%)			
Admission directe	18 (24.7)	98 (46.0)	0.003
Pathologies chroniques, n (%)			
Cardiovasculaires	15 (20.5)	68 (31.9)	0.09
Rénales	3 (4.1)	11 (5.2)	0.76
Hépatiques	2 (2.7)	6 (2.8)	0.88
Diabète	19 (26.0)	43 (20.2)	0.35
BPCO	16 (21.9)	32 (15.0)	0.26
Mucoviscidose	16 (21.9)	7 (3.3)	<0.0001
Transplantation pulmonaire	23 (31.5)	20 (9.4)	0.0001
Immunosuppression	29 (39.7)	33 (15.5)	0.0003
Pathologies malignes	13 (17.8)	50 (23.5)	0.36
Colonisation à <i>Pa</i> avant la PAVM, n (%)	36 (49.3)	63 (29.6)	0.006
Bactériémie à <i>Pa</i> dans les 48 h de la PAVM, n (%)	7 (9.6)	12 (5.7)	0.26
Choc septique dans les 48 heures, n (%)	42 (57.5)	116 (54.5)	0.70
SDRA dans les 48 heures de la PAVM, n (%)	50 (68.5)	148 (69.5)	0.95
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	20 (27.4)	38 (17.8)	0.14
Antibiothérapie probabiliste, n (%)			0.002
Absence d'antibiothérapie probabiliste	30 (42.3)	69 (32.5)	
Antibiothérapie probabiliste inadéquate	13 (18.3)	10 (4.7)	
Antibiothérapie probabiliste adéquate	28 (39.4)	133 (62.7)	
Antibiothérapie adéquate dans les 24 heures, n (%)	35 (47.9)	125 (58.7)	0.13
Délai entre le début de la VM et la PAVM, jours, médiane [IQR]	18 [9-34]	15 [7-27]	0.26
Une récurrence ou plus, n (%)	22 (30.14)	34 (16.0)	0.018

SOFA, sepsis-related Organ Failure Assessment; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; BPCO, Broncho pneumopathie chronique obstructive; SDRA, syndrome de détresse respiratoire aiguë; VM, ventilation mécanique ; PAVM, Pneumonies acquises sous ventilation mécanique; *Pa*, *Pseudomonas aeruginosa* ; MDR, multirésistant

Facteurs associés à la mortalité à J30 (Tableau 3)

Sur l'ensemble des 286 épisodes de PAVM, 99 patients sont décédés avant la récurrence dans les 30 jours. Dans l'analyse univariée, les facteurs associés à la mortalité au 30^{ème} jour étaient l'âge, l'hospitalisation dans les 6 mois précédant le premier épisode, une antibiothérapie dans les 30 derniers jours, une insuffisance rénale chronique et les pathologies malignes. L'absence d'antibiothérapie probabiliste a été identifiée comme facteur protecteur significatif (HR, 0.41, 95% CI, 0.21-0.82, p=0.012). Les marqueurs cliniques de gravité étaient associés à un risque accru de décès (Choc septique, SDRA, insuffisance rénale aiguë). La récurrence de PAVM à *Pa* était également associée au décès (HR, 2.26, 95% CI, 1.43-5.71, p=0.003).

Dans le modèle multivarié (avec la résistance en tant que variable forcée), les facteurs indépendamment associés à la mortalité au 30^{ème} jour étaient l'âge (HR, 1.02, 95% CI, 1.01-1.04, p=0.0064), l'hospitalisation dans les 6 mois précédant le premier épisode (HR, 2.31, 95% CI, 1.50-3.60, p=0.0002), l'insuffisance rénale chronique (HR, 2.34, 95% CI, 1.15-4.77, p=0.0196) et la récurrence de la PAVM à *Pa* (HR, 2.29, 95% CI, 1.79-4.87, p=0.032).

En revanche, cette analyse a mis en évidence qu'un épisode de PAVM à *Pa* MDR n'était pas associé comme un facteur de risque de décès (HR, 0.87, 95% CI, 0.52-1.45, p=0.592).

Tableau 3. Facteurs associés à la mortalité à J30 – Modèle de fragilité univarié et multivarié

Variable	Survivant N=187	Décédés à J30 N=99	Analyse univariée	P value	Analyse multivariée	P value
Sexe masculin, n (%)	141 (75.4)	67 (67.7)	0.73 [0.48-1.12]	0.151	0.56 [0.35-0.89]	0.013
Age, année, médiane [IQR]	57 [42-67]	63 [52-70]	1.01 [1.01-1.03]	0.022	1.02 [1.01-1.04]	0.0064
Hospitalisation dans les 6 derniers mois, n (%)	57 (30.5)	55 (55.6)	2.26 [1.51-3.40]	<0.0001	2.31 [1.50-3.60]	0.0002
Antibiothérapie dans les 30 derniers jours, n (%)	41 (21.9)	41 (41.4)	2.03 [1.35-3.04]	0.0006		
Catégorie d'admission, n (%)				0.057		
Médecine	98 (52.4)	65 (65.7)	3.30 [1.32-8.24]			
Chirurgie urgente	40 (21.4)	18 (18.2)	2.43 [0.90-6.55]			
Chirurgie réglée	16 (8.6)	11 (11.1)	3.57 [1.21-10.53]			
Trauma	33 (17.6)	5 (5.0)	1			
Origine à l'admission, n (%)						
Admission direct	82 (43.8)	34 (34.3)	1.35 [0.89-2.05]	0.1603		
Pathologies chroniques, n (%)						
Cardiovasculaires	50 (26.7)	33 (33.3)	1.29 [0.84-1.97]	0.243		
Rénales	5 (2.7)	9 (9.1)	2.20 [1.10-4.40]	0.0253	2.34 [1.15-4.77]	0.0196
Hépatiques	3 (1.6)	5 (5.0)	2.37 [0.96-5.88]	0.062		
Diabète	41 (21.9)	21 (21.2)	0.99 [0.61-1.61]	0.972		
BPCO	28 (15.0)	20 (20.2)	1.34 [0.85-2.29]	0.1842		
Mucoviscidose	14 (7.5)	9 (9.1)	1.13 [0.57-2.26]	0.7183		
Transplantation hépatique	29 (15.5)	14 (14.1)	0.85 [0.47-1.53]	0.585		
Immunosuppression	36 (19.2)	26 (26.3)	1.28 [0.81-2.04]	0.29		
Pathologies malignes	30 (16.0)	33 (33.3)	1.93 [1.26-2.96]	0.0024		
Colonisation à <i>Pa</i> avant l'épisode de PAVM, n (%)	68 (36.4)	31 (31.3)	1.30 [0.84-2.01]	0.233		
SAPS II, médiane [IQR]	44 [35 – 53]	43 [36 – 62]	1.01 [0.99-1.02]	0.1448		
SOFA, médiane [IQR]	5 [3-8]	8 [6-11]	1.23 [1.16-1.31]	<0.0001	1.17 [1.10-1.25]	<0.0001
Délai entre le début de la VM et la PAVM, jours, médiane [IQR]	16 [8-29]	12 [6-28]	0.99 [0.98-1.00]	0.1706		
Antibiothérapie probabiliste, n (%)				0.0410		0.0386
Absence d'antibiothérapie probabiliste	72 (38.5)	27 (27.3)	0.41 [0.21-0.82]	0.0120	0.61 [0.30-1.25]	0.1974
Antibiothérapie probabiliste inadéquate	10 (5.3)	13 (13.1)	1		1	
Antibiothérapie probabiliste adéquate	104 (55.6)	57 (57.6)	0.58 [0.31-1.08]	0.0866	0.43 [0.22-0.85]	0.014
Antibiothérapie efficace dans les 24 heures, n (%)	101 (54.0)	59 (59.6)	1.22 [0.82 – 1.82]	0.34		
Bactériémie à <i>Pa</i> dans les 48h du début de la PAVM, n (%)	10 (5.3)	9 (9.1)	1.36 [0.65-2.81]	0.41		
Choc septique dans les 48h du début de la PAVM, n (%)	84 (44.9)	74 (74.7)	3.03 [1.92-4.78]	<0.0001		
SDRA dans les 48h du début de la PAVM, n (%)	111 (59.4)	87 (87.9)	4.13 [2.25-7.57]	<0.0001	3.46 [1.78-6.79]	0.0003
Insuffisance rénale dans les 48 h du début de la PAVM, n (%)	26 (13.9)	32 (32.3)	2.32 [1.52-3.57]	0.0001		
PAVM à <i>Pa</i> MDR, n (%)	45 (24.1)	28 (28.3)	1.18 [0.71-1.75]	0.6258	0.87 [0.52-1.45]	0.5922
Une récurrence ou plus, n (%)	32 (17.1)	24 (24.2)	2.86 [1.43-5.71]	0.003	2.29 [1.79-4.87]	0.032

SOFA, sepsis-related Organ Failure Assessment; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score II; BPCO, Broncho pneumopathie chronique obstructive; SDRA, syndrome de détresse respiratoire aigue; VM, ventilation mécanique ; PAVM, Pneumonies acquises sous ventilation mécanique; Pa, Pseudomonas aeruginosa ; MDR, multirésistant

Discussion

Dans cette étude, le profil de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* responsable de la PAVM n'était pas associé à une augmentation de la mortalité. Le fait que la récurrence soit associée à la mortalité suggère que plus le patient s'aggrave et reste dépendant de la ventilation mécanique, plus le risque de récurrence et de décès augmente. Cependant la résistance de *Pa* augmente également avec la récurrence.

L'absence d'antibiothérapie probabiliste était associée à une meilleure survie comparée à une antibiothérapie probabiliste inadéquate dans notre modèle univarié (HR, 0.41, 95% CI, 0.21-0.82, $p=0.0120$). Cela s'explique dans cette étude rétrospective par le fait qu'une stratégie attentiste a été privilégiée chez les patients les moins sévères, dans l'attente de l'identification du germe et de l'antibiogramme. Cependant cette relation ne se retrouve plus dans le modèle multivarié.

Nous n'avons pas retrouvé dans cette cohorte de situation d'impasse thérapeutique, ce qui ne permet pas d'extrapoler le lien entre mortalité et résistance.

Dans la littérature, le risque d'acquies une PAVM est plus élevé dans les 5 premiers jours de la ventilation mécanique (3%), la durée moyenne entre l'intubation et le développement de la PAVM était de 3.3 jours (11,12). Ce risque diminue de 2% par jour entre le 5^{ème} et 10^{ème} jour de ventilation et de 1 % par jour pendant les jours restants (4). La broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la durée de ventilation mécanique supérieure à 8 jours et l'administration préalable d'antibiotiques sont des facteurs connus pour être associées aux PAVM à *Pa* (13).

En réanimation, les PAVM sont associées à un taux de mortalité d'environ 20 %. Cependant, la mortalité imputable (pourcentage de décès qui n'aurait pas eu lieu en l'absence de l'infection) à cette infection reste débattue, avec une estimation comprise entre 5 et 13 % (14). L'une des explications de cette variabilité importante est liée à la difficulté d'établir un modèle statistique permettant de distinguer la mortalité imputable des autres facteurs de risque de décès. En prenant en compte la dépendance temporelle du facteur de risque (PAVM) et de l'existence de risque compétitifs (décès et récurrence), Nguile-Makao (15), en utilisant un modèle multi-états, a rapporté que la mortalité associée aux PAVM n'était que de 8,1 % pour une période d'observation de 120 jours. Les patients chirurgicaux et les patients ayant un score SAPS II intermédiaire à l'admission en réanimation avait une mortalité attribuable à la PAVM

plus élevée. Ces résultats ont été également obtenus en utilisant le modèle des risques compétitifs (14).

La mortalité associée aux épisodes de PAVM à *Pa* est difficile à établir clairement. Une augmentation de 20 % du risque de décès en réanimation chez les patients atteint d'une PAVM à *Pa* a récemment été rapportée (6). La conclusion des auteurs était que la baisse de mortalité était liée à un risque de récurrence réduit. Ainsi, l'effet sur la mortalité pourrait être indirect en raison d'un séjour prolongé en réanimation. Nos résultats sont cohérents avec cette conclusion. Cependant, l'avantage de notre étude est d'analyser la mortalité hospitalière à J30 et pas seulement la mortalité en réanimation, ce qui nous a permis d'éliminer un risque de biais concurrentiel (6). De plus, en considérant tous les épisodes de PAVM, nous faisons le lien entre la mortalité et la récurrence plutôt qu'avec la résistance de *Pa*.

Etudier l'impact de la résistance de *Pa* sur la mortalité est compliqué à appréhender. La première raison est qu'il n'y a pas de consensus international sur la définition de la multirésistance, ce qui rend difficile la comparaison directe de la littérature. Cependant, des experts internationaux ont récemment proposé une définition standardisée des résistances (9).

Les souches résistantes sont potentiellement associées à un traitement antibiotique probabiliste inapproprié, principal déterminant de la mortalité chez les patients atteints de pneumonie en réanimation (16). La multirésistance diminue donc les options thérapeutiques et augmente le risque de retard d'une antibiothérapie adaptée (17). La relation entre l'inadéquation de l'antibiothérapie initiale et la mortalité précoce a déjà été rapportée, mais le rôle propre de la multirésistance reste controversé (18). Il est donc crucial de déterminer si les PAVM associées à des souches résistantes de *Pa* sont associées à un risque plus important de décès par rapport aux souches sensibles. L'absence de différence indiquerait que les PAVM en soi ne sont pas un facteur majeur contribuant au décès en réanimation et/ou que la pathogénicité de *Pa* varie en fonction de son phénotype. Une autre explication serait que la mortalité attribuable aux PAVM est d'avantage liée à la gravité de l'épisode infectieux qu'à la résistance aux antibiotiques elle-même (19). Aloush et al. (20) ont signalé une augmentation non significative de la mortalité hospitalière à la suite d'une colonisation ou d'une infection en comparaison à leurs patients témoins appariés. Une association significative avec la mortalité a été rapportée pour les patients colonisés ou infectés à *Pa* MDR lors de l'utilisation d'un modèle multivarié (OR : 4.4; p=0.04) (16). Cependant, tous les patients n'étaient pas hospitalisés en réanimation, les colonisations n'étaient pas distinguées des infections et les prélèvements étaient effectués sur de nombreux sites (plaie, hémoculture, respiratoire,

urinaire). L'association entre la multi résistance et l'augmentation de la durée de séjour en réanimation a déjà été rapportée (1).

Les résultats de notre étude nous obligent à nous concentrer sur la valeur adaptative bactérienne ou « fitness bactérien ». Le fitness bactérien est défini comme la capacité d'une bactérie d'ajuster son métabolisme aux conditions environnementales, de survivre et de croître. La pression de sélection exercée par les antibiotiques aurait un coût métabolique (21). Cela pourrait à son tour diminuer la capacité du micro-organisme à produire des facteurs de virulence. Il a été montré que l'apparition d'une mutation de résistance aux fluoroquinolones (22) entraîne une modification profonde de la machinerie cellulaire de *Pa*. Une récente étude in vitro (23) n'a révélé aucune altération de la pathogénicité chez les mutants résistants à la ceftazidime et à la ciprofloxacine. Cependant, une pathogénicité altérée a été retrouvée chez les mutants résistants au méropénème. Il est également suggéré que l'acquisition d'une résistance peut modifier la virulence et la pathogénicité par d'autres mécanismes qu'une augmentation du coût métabolique (24). D'autres découvertes récentes (25) confirment l'existence d'une reprogrammation métabolique permettant d'éviter ce coût lié à la surexpression des pompes à efflux de *Pa*.

En conclusion, notre étude ne retrouve pas de lien entre le profil de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* et la mortalité.

Références

1. Klompas M, Platt R. Ventilator-associated pneumonia--the wrong quality measure for benchmarking. *Ann Intern Med.* 2007 Dec 4;147(11):803–5.
2. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* 2017 Nov;36(11):1999–2006.
3. Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, Kollef MH. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians criteria. *Crit Care Med.* 2012 Jan;40(1):281–4.
4. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, Griffith LE, Guyatt GH, Leasa D, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Intern Med.* 1998 Sep 15;129(6):433–40.
5. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care [Internet].* 2015;19(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446947/>
6. von Cube MK, Timsit J-F, Sommer H, Darmon M, Schwebel C, Bailly S, et al. Relative risk and population-attributable fraction of ICU death caused by susceptible and resistant *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: a competing risks approach to investigate the OUTCOMEREA database. *Intensive Care Med.* 2018 Mar 16;
7. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, Bergmans DCJJ, Camus C, Bauer TT, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis.* 2013 Aug;13(8):665–71.
8. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, Muscedere J, Sweeney DA, Palmer LB, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2016 Sep 1;63(5):e61–111.
9. Magiorakos A-P, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Mar;18(3):268–81.
10. Rello J, Mariscal D, March F, Jubert P, Sanchez F, Valles J, et al. Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in ventilated patients: relapse or reinfection? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Mar;157(3 Pt 1):912–6.
11. Torres A, Niederman MS, Chastre J, Ewig S, Fernandez-Vandellos P, Hanberger H, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical

Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017 Sep;50(3).

12. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, Vera-Llonch M, Bellm L, Redman R, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest*. 2002 Dec;122(6):2115–21.
13. Rello J, Ausina V, Ricart M, Puzo C, Quintana E, Net A, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):193–8.
14. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, Depuydt P, Vésin A, Garrouste-Orgeas M, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1133–9.
15. Nguile-Makao M, Zahar J-R, Français A, Tabah A, Garrouste-Orgeas M, Allaouchiche B, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med*. 2010 May;36(5):781–9.
16. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med*. 1996 May;22(5):387–94.
17. Peña C, Gómez-Zorrilla S, Oriol I, Tubau F, Dominguez MA, Pujol M, et al. Impact of multidrug resistance on *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia outcome: predictors of early and crude mortality. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. 2013 Mar;32(3):413–20.
18. Tumbarello M, De Pascale G, Treccarichi EM, Spanu T, Antonicelli F, Maviglia R, et al. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2013 Apr;39(4):682–92.
19. Luyt C-E, Aubry A, Lu Q, Micaelo M, Bréchet N, Brossier F, et al. Imipenem, meropenem, or doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1372–80.
20. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y, Cabili S, Carmeli Y. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Jan;50(1):43–8.
21. Pope CF, McHugh TD, Gillespie SH. Methods to determine fitness in bacteria. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2010;642:113–21.
22. Stickland HG, Davenport PW, Lilley KS, Griffin JL, Welch M. Mutation of *nfxB* causes global changes in the physiology and metabolism of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Proteome Res*. 2010 Jun 4;9(6):2957–67.
23. Cabot G, Zamorano L, Moyà B, Juan C, Navas A, Blázquez J, et al. Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* Antimicrobial Resistance and Fitness under Low and High Mutation Rates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016 Jan 4;60(3):1767–78.
24. Olivares J, Alvarez-Ortega C, Linares JF, Rojo F, Köhler T, Martínez JL. Overproduction of the multidrug efflux pump MexEF-OprN does not impair *Pseudomonas aeruginosa* fitness in competition

tests, but produces specific changes in bacterial regulatory networks. *Environ Microbiol.* 2012 Aug;14(8):1968–81.

25. Olivares Pacheco J, Alvarez-Ortega C, Alcalde Rico M, Martínez JL. Metabolic Compensation of Fitness Costs Is a General Outcome for Antibiotic-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Mutants Overexpressing Efflux Pumps. *mBio.* 2017 25;8(4).

Annexes

Tableau S1.

<i>Antibiotic resistance</i>	<i>Resistant</i>	<i>Susceptible</i>	<i>No tested</i>
Ticarcillin, n (%)	64 (90.1)	82 (35.2)	0
Ticarcillin + clavulanic acid, n (%)	69 (94.5)	82 (38.7)	0
Piperacillin, n (%)	19 (26.0)	9 (4.2)	173 (60.5)
Piperacillin Tazobactam, n (%)	49 (67.1)	26 (12.2)	0
Cefepim, n (%)	32 (43.8)	8 (3.8)	112 (39.2)
Ceftazidim, n (%)	46 (63)	23 (10.8)	0
Imipenem, n (%)	55 (75.3)	39 (18.3)	0
Gentamicin, n (%)	39 (53.4)	16 (7.5)	14 (4.9)
Amikacin, n (%)	29 (39.7)	9 (4.2)	0
Colimycin, n (%)	0	0	188 (65.7)
Ciprofloxacin, n (%)	50 (68.5)	16 (7.6)	0



Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Professeur Jacques Sarles

Tél : 04 91 38 80 60

Ligne privée

Tél : 04 91 34 67 36

cil@ap-hm.fr

Le 15/09/2017

A Mr le Pr Papazian

Philippe TOURRON

Responsable sécurité
des systèmes d'information

Tél : 04 91 38 16 20

Philippe.tourron@ap-hm.fr

rssi@ap-hm.fr

Cher collègue,

La fiche de déclaration du traitement : «**Pyodead**»

dont vous avez la responsabilité de mise en œuvre, est inscrite au registre
CIL/AP-HM sous le numéro :

2017-48

Vous pouvez considérer l'utilisation de ce traitement comme en règle de
déclaration vis-à-vis de la CNIL. Toute modification du traitement dans
ses modalités, aspects techniques ou finalité rendrait cette déclaration
obsolète et doit être signalée et faire l'objet d'une nouvelle déclaration
avant toute mise en œuvre. Le manquement à cette obligation mettrait en
cause votre responsabilité à titre personnel.

Nous sommes à votre disposition pour tout renseignement complémentaire
et vous adressons nos sincères salutations.

Pr J. SARLES
CIL

Philippe TOURRON
RSSI

Commission d’Ethique

Secrétaire

Jean Reignier
jean.reignier@chu-nantes.fr

Membres SRLF

Fabienne Bordet
Thierry Boulain
Sandrine Dray
Frédéric Gonzalez
Alexandra Laurent
Odile Noizet-Yverneau
Jean-Pierre Quenot
Jean-Philippe Rigaud
Stéphane Rolando
Mathieu Série
Lilia Soufir
Thierry Van Der Linden

Membres non SRLF

Isabelle Blondiaux
Bertrand Quentin

Direction Administrative

Chantal Sevens
chantal.sevens@srlf.org

Secrétariat

Mathieu Lloung
Florence Neels
secretariat@srlf.org

Dr Samuel LEHINGUE
Réanimation - Détresses respiratoires et Infections
Sévères
APHM
CHU Nord
Marseille

Paris, le 10 mars 2017,

Cher Collègue,

Votre projet de recherche «Etude de l’association entre le profil de résistance antibiotique des pneumonies acquises sous ventilation mécanique à *Pseudomonas aeruginosa* et le pronostic des patients» (référence CE SRLF17-04) a été évalué par la Commission d’éthique de la SRLF lors de sa réunion du 07/03/2017.

La Commission d’éthique donne un **avis favorable** à votre projet.

Pour information, je vous rappelle que l’avis de la CE de la SRLF ne dispense pas des obligations légales éventuelles et qu’il reste de la responsabilité de l’investigateur et du promoteur éventuel de l’étude de se mettre en conformité avec la loi sur la recherche biomédicale et en particulier de procéder aux soumissions ou avis aux comités ou commissions légalement compétentes.

Recevez, Cher Collègue, l’assurance de nos salutations distinguées.

Pr Jean Reignier
Secrétaire de la Commission d’Ethique



SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Résumé

Contexte : La combinaison d'une résistance accrue aux antibiotiques et d'une diminution de la découverte de nouvelles molécules antibiotiques est une préoccupation sérieuse dans le domaine de la réanimation. Cependant, le lien entre la résistance bactérienne et le pronostic reste controversé. *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) est le principal agent pathogène à l'origine des pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM), or il devient de plus en plus résistant aux antibiotiques. Le but de notre étude était donc d'évaluer la relation entre les épisodes de PAVM à *Pa* multi-résistant et la mortalité à J30.

Méthodes : A partir d'une base de données longitudinales française multicentrique prospective (2010-2016), les données physiologiques et descriptives correspondant à des épisodes de PAVM à *Pa* ont recueillis. Le caractère multi-résistant était défini comme une non-sensibilité à au moins un agent dans trois classes d'antibiotiques ou plus. Pour analyser si les épisodes multi-résistants étaient associés à une mortalité hospitalière à J30, nous avons effectué une analyse de survie multivariée en utilisant le modèle de fragilité non linéaire multivarié.

Résultats : Au total, 230 patients ont présenté 286 épisodes de PAVM à *Pa*. Un maximum de trois épisodes par patient a été observé. 73 épisodes étaient multi-résistant et 213 étaient sensible. Dans le modèle multivarié, les facteurs associés indépendamment à la mortalité à J30 incluaient l'âge (HR, 1.02, 95% CI, 1.01-1.04, p=0.0064), l'hospitalisation dans les 6 mois précédant le premier épisode (HR, 2.31, 95% CI, 1.50-3.60, p=0.0002), l'insuffisance rénale chronique (HR, 2.34, 95% CI, 1.15-4.77, p=0.0196) et la récurrence d'une PAVM à *Pa* (HR, 2.29, 95% CI, 1.79-4.87, p=0.032). Finalement, le caractère multi-résistant de *Pa* lors de la PAVM n'était pas associé à une augmentation de la mortalité (HR, 0.87, 95% CI, 0.52-1.45, p=0.59).

Conclusion : Cette étude n'identifie pas de relation entre le profil de résistance de *Pseudomonas aeruginosa* et la mortalité.

Mots-clés : Pneumonies acquises sous ventilation mécanique ; *Pseudomonas aeruginosa* ; Multirésistance aux antibiotiques ; Mortalité ; Récurrence