



HAL
open science

Intérêt de la Cytométrie de Flux dans le Point of Care Infectieux : étude de faisabilité aux urgences

Alexandra Barbaresi

► **To cite this version:**

Alexandra Barbaresi. Intérêt de la Cytométrie de Flux dans le Point of Care Infectieux : étude de faisabilité aux urgences. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02967935

HAL Id: dumas-02967935

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02967935>

Submitted on 15 Oct 2020

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.



**Intérêt de la Cytométrie de Flux dans le Point of Care Infectieux :
étude de faisabilité aux urgences**

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le vendredi 5 juin 2020

Par Madame BARBARESI Alexandra

Née le 28 septembre 1992 à Lyon (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. MEDECINE D'URGENCE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MICHELET Pierre

Président

Monsieur le Professeur ROCH Antoine

Assesseur

Monsieur le Professeur GERBEAUX Patrick

Assesseur

Monsieur le Docteur SOLIVERES Thomas

Directeur



**Intérêt de la Cytométrie de Flux dans le Point of Care Infectieux :
étude de faisabilité aux urgences**

Présentée et publiquement soutenue devant

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES
DE MARSEILLE**

Le vendredi 5 juin 2020

Par Madame BARBARESI Alexandra

Née le 28 septembre 1992 à Lyon (69)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. MEDECINE D'URGENCE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MICHELET Pierre

Président

Monsieur le Professeur ROCH Antoine

Assesseur

Monsieur le Professeur GERBEAUX Patrick

Assesseur

Monsieur le Docteur SOLIVERES Thomas

Directeur



FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	:	Pr. Georges LEONETTI
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	:	Pr. Jean-Michel VITON
------------------	---	------------------------------

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1^{er} cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2^{ème} cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1^{er} cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2^{ème} cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

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

MM NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
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
RIDINGS Bernard
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
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

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	RUFUO 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

2018

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUEDJ Eric
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	<i>GUYS Jean-Michel Surnombre</i>
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
ASTOUL Philippe	<i>CURVALE Georges Surnombre</i>	HARDWIGSEN Jean
ATTARIAN Shahram	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AUDOUIN Bertrand	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AUQUIER Pascal	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
AVIERINOS Jean-François	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTHET Marc	<i>DELPERO Jean-Robert Surnombre</i>	<i>KERBAUL François Détachement</i>
BARTOLI Christophe	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLI Jean-Michel	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BARTOLI Michel	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BASTIDE Cyrille	DUBUS Jean-Christophe	LANÇON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERDAH Stéphane	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
<i>BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019</i>	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	EBBO Mikaël	LECHEVALLIER Eric
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LEGRE Régis
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEONE Marc
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONETTI Georges
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEPIDI Hubert
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEVY Nicolas
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	MACE Loïc
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MAGNAN Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MANCINI Julien
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	GABERT Jean	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILLION Matthieu
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHIARONI Jacques	GRIMAUD Jean-Charles	OLIVE Daniel
CHINOT Olivier	GROB Jean-Jacques	OUAFIK L'Houcine
		OVAERT-REGGIO Caroline

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe

PARRATTE Sébastien Disponibilité

PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao

PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique

PIQUET Philippe

PIRRO Nicolas

POINSO François

RACCAH Denis

RANQUE Stéphane

RAOULT Didier

REGIS Jean

REYNAUD/GAUBERT Martine

REYNAUD Rachel

RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth

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

SARLON-BARTOLI Gabrielle

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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

AHERFI Sarah	DEVILLIER Raynier	LOOSVELD Marie
ANGELAKIS Emmanouïl (<i>disponibilité</i>)	DUBOURG Grégory	MAAROUF Adil
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	DUCONSEIL Pauline	MACAGNO Nicolas
BARTHELEMY Pierre	DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André
BEGE Thierry	ELDIN Carole	MOTTOLA GHIGO Giovanna
BELIARD Sophie	FABRE Alexandre	NGUYEN PHONG Karine
BENYAMINE Audrey	FAURE Alice	NINOVE Laetitia
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	FOLETTI Jean-Marc	NOUGAIREDE Antoine
BERTRAND Baptiste	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BEYER-BERJOT Laura	FRANKEL Diane	PAULMYER/LACROIX Odile
BIRNBAUM David	FROMNOT Julien	PESENTI Sébastien
BONINI Francesca	GASTALDI Marguerite	RADULESCO Thomas
BOUCRAUT Joseph	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BOULAMERY Audrey	GIUSIANO Bernard	ROBERT Philippe
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROMANET Pauline
BOUSSEN Salah Michel	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BUFFAT Christophe	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
CAMILLERI Serge	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
CARRON Romain	GUERIN Carole	SECQ Véronique (<i>disponibilité</i>)
CASSAGNE Carole	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	STELLMANN Jan-Patrick
CERMOLACCE Michel	GUIDON Catherine	SUCHON Pierre
CHAUDET Hervé	GUIVARCH Jokthan	TABOURET Emeline
CHRETIEN Anne-Sophie	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
COZE Carole	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CUNY Thomas	KASPI-PEZZOLI Elise	TOMASINI Pascale
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	L'OLLIVIER Coralie	TOSELLO Barthélémy
DALES Jean-Philippe	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
DAUMAS Aurélie	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VELY Frédéric
DELLIAUX Stéphane	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DESPLAT/JEGO Sophie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSILI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THIERY Didier (nomination au 01/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

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)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-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 Médicale
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
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)
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)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-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)
CUISSET 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 VISCERALE ET DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU-PH)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
 LAUNAY Franck (PU-PH)
 MERROT Thierry (PU-PH)
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
 FAURE Alice (MCU PH)
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

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)
 SALAS Sébastien (PU-PH)
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
 TABOURET Emeline (MCU-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 ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
 LEGRE Régis (PU-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)
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
 BERBIS Julie (PU-PH)
 BOYER Laurent (PU-PH)
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
 THIRION Xavier (PU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
 AMABILE Philippe (PU-PH)
 BARTOLI Michel (PU-PH)
 BOUFI Mourad (PU-PH)
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
 PIQUET Philippe (PU-PH)
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

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

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

LEPIDI Hubert (PU-PH)
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) Retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
 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)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

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

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)
 BOURRIQUEN Maryline (MAST)
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
 LUCAS Guillaume (MAST)
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
 MELLINAS Marie (MAST)
 ROMAN Christophe (MAST)
 TRINQUET Laure (MAST)

GENETIQUE 4704

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

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

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

BRUE Thierry (PU-PH)
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
 CUNY Thomas (MCU PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

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

IMMUNOLOGIE 4703**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

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

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)

FERON François (PR) (69ème section)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

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

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
 MILLION Matthieu (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)
 ELDIN Carole (MCU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

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

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

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

MEDECINE GENERALE 5303**MEDECINE D'URGENCE 4805**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

KERBAUL François (PU-PH) détachement
 MICHELET Pierre (PU-PH)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

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

NEPHROLOGIE 5203

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)
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
 NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) (nomination au 01/10/2019)

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

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

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

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

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

NEUROLOGIE 4901**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

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

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)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
 POINSO François (PU-PH)
 GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

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

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

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

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

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

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)
 MATHIEU Marion (MAST)

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)
 OVAERT Caroline (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

PHYSIOLOGIE 4402

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

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

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

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (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)

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

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

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

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001**UROLOGIE 5204**

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

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

**Intérêt de la Cytométrie de Flux dans le Point of Care Infectieux :
étude de faisabilité aux urgences**

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Michelet :

Vous me faites l'honneur de siéger en tant que président de mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir permis de participer à cette étude et de réaliser ce travail au sein des urgences de la Timone.

Merci du soutien que vous nous portez en tant que première promotion de D.E.S. d'urgences.

Je vous suis infiniment reconnaissante du temps que vous accordez à notre formation. Il s'est installé une véritable cohésion au sein de notre promotion. Vous avez su nous transmettre votre optimisme, votre détermination et ainsi nous donner la perspective d'un avenir lumineux pour la médecine d'urgence.

A Monsieur le Professeur Roch :

C'est un véritable honneur de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse et de vous savoir prendre part à la critique de mon travail.

Je vous remercie sincèrement pour votre implication dans notre formation.

Votre bienveillance et votre soutien à l'égard de notre promotion sont accueillies avec joie et respect.

A titre personnel, je vous suis infiniment reconnaissante de l'enseignement que vous m'avez apporté au sein de la réanimation de l'Hôpital Nord. Votre disponibilité et les conseils que vous avez pu m'adresser me sont chers.

Je vous adresse mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Gerbeaux :

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à mon travail.

Je n'ai pas souvent eu l'occasion de travailler à vos côtés, mais vos qualités de grand pédagogue et votre investissement universitaire auprès des étudiants en médecine vous précèdent. Je suis honorée que vous puissiez apporter un jugement d'expert à mon travail.

Je vous adresse toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Thomas Soliveres,

Je te remercie pour le temps que tu m'as accordé tout au long de ce travail, pour ton implication et ton aide précieuse. Merci d'avoir supervisé mon travail, ainsi que la réalisation de l'étude aux urgences du BMT. Tu as toujours été d'une disponibilité sans faille, tout d'abord lors du recueil de données, mais aussi lors de la rédaction de ma thèse, pendant laquelle tes conseils ont été très utiles.

Je te suis infiniment reconnaissante pour ton investissement et ton soutien.

A Madame Pénélope Bourgoin,

Je te remercie pour ton travail, pour ta disponibilité et pour ton aide tout au long de cette étude jusqu'à sa publication.

A Monsieur le Docteur Thibaut Markarian,

Je te remercie d'avoir supervisé le déroulement de cette étude.

Merci également pour ton aide et tes explications lors de l'écriture de ma thèse.

A l'équipe des urgences de la Timone,

Merci de votre accueil lors de mon choix aux urgences du BMT en été 2018. Merci de m'avoir autant appris. Je tiens à remercier toute l'équipe médicale et paramédicale d'avoir participé à la réalisation de cette étude.

Table des matières

I.	Introduction	2
II.	Matériel et méthodes	4
1.	Description de l'étude	4
2.	Données cliniques et paracliniques.....	5
3.	Gold standard pour le diagnostic infectieux final.....	6
4.	Description des tests	6
5.	Cytométrie de flux.....	6
6.	Analyse Statistique.....	7
III.	Résultats	8
1.	Inclusion des patients.....	8
2.	Epidémiologie	10
3.	Antibiothérapie, clinique et orientation des patients	12
4.	Examens para-cliniques.....	13
5.	Pathogènes isolés	14
6.	Description des biomarqueurs	15
a)	Niveaux d'expression des biomarqueurs au sein des groupes	15
b)	Mesure des MFI des biomarqueurs.....	17
7.	Analyses ROC des biomarqueurs.....	18
a)	Pour le diagnostic des infections bactériennes	19
b)	Pour le diagnostic des infections virales	21
8.	Analyses ROC de la CRP et la PCT	22
a)	Pour le diagnostic des infections bactériennes	22
b)	Pour le diagnostic des infections virales	23
IV.	Discussion	24
1.	Points forts de l'étude	24
2.	Limites de l'étude	25
3.	Qualités des biomarqueurs	25
4.	Perspectives	27
V.	Conclusion.....	28
VI.	Bibliographie	29

I. Introduction :

En Mai 2017, l'OMS caractérise les états de sepsis comme l'un des problèmes de santé publique majeur du XXI^{ème} siècle. ¹ Les données épidémiologiques les plus récentes font état de plus de 30 millions de cas incidents de sepsis associés à plus de 6 millions de décès par an dans le monde. Par exemple, aux Etats Unis, cela correspond à une affection plus fréquente que les infarctus du myocarde et les cancers du sein ou du colon. ² . L'organisation prend alors la résolution d'améliorer les méthodes de diagnostic, de prévention et de prise en charge du sepsis. ¹

C'est aux urgences, la porte d'entrée de l'hôpital, que se présente la majorité des patients porteurs d'un sepsis.

Plusieurs étiologies peuvent alors être envisagées. Les causes virales sont les plus fréquentes. Cependant, une hypothèse étiologique bactérienne est souvent d'emblée redoutée, devant le risque d'aggravation et le retard d'initiation de l'antibiothérapie qui peut avoir un impact direct sur la survie des patients. ^{3,4} La situation actuelle tend donc vers une sur-prescription d'antibiotiques. Cette prescription en excès n'est pas sans danger pour les patients. Elle amène également à l'émergence de résistances bactériennes, ce qui constitue un problème majeur de santé publique, à l'échelle mondiale. ⁵

Ainsi, il existe un véritable enjeu à accroître nos capacités à discriminer les étiologies d'un syndrome fébrile infectieux.

Les données de la littérature rapportent la complexité du diagnostic aux urgences. ⁶ Il s'agit d'un environnement où la population est nombreuse, très hétérogène, et les situations cliniques toujours diverses. De nombreux outils sont à la disposition des praticiens pour les aider dans leur recherche étiologique. Bien évidemment, la clinique est primordiale. ⁷ Le gold standard dans le diagnostic des infections bactériennes reste la culture in vitro. Malheureusement, le délai de rendu des résultats est long, entre 48 et 72 heures, et donc non adapté à un environnement comme celui des urgences. L'imagerie constitue également un outil diagnostique précieux. ⁸

Enfin, depuis quelques années, on retrouve un intérêt grandissant pour l'utilisation des biomarqueurs aux urgences. ⁹

La CRP, C-réactive protéin et la PCT, procalcitonine, sont aujourd'hui les marqueurs les plus souvent utilisés pour la détection précoce de syndromes infectieux. Une revue de la littérature récente insiste sur l'utilité de la PCT pour le diagnostic des infections bactériennes. ¹⁰ Sa spécificité est supérieure à celle de la CRP, qui serait plutôt un marqueur de suivi des infections. ^{11,12} Cependant, la PCT peut également orienter le diagnostic vers une infection fongique ou parasitaire. Aussi, lorsqu'elle est positive, une infection virale n'est à tort, pas toujours envisagée. Par ailleurs, elle ne permettrait pas de distinguer les sepsis d'origine infectieuse du SIRS, syndrome de réponse inflammatoire systémique. ^{13,14} Concernant son utilisation appliquée à la population hétérogène des urgences, les données de la littérature ne lui retrouvent qu'une capacité pauvre à faire le diagnostic d'infection bactérienne. Certaines études montrent aussi que son utilisation n'est pas corrélée à une baisse de la prescription superflue des antibiotiques aux urgences. ^{15,16}

De nombreux autres biomarqueurs sont évalués constamment mais aucun consensus n'a été véritablement établi concernant leur contribution significative dans le tri initial des patients aux urgences. ^{17,18,19} Il semblerait malgré tout, que les auteurs soient unanimes sur un point : les performances discriminatoires des marqueurs sont améliorées en association. ^{20,21,22,23}

La véritable question est donc finalement la suivante : comment faire le diagnostic de certitude des infections bactériennes ou virales aux urgences ?

Quelques biomarqueurs étudiés récemment semblent plus prometteurs.

Parmi ces biomarqueurs, on retrouve CD64 à la surface des polynucléaires neutrophiles : nCD64, mais aussi CD169 à la surface des monocytes : mCD169. Une étude récente explique la physiopathologie de ces marqueurs dans un contexte d'infection.²⁴ En réponse à une infection bactérienne, l'interféron gamma induit directement en 6 heures, l'expression de CD64 sur les polynucléaires neutrophiles. Lors d'une infection virale, l'interféron alpha induit quant à lui en 8 heures, l'expression de CD169 sur les monocytes. Ces marqueurs ne sont habituellement pas présents à la surface des cellules en situation d'homéostasie. Plusieurs méta analyses ont validé l'utilisation de nCD64 comme marqueur à la fois sensible et spécifique des infections bactériennes.

^{25,26} Son utilité aux urgences a été démontrée à plusieurs reprises, notamment grâce à sa rapidité à se positiver. ^{27,28} Concernant mCD169, sa capacité à discriminer les infections virales est moins reconnue, du moins plus récente. Son application reste limitée à certaines espèces virales seulement, quelques virus respiratoires dont le rhinovirus, le VIH, l'EBV. ²⁹

Afin de quantifier ces marqueurs à la surface des cellules sanguines, on utilise la technique de cytométrie de flux. Il s'agit d'une technique performante et répandue, mais habituellement chronophage et nécessitant des manipulations humaines, ses résultats sont donc opérateur-dépendant. Récemment, une nouvelle technique de cytométrie de flux « au lit du patient » a été développée. Réalisable en une étape au lieu de deux, elle réduit le temps d'incubation à 15 minutes contre 30 minutes habituellement et le volume sanguin nécessaire à 5uL au lieu de 100uL. Cette nouvelle méthode a été testée récemment pour mesurer nCD64 et un autre marqueur, HLA DR sur les monocytes. Les résultats observés avec cette nouvelle méthode étaient semblables et non significativement différents de ceux observés avec la méthode de référence. ³⁰

L'objectif de notre équipe a donc été d'étudier les performances diagnostiques de ces deux biomarqueurs, dans l'objectif de développer un test rapide à l'entrée des urgences afin de discriminer, devant un syndrome fébrile, une infection bactérienne d'une infection virale. Pour cela, deux études avaient été réalisées précédemment. Elles ont permis de valider la méthode de cytométrie dite « au lit du patient » et ont donné des résultats de performance encourageants pour nCD64 et mCD169. Cependant, ces études n'ont pas permis à l'heure actuelle de conclure de manière définitive, par manque de puissance. En effet, elles incluaient de trop faibles proportions de patients, notamment dans les groupes d'infection virale. ^{31,32}

Dans cette étude, l'objectif principal était d'évaluer nCD64 et mCD169 pour l'orientation diagnostique infectieuse avec la nouvelle technique de cytométrie de flux, en situation d'épidémie grippale.

L'objectif secondaire était d'établir si cette orientation pouvait être améliorée par trois autres biomarqueurs : HLA-DR sur les monocytes dit mHLA-DR, ainsi que le ratio HLA-ABC des monocytes sur les polynucléaires neutrophiles dit rHLA-ABC. Aussi, nous avons évalué CD64 sur les monocytes, dit mCD64, afin de le comparer à nCD64 pour l'identification bactérienne.

Tous les résultats ont enfin été comparés à l'orientation diagnostique donnée par les marqueurs de référence, la PCT et la CRP.

II. Matériel et méthodes

1. Description de l'étude

Nous avons réalisé une étude prospective, observationnelle, non interventionnelle et monocentrique au sein des urgences adultes de l'hôpital de la Timone à Marseille.

Les patients, suspects d'infection et âgés de plus de 18 ans ont été inclus dans l'étude du 20 décembre 2018 jusqu'au 3 Mai 2019.

Volontairement, cette étude a été réalisée en période d'épidémie grippale, afin d'obtenir une proportion plus importante de patients porteurs d'une infection virale, ce qui faisait défaut lors des études précédemment réalisées par notre équipe.

Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les suivants :

- Critères d'inclusion :
 - température > 38 °C ou < 36.5 °C
 - des signes cliniques faisant suspecter une infection, pouvant être d'origine : respiratoire (toux, expectorations, dyspnée), urinaire (signes fonctionnels urinaires), abdominale (douleur abdominale, troubles du transit), cutanée (érysipèle), ou neurologique (signes d'irritation méningée).

- Critères d'exclusion :
 - un dossier clinique incomplet
 - un patient traumatisé
 - la présence d'une pathologie auto immune ou inflammatoire
 - la présence d'un cancer
 - une infection chronique fongique, bactérienne ou virale chronique
 - un traitement préalable antibiotique, antiviral, immunosuppresseur
 - l'existence de brûlures extensives
 - une chirurgie récente < 1 mois.

Cette étude a été approuvée par le comité éthique hospitalier et le comité de protection des personnes. Les patients inclus dans l'étude ont également fourni un consentement.

La prise en charge classique et standardisée à l'entrée des urgences n'a pas été modifiée, les données évaluées dans l'étude faisaient partie de la pratique clinique de routine, sans intervention supplémentaire.

La confidentialité fut préservée à tous les niveaux.

2. Données cliniques et paracliniques

Pour chaque patient, les données cliniques et paracliniques ont été récupérées via le dossier médical informatisé du logiciel Axigate. Toutes ces données ont été analysées en aveugle par rapport à l'analyse des biomarqueurs.

Les informations suivantes ont été enregistrées pour chaque patient, puis transposées au sein d'un tableau comparatif Excel :

- Données épidémiologiques
 - sexe
 - âge
 - antécédents du patient : présence ou non d'un cancer évolutif, d'une insuffisance cardiaque, d'une maladie cérébro-vasculaire, d'une maladie hépatique chronique, d'un statut mental altéré
 - institutionnalisation du patient le cas échéant
- Données physiologiques à l'entrée : constantes : pression artérielle systolique, diastolique, fréquence cardiaque, saturation, température, fréquence respiratoire, durée de la fièvre, nécessité d'une instauration ou non d'oxygénothérapie.
- Données cliniques et anamnèse :
 - type de symptômes : respiratoires, urinaires, neurologiques, abdominaux, cutanés
 - date de début des symptômes
 - diagnostic suspecté initial puis final
 - existence d'une antibiothérapie préalable à l'admission
 - instauration d'une antibiothérapie aux urgences ou non
- Orientation :
 - hospitalisation ou retour à domicile
 - hospitalisation en secteur conventionnel ou en réanimation
 - durée du séjour hospitalier
- Données biologiques : numération formule sanguine, ionogramme, créatinine, urémie, glycémie, valeurs de la CRP et PCT
- Noms des pathogènes infectieux isolés
- Examens d'imagerie : radiographie, scanner, échographie, si ces examens étaient réalisés.

3. Gold standard pour le diagnostic infectieux final :

Le gold standard pour le diagnostic infectieux final dans cette étude était le diagnostic clinique établi par un comité d'adjudication, constitué de deux experts en médecine d'urgence.

Ces experts ont analysé l'ensemble des données cliniques, biologiques et d'imagerie des patients, depuis leur entrée aux urgences jusqu'au retour à domicile, y compris durant l'hospitalisation en service lorsqu'il y en avait une.

Il s'agissait donc d'un diagnostic clinique, qui a ensuite permis de classer les patients selon les modalités suivantes :

- I. Patients **sans infection** documentée
- II. Patients porteurs **d'une infection bactérienne simple** documentée
- III. Patients porteurs **d'une infection virale simple** documentée
- IV. Patients porteurs **d'une co-infection** : virale et bactérienne documentées

4. Description des tests :

Les patients inclus ont bénéficié d'un bilan sanguin standardisé habituellement réalisé devant un syndrome fébrile à l'entrée des urgences. Les données biologiques ont été obtenues à partir de ces échantillons sanguins.

Comme il a déjà été décrit par Bourgoin et al, ³², les numérations des globules blancs (GB) et des polynucléaires neutrophiles (PNN) ont été évaluées à l'aide du système Sysmex XN. La PCT et la CRP ont été mesurées par ADVIA Centaur BRAHMS de Siemens pour la PCT, et par Gen.3 de COBAS pour la CRP. Pour la détection des virus, les échantillons de sang ou de liquide céphalo-rachidien ont été analysés par la technique de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) et les échantillons de sérum ont été testés pour la recherche d'IgG et d'IgM à l'aide de l'analyseur LIAISONR de Dia Sorin. Pour la détection des bactéries, les hémocultures ont été effectuées à l'aide du système de spectrométrie de masse Brucker. Des tests d'antigénurie urinaire (pour le Pneumocoque et la Légionelle), de PCR (pour Chlamydia et Mycoplasma) et de cultures des sécrétions des voies respiratoires (écouvillons nasopharyngés, trachéo-bronchiques, aspiration ou lavage broncho-alvéolaire) ont également été utilisés.

5. Cytométrie de flux :

Les échantillons sanguins des patients suspects d'infection ont ensuite été analysés par une procédure de cytométrie de flux nouvellement décrite.³⁰

Les tubes EDTA ont été récupérés et analysés dans les deux heures suivant le prélèvement. Un panel d'anticorps fluorescents a été constitué, et séché de manière à être étalé sur une vitre au fond de tubes de 5ml, selon la procédure de séchage de DURA innovations (Beckman Coulter Inc.).

Les anticorps étaient à des taux optimisés pour un test réalisé en une étape. Nous avons utilisé les anticorps suivants : l'anticorps anti-CD169-phycoerythrin (PE) (clone 7-239), anti-CD64-PacificBlue (PBE) (clone 22), anti-HLA-DR-allophycocyanin (APC) (clone Immu357) et anti-HLA-ABC-Alexa Fluor 700 (clone B9.12.1).

Ensuite, 5µL ont été prélevés des échantillons sanguins EDTA, mélangés avec 500 µL de solution de lyse Versalyse (Beckman Coulter Inc) pour la lyse des globules rouges, pour enfin être transférés dans l'un des tubes secs contenant les anticorps.

Après une incubation de 15 minutes, les échantillons constitués ont été analysés par un cytomètre en flux Navios à 3 lasers et 10 couleurs (Beckman Coulter Inc.).

Des billes Flow-Set (Beckman Coulter) ont été utilisées avant chaque analyse afin de contrôler une variabilité potentielle des performances du dispositif, mais aucune harmonisation entre les valeurs mesurées au cours de la période d'étude n'a été nécessaire. L'analyse a été effectuée à l'aide du logiciel d'analyse Kaluza (Beckman Coulter Inc. Les sous-populations de leucocytes ont été distinguées sur la base de leurs caractéristiques de diffusion latérale (Forward Scatter) et vers l'avant (Side Scatter).

Les niveaux d'expression de chaque biomarqueur ont été déterminés en tant que moyenne des intensités de fluorescence (MFI).

Toute influence sur les procédures médicales et le diagnostic a été empêchée en masquant les résultats de l'analyse par cytométrie en flux à tous les praticiens.

6. Analyse Statistique :

L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel IBM SPSS Statistics version 2020 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Les données quantitatives étaient exprimées en moyennes et déviations standards. Les variables qualitatives étaient exprimées en fréquences et pourcentages.

La comparaison des variables quantitatives parmi les différents groupes a été réalisée en utilisant le test de Student ou de Mann Whitney U. La comparaison des pourcentages a été réalisée en utilisant le test de Chi 2 ou de Fisher. Lorsque plusieurs groupes étaient comparés, la comparaison était réalisée par le test adapté aux variables qualitatives de Freeman Halton, et le test pour les variables quantitatives de l'analyse de variance de Kruskal Wallis.

L'utilité dans la stratégie diagnostique des infections de chaque biomarqueur a été analysée par des courbes ROC, pour chaque biomarqueur, afin de déterminer également le meilleur seuil des index des biomarqueurs. Les analyses se sont basées en fonction de l'aire sous la courbe (AUC), la sensibilité, la spécificité, les ratios de vraisemblance positifs et négatifs. Les valeurs sont exprimées entre 0 et 100 avec leur intervalle de confiance à 95 %. Pour tous les tests, des valeurs du degré de significativité p inférieures à 0,05 étaient considérées comme significatives.

III. Résultats :

1. Inclusion des patients

Durant les quatre mois de période d'étude, 104 patients ont été inclus dans l'étude via les urgences de l'hôpital de la Timone.

Parmi les 104 échantillons sanguins prélevés, 6 échantillons n'ont pas été acheminés jusqu'au laboratoire d'hématologie. Ainsi, seulement 98 échantillons sanguins ont été analysés en cytométrie de flux. En analysant correctement les dossiers cliniques, le panel d'expert a pu constater que 13 patients présentaient des dossiers informatisés incomplets. Pour ces patients, il n'était donc pas possible d'établir un diagnostic final pertinent. Ces 13 dossiers incomplets ont donc été exclus de l'analyse afin d'éviter un biais de classement.

La cohorte finale était donc constituée de 85 patients. Sur ces 85 sujets restants, 7 (8%) ont été définis comme non infectés, 38 (45%) ont été définis comme ayant une infection bactérienne, 11 (13%) présentaient une infection virale et 29 (34%) présentaient une infection à la fois virale et bactérienne.

Devant le grand nombre de co-infections finalement constaté, nous avons décidé de regrouper les sujets porteurs de co-infections au sein des groupes « infections virales simples » et « infections bactériennes simples ». En effet, afin de réaliser une analyse de performance des biomarqueurs de qualité, il était nécessaire de considérer et d'inclure ces co-infections au sein de chaque groupe. Aussi, cela nous permettait d'obtenir des effectifs plus importants et ainsi d'augmenter la puissance des résultats. Enfin, ce regroupement permet d'évaluer les marqueurs et leur variabilité en situation réelle, c'est à dire lors de la présence d'une co-infection.

Pour l'analyse, les infections bactériennes comprennent donc les patients présentant une infection bactérienne simple ainsi que les patients présentant une co-infection virale et bactérienne, tandis que les infections virales comprennent les patients présentant une infection virale simple ainsi que les patients présentant une co-infection virale et bactérienne.

Le schéma de travail de l'étude est présenté sur la figure 1.

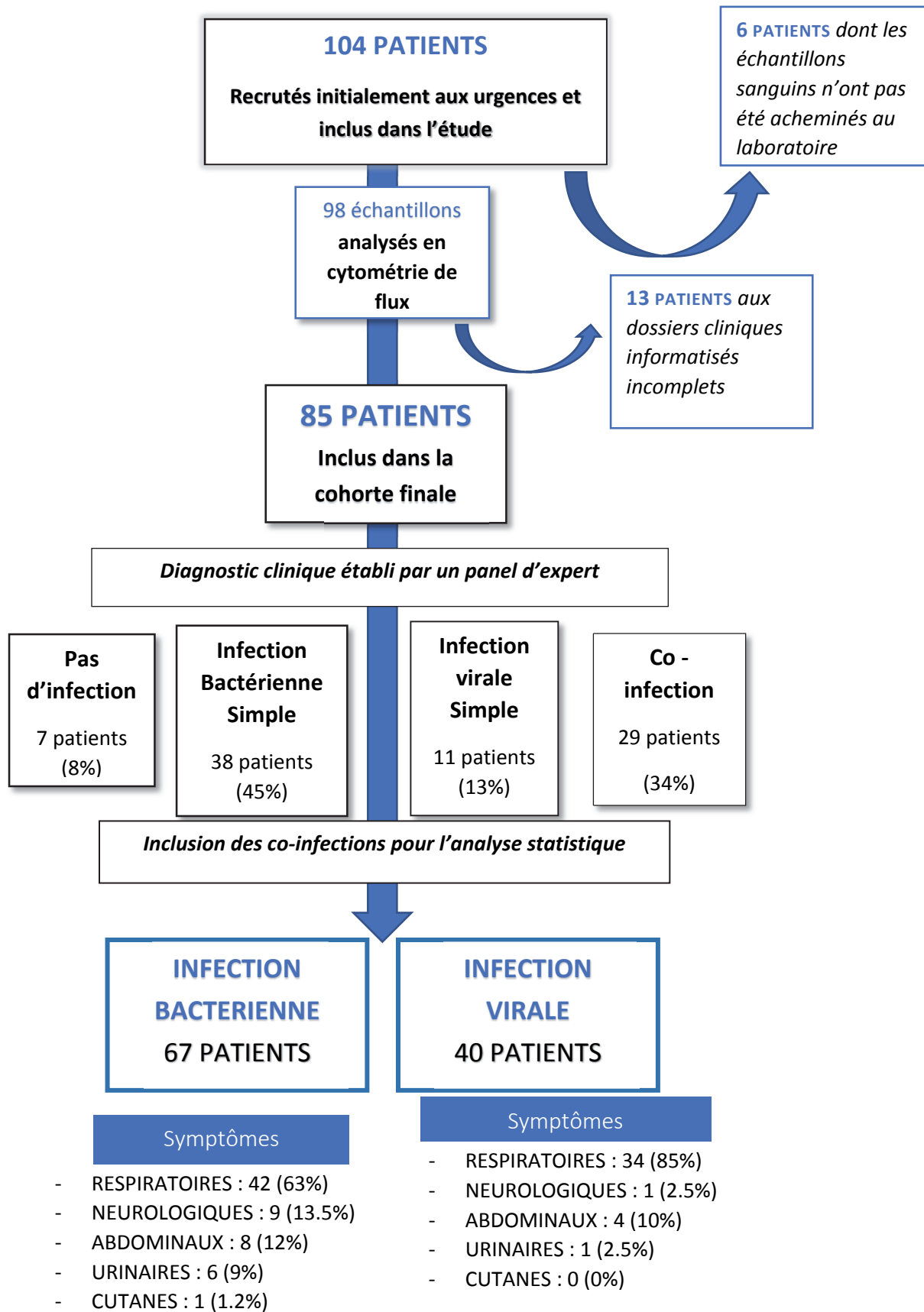


Figure 1 . Schéma de travail de l'étude

2. Epidémiologie :

La cohorte finale était constituée de 85 patients, incluant 30 femmes (35%) et 55 hommes (65%), avec une moyenne d'âge de 56 (\pm 25) ans. Les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et paracliniques sont présentées dans la table 1.

En se penchant sur les données démographiques, on constate qu'il n'existait pas de différence significative entre les groupes pour le genre ($p = 0.223$), l'âge moyen ($p = 0.761$).

Il n'existait pas non plus de différence significative entre les groupes concernant les antécédents des patients. Nous pouvons remarquer qu'une faible proportion de patients présentait des comorbidités telles qu'un cancer ($n=1$, 1.2%), un statut mental altéré ($n=2$, 2.4%), une maladie hépatique ($n=1$, 1.2%) ou cérébro-vasculaire chronique ($n=2$, 2.4%). Peu de patients présentaient une insuffisance cardiaque congestive associée, ($n=4$, 4.7%).

Les patients avaient une température élevée ($38.1 \pm 1.1^\circ\text{C}$) sans différence significative entre les groupes ($p = 0.215$).

Tableau 1. Epidémiologie et Constantes des patients à l'entrée

	Caractéristiques	Cohorte totale	Infections Bactériennes	Infections virales	Degré de significativité	
		(n=85)	(n=67)	(n=40)	p	
Données démographiques :						
Sexe	Féminin	30 (35%)	28 (42%)	12 (30%)	0,223	
	Masculin	55 (65%)	39 (58%)	28 (70%)		
Age	Années	56 ± 25	59 ± 25	58 ± 26	0,761	
	Institutionnalisation	2 (2,4%)	2 (3%)	1 (2,5%)	1	
	Statut mental altéré	2 (2,4%)	2 (3%)	1 (2,5%)	1	
	Cancer évolutif	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0 (0%)	1	
	Maladie hépatique chronique	1 (1,2%)	1 (1,5%)	1 (2,5%)	1	
	Insuffisance cardiaque congestive	4 (4,7%)	4 (6%)	1 (2,5%)	0,649	
	Maladie cérébro vasculaire	2 (2,4%)	2 (3%)	0 (0%)	0,527	
Constantes	Tension artérielle systolique (mm Hg)	131 ± 27	131 ± 26	132 ± 28	0,874	
	Tension artérielle diastolique (mm Hg)	72 ± 16	71 ± 15	71 ± 18	0,898	
	Tension artérielle moyenne (mm Hg)	92 ± 18	91 ± 17	91 ± 20	0,878	
	Fréquence cardiaque (bpm)	100 ± 21	100 ± 21	102 ± 22	0,639	
	Fréquence respiratoire (b)	21 ± 7	22 ± 7	22 ± 7	0,885	
	Oxygénothérapie	Initiée aux urgences	15 (17,6%)	15 (22%)	11 (27,5%)	0,643
		Saturation d'oxygène (%)	96 ± 4	96 ± 5	95 ± 5	0,472
Fièvre	Température(°C)	38,1 ± 1,1	38,0 ± 1,2	38,3 ± 1,1	0,215	
	Durée (heures)	40 ± 29	41 ± 30	45 ± 30	0,618	

Tableau 1. Epidémiologie et Constantes des patients à l'entrée : les données épidémiologiques et les constantes des patients sont présentées sur ce tableau. Les valeurs sont présentées soit sous forme de moyennes et déviations standards soit sous forme de pourcentages. Comme précisé précédemment, les infections bactériennes comprennent les patients présentant une infection bactérienne simple ainsi que les patients présentant une co-infection virale et bactérienne, tandis que les infections virales comprennent les patients présentant une infection virale simple ainsi que les patients présentant une co-infection virale et bactérienne. Les variables pour lesquelles les valeurs de p étaient inférieures à 0.05 sont indiquées en gras et marqués d'un astérisque (*) pour indiquer des différences statistiques significatives entre les groupes.

3. Antibiothérapie, clinique et orientation des patients :

Un large panel de symptômes infectieux a été observé au sein des groupes (respiratoires, abdominaux, neurologiques, urinaires, cutanés, autres).

Les symptômes les plus fréquemment associés aux infections bactériennes étaient respiratoires (n=42, 63%) ou neurologiques (n=9, 13,5%), alors que les symptômes associés aux infections virales étaient surtout respiratoires (n=34, 85%).

En ce qui concerne l'orientation des patients, il n'y avait pas de différence significative entre les groupes. La moyenne de durée d'hospitalisation au sein de la cohorte totale était de 5 ± 8 jours. Sur les 85 patients inclus, 32 patients sont rentrés à domicile après une surveillance aux urgences (37,6%), 50 patients (58,8%) ont été hospitalisés en secteur conventionnel et seulement 3 patients (3,5%) ont été hospitalisés en soins intensifs.

Enfin, nous avons pu constater que les patients ayant un diagnostic d'infection bactérienne ont été traités plus fréquemment par des antibiotiques de manière significative (n=59,9%, p=0.005).

Tableau 2. Clinique, antibiothérapie et orientation des patients

	<i>Caractéristiques</i>	<i>Cohorte totale</i> (n=85)	<i>Infections bactériennes</i> (n=67)	<i>Infections virales</i> (n=40)	<i>Degré de significativité</i> <i>p</i>
Symptômes cliniques	Respiratoires	54 (63,5%)	42 (63%)	34 (85%)	0,136
	Abdominaux	14 (16,5%)	8 (12%)	4 (10%)	
	Neurologiques	9 (10,6%)	9 (13,5%)	1 (2,5%)	
	Urinaires	6 (7,1%)	6 (9%)	1 (2,5%)	
	Cutanés	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0 (0%)	
	Autres	1 (1,2%)	1 (1,5%)	0 (0%)	
Antibiothérapie	Instaurée aux urgences	67 (78,8%)	59 (92%)	27 (71%)	0,005*
Hospitalisation	Durée (jours)	5 ± 8	6 ± 9	5 ± 8	0,855
	Retour à domicile	32 (37,6%)	20 (30%)	13 (32,5%)	0,817
	Hospitalisation conventionnelle	50 (58,8%)	45 (67%)	25 (62,5%)	
	Hospitalisation aux soins intensifs	3 (3,5%)	2 (3%)	2 (5%)	

Tableau 2. Clinique, antibiothérapie et orientation des patients : les données concernant la clinique, l'orientation et l'antibiothérapie des patients sont présentées sur ce tableau. Les valeurs sont présentées soit sous forme de moyennes et déviations standards soit sous forme de pourcentages. Comme précisé précédemment, les infections bactériennes comprennent les patients présentant une infection bactérienne simple ainsi que les patients présentant une co-infection virale et bactérienne, tandis que les infections virales comprennent les patients présentant une infection virale simple ainsi que les patients présentant une co-infection virale et bactérienne. Les variables pour lesquelles les valeurs de p étaient inférieures à 0.05 sont indiquées en gras et marqués d'un astérisque (*) pour indiquer des différences statistiques significatives entre les groupes.

4. Examens para-cliniques:

La comparaison des données biologiques et biochimiques a montré une différence significative entre les groupes concernant le nombre de globules blancs ($p=0.032$) l'hématocrite ($p=0.029$) et l'hémoglobine ($p=0.017$). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant la PCT et la CRP.

Les patients ont quasiment tous bénéficié d'une imagerie à l'entrée des urgences. Pour 62% d'entre eux ($n=53$) cette imagerie était anormale.

Tableau 3. Examens paracliniques :

	<i>Caractéristiques</i>	<i>Cohorte totale (n=85)</i>	<i>Infections bactériennes (n=67)</i>	<i>Infections virales (n=40)</i>	<i>Degré de significativité p</i>
Biologie					
	CRP (mg/mL)	79 ± 82	92 ± 86	72 ± 71	0,209
	PCT (ng/mL)	0,6 ± 1,2	0,6 ± 1,3	0,7 ± 1,0	0,869
	Leucocytes (G/L)	11 ± 6	12 ± 7	9 ± 4	0,032*
	Polynucléaires Neutrophiles(G/L)	9 ± 7	10 ± 7	7 ± 5	0,099
	Urée (mmol/L)	6 ± 4	7 ± 4	7 ± 5	0,904
	Natrémie (mmol/L)	138 ± 4	138 ± 4	138 ± 4	0,866
	Glucose (mmol/L)	7 ± 9	8 ± 10	7 ± 3	0,699
	Hématocrite (%)	40 ± 6	40 ± 6	42 ± 5	0,029*
	Hémoglobine (g/L)	136 ± 24	134 ± 20	143 ± 19	0,017*
Imagerie : tomodensitométrie, radiographie, échographie					
	Proportion	80 (94%)	67 (100%)	34 (85%)	0.02*
	Anormaux	53 (62%)	47 (70%)	23 (58%)	0.21

Tableau 3. Examens paracliniques : les données concernant la clinique, l'orientation et l'antibiothérapie des patients sont présentées sur ce tableau. Les valeurs sont présentées soit sous forme de moyennes et déviations standards soit sous forme de pourcentages. Comme précisé précédemment, les infections bactériennes comprennent les patients présentant une infection bactérienne simple ainsi que les patients présentant une co-infection virale et bactérienne, tandis que les infections virales comprennent les patients présentant une infection virale simple ainsi que les patients présentant une co-infection virale et bactérienne. Les variables pour lesquelles les valeurs de p étaient inférieures à 0.05 sont indiquées en gras et marquées d'un astérisque (*) pour indiquer des différences statistiques significatives entre les groupes.

5. Pathogènes isolés :

Au total, 99 pathogènes distincts ont été isolés (table 2).

Au sein des infections bactériennes, le pathogène le plus fréquemment retrouvé était le Pneumocoque (n=36, 36%). Nous avons également souvent retrouvé Escherichia Coli (n=8, 8%).

Au sein des infections virales, nous avons retrouvé le plus souvent le virus de la grippe A (n=24, 24%), ainsi que le VRS (n=5, 5%).

Tableau 4. Identification des pathogènes isolés :

Site	BACTERIES		VIRUS	
	nom	nombre isolé	nom	nombre isolé
Respiratoire	Pneumocoque	36 (36%)	Grippe A	24 (24%)
	Mycoplasme	1 (1%)	VRS	5 (5%)
	Légionnelle	1 (1%)	Rhinovirus	3 (3%)
	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	1 (1%)		
	<i>Streptococcus oralis</i>	1 (1%)		
	<i>Acinetobacter</i>	1 (1%)		
	<i>Coxiella burnetti</i>	1 (1%)		
Urinaire	<i>Escherichia coli</i>	8 (8%)	CMV	2 (2%)
	<i>Chlamydia</i>	1 (1%)		
	<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1%)		
	<i>Enterococcus Faecalis</i>	1 (1%)	Norovirus	1 (1%)
	<i>Campylobacter Jejuni</i>	1 (1%)		
Gastro-Entérologique	<i>Yersinia</i>	1 (1%)		
	<i>Shigella</i>	1 (1%)		
	<i>Salmonella</i>	1 (1%)		
	Autre BGN	1 (1%)		
Hématologique			VHB (chronique)	2 (2%)
			VHC (chronique)	1 (1%)
			VIH	1 (1%)
			EBV	1 (1%)
Cutané	<i>Morexella osloensis</i>	1 (1%)		

Tableau 4. Identification des pathogènes isolés : Nom et nombre (pourcentages entre parenthèses pour préciser la part des bactéries et virus isolés dans l'ensemble de la cohorte)

6. Description des biomarqueurs :

a) Niveaux d'expression des biomarqueurs au sein des groupes :

Pour plus de clarté et d'exhaustivité dans la présentation des résultats, la description des niveaux d'expression des biomarqueurs est ici rapportée au sein des 4 groupes initiaux : I. pas d'infection, II. infection bactérienne simple, III. infection virale simple, IV, co-infection.

Sur l'axe des ordonnées des diagrammes, on retrouve les niveaux de MFI des biomarqueurs.

○ nCD64

On remarque que nCD64 est présent à des taux plus élevés dans le groupe « infection bactérienne simple » avec une médiane de MFI de 2, versus 1.3 dans le groupe « infection virale simple ». MFI du groupe « infections virales » sont strictement inférieures à 2.

Il existe tout de même une dispersion notable des valeurs de MFI au sein des groupes.

○ mCD169

A l'inverse, mCD169 est présent à des taux plus importants dans le groupe « infection virale simple » avec une médiane de MFI de 26. Dans le groupe « infection bactérienne simple », la médiane de MFI de mCD169 est de 5 et on note également dans ce groupe des MFI strictement inférieures à 7,5.

Il existe tout de même une dispersion notable des valeurs de MFI au sein des groupes.

○ mHLA-DR

S'agissant de mHLA-DR, les MFI sont plus basses dans le groupe « infection bactérienne simple », avec une médiane autour de 60, tandis que dans le groupe « infection virale simple », on retrouve une médiane de MFI à 110.

On retrouve une dispersion importante des valeurs de MFI au sein des groupes.

○ rHLA-ABC

Les MFI de rHLA-ABC sont plus élevées au sein du groupe « infection virale simple » avec une médiane de 5,5 versus 3,3 pour le groupe « infection bactérienne simple ».

On retrouve une dispersion importante des valeurs de MFI au sein des groupes.

○ mCD64 :

Les résultats observés pour mCD64 sont peu concluants.

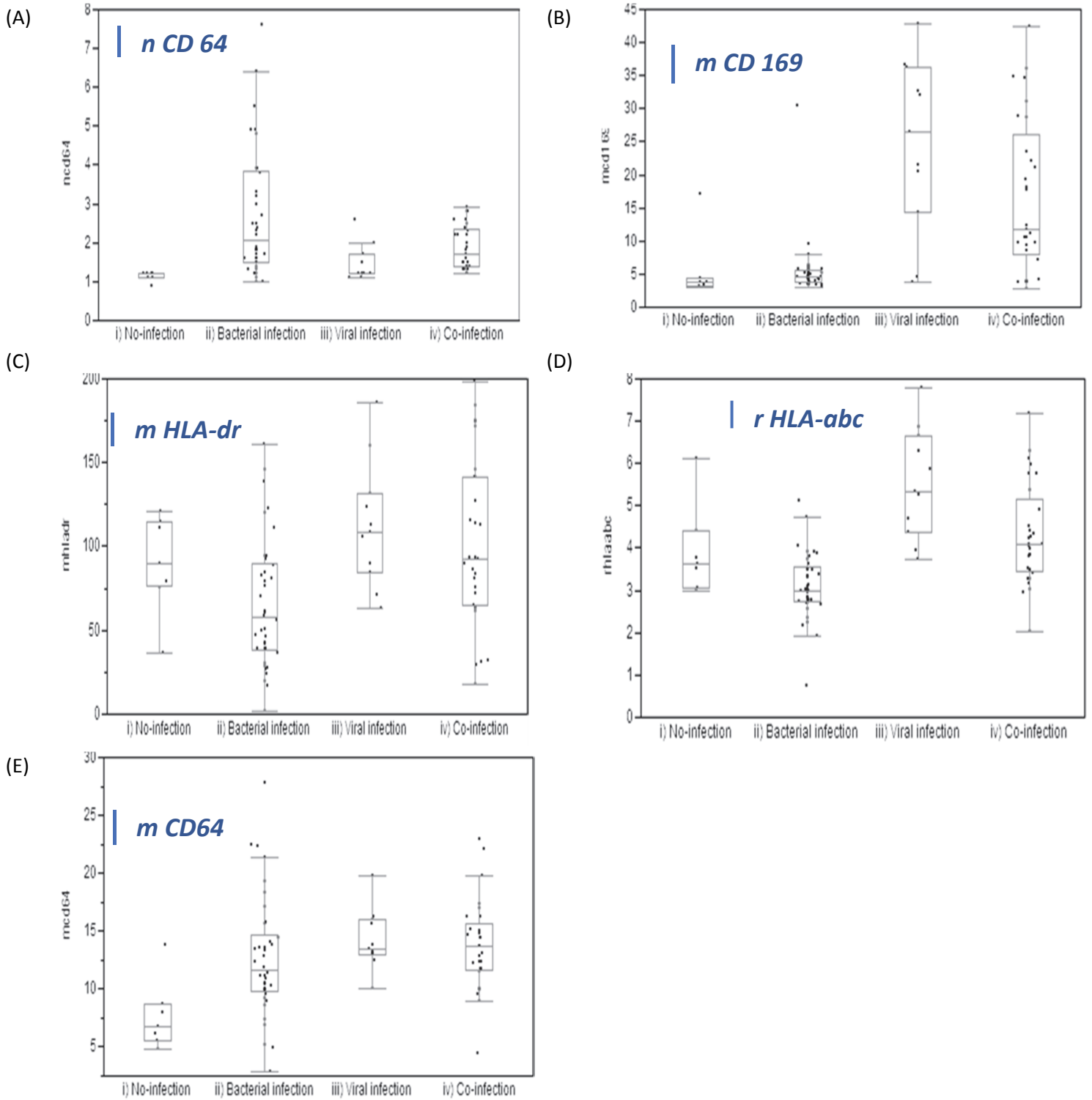
○ CRP :

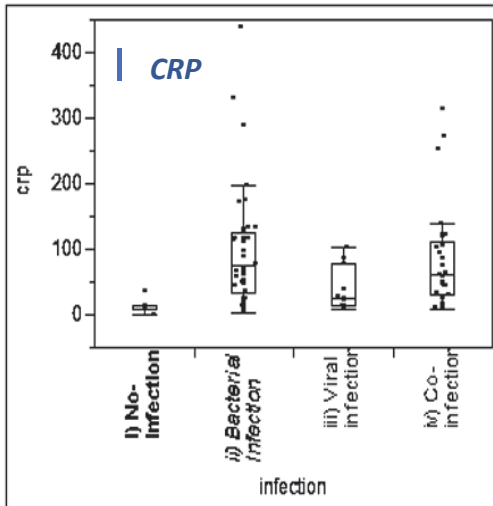
Le diagramme de la CRP présente une médiane de MFI pour le groupe « infection bactérienne simple » de 75 et une médiane de MFI de 25 pour le groupe « infection virale simple ».

○ PCT :

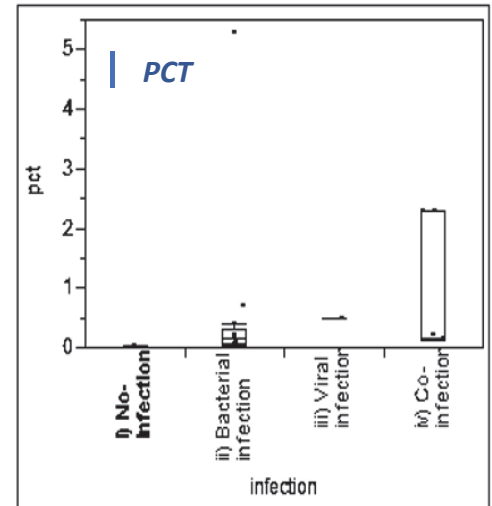
Les résultats concernant la PCT ne sont pas interprétables, devant les faibles effectifs constatés.

Figure 2 : Niveaux des biomarqueurs au sein des groupes :





(F)



(G)

Figure 2. Niveaux des biomarqueurs au sein des groupes : niveaux d'expression de (A) nCD64, (B) mCD169, (C) mHLA-DR, (D) rHLA-ABC, (E) mCD64, (F) CRP, (G) PCT chez les patients : I) sans infection, II) infection bactérienne, III) infection virale ou IV) co-infection. Pour plus de clarté, les résultats concernant les coinfectés sont ici présentés exceptionnellement de manière isolée.

b) Mesure des MFI des biomarqueurs

Les niveaux d'expressions des 5 biomarqueurs : mCD169, nCD64, mHLA-DR, rHLA-ABC et mCD64 ont été mesurés en cytométrie de flux.

Comme expliqué précédemment, les co-infections ont été regroupées au sein des deux groupes « infections bactériennes » et « infections virales ».

Le tableau 5 détaille ces niveaux de MFI entre les groupes.

Dans un premier temps, on observe que les patients porteurs d'une infection bactérienne avaient des taux significativement plus élevés de nCD64 (MFI de 2.4 ± 1.4 , $p=0.002$).

Ces patients présentaient également des valeurs de mHLA-DR significativement plus basses (MFI de 80.9 ± 46.7 , $p=0.014$).

A l'inverse, les patients présentant une infection virale avaient des taux significativement plus élevés de mCD169 (MFI de 18.8 ± 12.4 , $p=0,001$), de mHLA-DR (MFI de 104.2 ± 46.3 , $p=0.014$). Aussi, ces patients présentaient également des taux plus élevés de rHLA-ABC (MFI de 4.6 ± 1.3 , $p<0.001$).

Enfin, les taux de mCD64 n'étaient pas significativement différents entre les groupes ($p=0.399$).

Tableau 5. Mesure des MFI (moyennes des intensités de fluorescence) des biomarqueurs en cytométrie de flux

Biomarqueurs MFI	Cohorte totale (n=85)	Infections bactériennes (n=67)	Infections virales (n=40)	Degré de significativité p
nCD64	2,1 ± 1,3	2,4 ± 1,4	1,7 ± 0,6	0,002*
mCD169	11,7 ± 11,3	10,3 ± 9,9	18,8 ± 12,4	< 0,001*
mHLA-DR	85,7 ± 45,3	80,9 ± 46,7	104,2 ± 46,3	0,014*
rHLA-ABC	3,9 ± 1,3	3,6 ± 1,1	4,6 ± 1,3	< 0,001*
mCD64	12,8 ± 4,6	13,1 ± 4,7	13,9 ± 3,6	0,399

Tableau 5. Mesure des MFI (moyenne des intensités de fluorescence) des biomarqueurs en cytométrie de flux : CD64 sur les neutrophiles, (nCD64) CD169 sur les monocytes (mCD169), HLA-DR sur les monocytes (mHLA-DR), le ratio HLA-DR (rHLA-DR) et CD64 sur les monocytes (mCD64). Les données sont présentées sous forme de moyennes ± déviations standards des niveaux d'expression de ces cinq biomarqueurs, dans les groupes cohorte totale, infection bactérienne, infection virale. Les co-infections sont regroupées au sein de chaque groupe : « infections virales » et « infections bactériennes » Les valeurs du degré de significativité p marquées en gras avec un astérisque (*) indiquent les différences significatives entre les groupes.

7. Analyses ROC des biomarqueurs

Les analyses ROC des cinq biomarqueurs ont été réalisées afin d'évaluer leurs performances pour identifier l'étiologie virale ou bactérienne d'une infection. Nous tenons à préciser que les différents cut-off choisis sont ceux qui donnaient les meilleures performances en termes de sensibilité et spécificité pour chaque biomarqueur.

Les biomarqueurs dont les taux étaient susceptibles de s'élever en cas d'une infection bactérienne étaient nCD64, mCD64, tandis que les taux de mHLA-DR étaient plutôt à même de diminuer (figure 3).

A l'inverse, nous nous attendions à des valeurs plus élevées en cas d'infection virale pour mCD169, mHLA-DR et rHLA-ABC (figure 4).

Le marqueur ayant montré la meilleure performance pour discriminer une infection bactérienne était nCD64, tandis que pour discriminer une infection virale mCD169 était le plus performant. L'analyse des autres biomarqueurs était plus mitigée.

a) Pour le diagnostic des infections bactériennes :

○ nCD64

En utilisant un cut-off supérieur ou égal à 1.24 les résultats ont montré que nCD64 avait la meilleure performance discriminative bactérienne avec des MFI pour lesquelles on retrouvait une sensibilité de 90% (80-96 %), une spécificité de 78% avec un ratio de vraisemblance positive de 4.03 (1.7-9.6) et un ratio de vraisemblance négatif de 0.13 (0.06-0.3). L'aire sous la courbe était de 0.85 (0.75-0.92) la valeur positive prédictive de 93.75 % (85-98 %) et la valeur prédictive négative de 66.67 % (45-83%).

○ mCD64

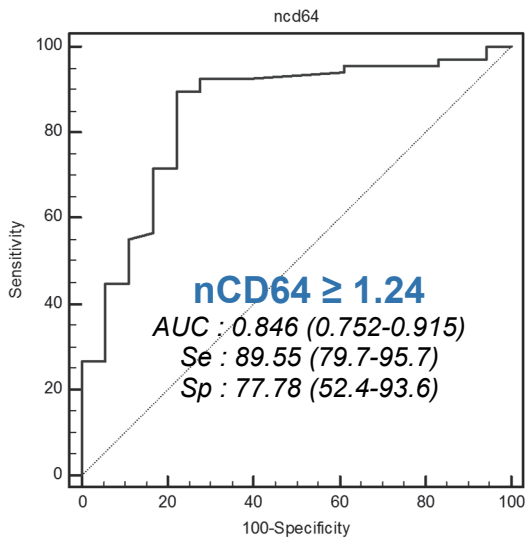
En utilisant un cut-off supérieur ou égal à 8.72, la MFI de mCD64 montre une sensibilité satisfaisante de 90% (80-96%) mais une spécificité limitée de 33% (13-59%).

○ mHLA-DR

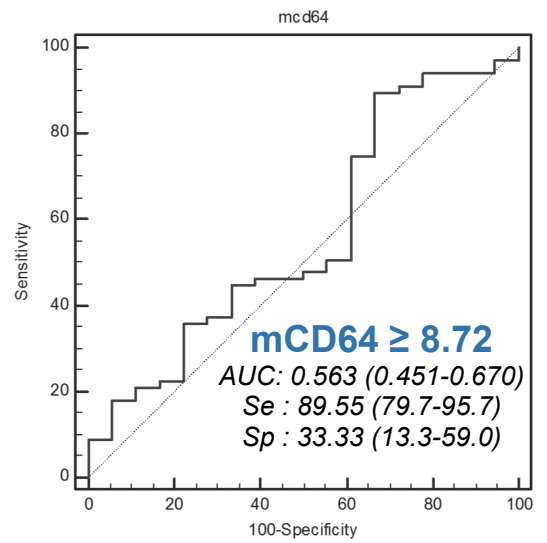
En utilisant un cut-off inférieur ou égal à 63, on retrouve une spécificité satisfaisante de 94 % (73-100%) mais une sensibilité plutôt décevante de 42 % (30-55%).

Figure 3 : Courbes ROC pour le diagnostic des infections bactériennes :

(A)



(B)



(C)

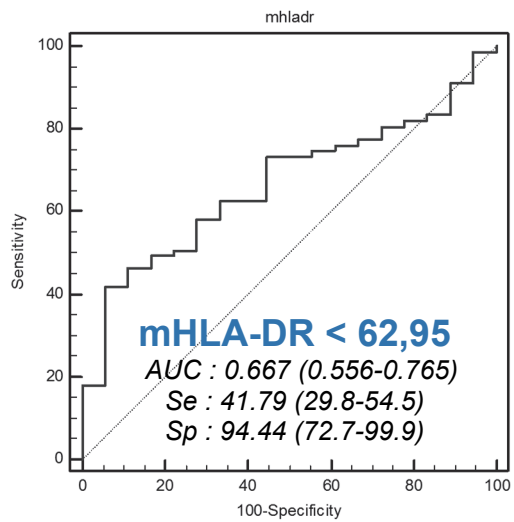


Figure 3. Courbes ROC pour le diagnostic des infections bactériennes :

b) Pour le diagnostic des infections virales :

○ mCD169

En utilisant un cut-off supérieur ou égal à 6.33, les résultats ont montré que mCD169 avait la meilleure performance discriminative virale, avec des MFI pour lesquelles on retrouvait une sensibilité satisfaisante de 80 % (64-91 %), une bonne spécificité de 91% (79-98%) un ratio de vraisemblance positif de 9 (3.5-23.2) et un ratio de vraisemblance négatif de 0.22 (0.1-0.4). L'aire sous la courbe était de 0.84 (0.75-0.91), la valeur prédictive positive de 88.89 % (75-96%) et la valeur prédictive négative de 83.67% (71-91%).

○ mHLA-DR

En utilisant un cut-off supérieur ou égal à 60.46, les MFI de mHLA DR ont montré une sensibilité satisfaisante de 90%, (76-97%) et une spécificité de 49% (34 64%).

○ rHLA-ABC

En utilisant un cut off supérieur ou égal à 3.92, on a pu retrouver une sensibilité de 68% (51-81%) et une bonne spécificité de 89 % (76-96%)

Figure 4 : Courbes ROC pour le diagnostic des infections virales :

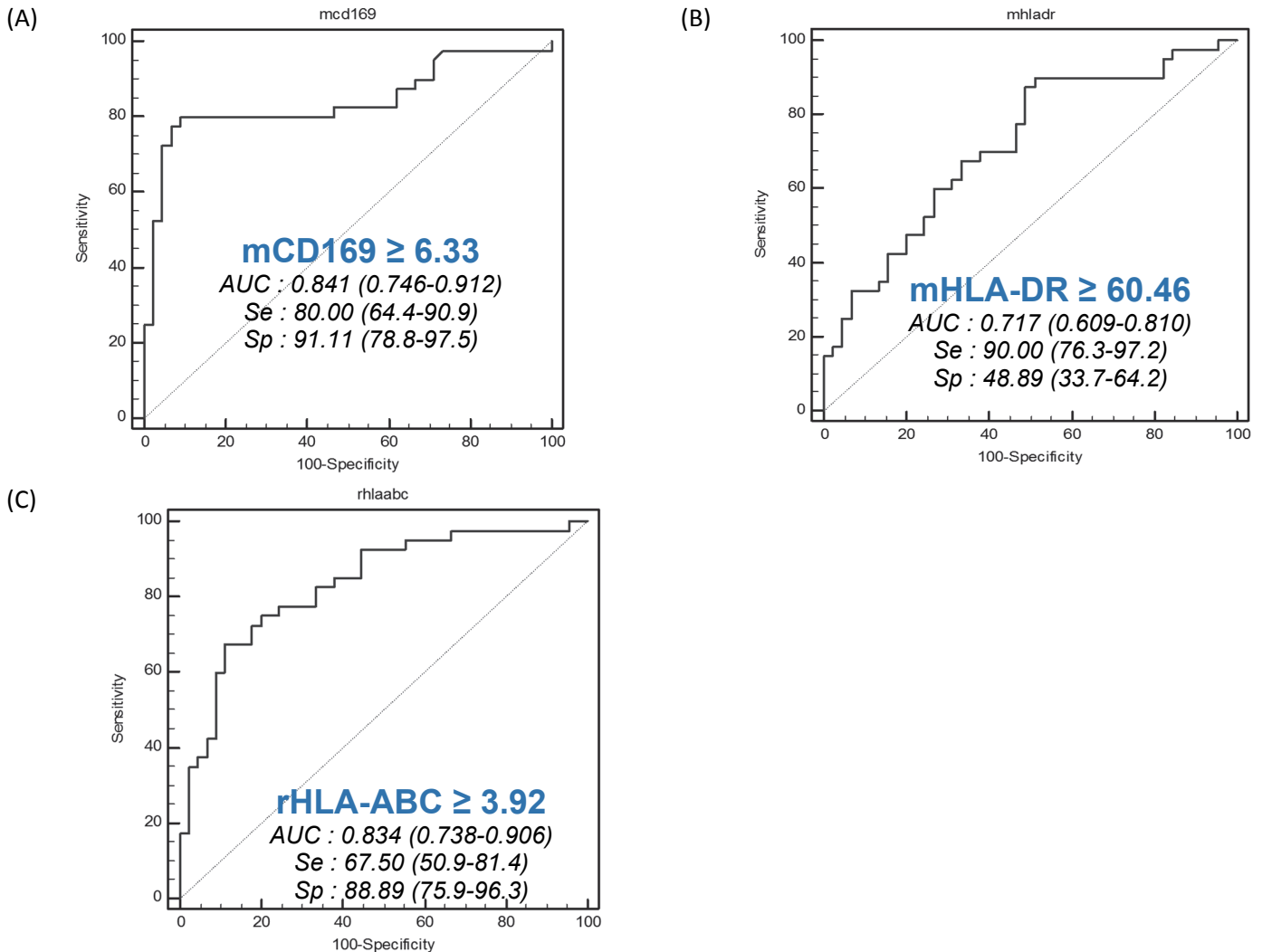


Figure 4. Courbes ROC pour le diagnostic des infections virales

8. Analyses ROC de la CRP et la PCT

a) Pour le diagnostic des infections bactériennes

La figure 5 montre les courbes ROC de la CRP et la PCT pour la détection des infections bactériennes.

Le cut-off optimal pour la CRP était une valeur supérieure ou égale à 40, avec une sensibilité de 72% (59-82%) une spécificité de 83% (59-96%) et une aire sous la courbe de 0.80 (0.7- 0.88).

Le cut-off optimal de la PCT était une valeur supérieure ou égale à 0.03, avec une sensibilité de 90% (68 – 99%), une spécificité de 50% (1-99%) et une aire sous la courbe de 0.58 (0.35-0.78).

FIGURE 5. Courbes ROC de la CRP et de la PCT pour le diagnostic des infections bactériennes

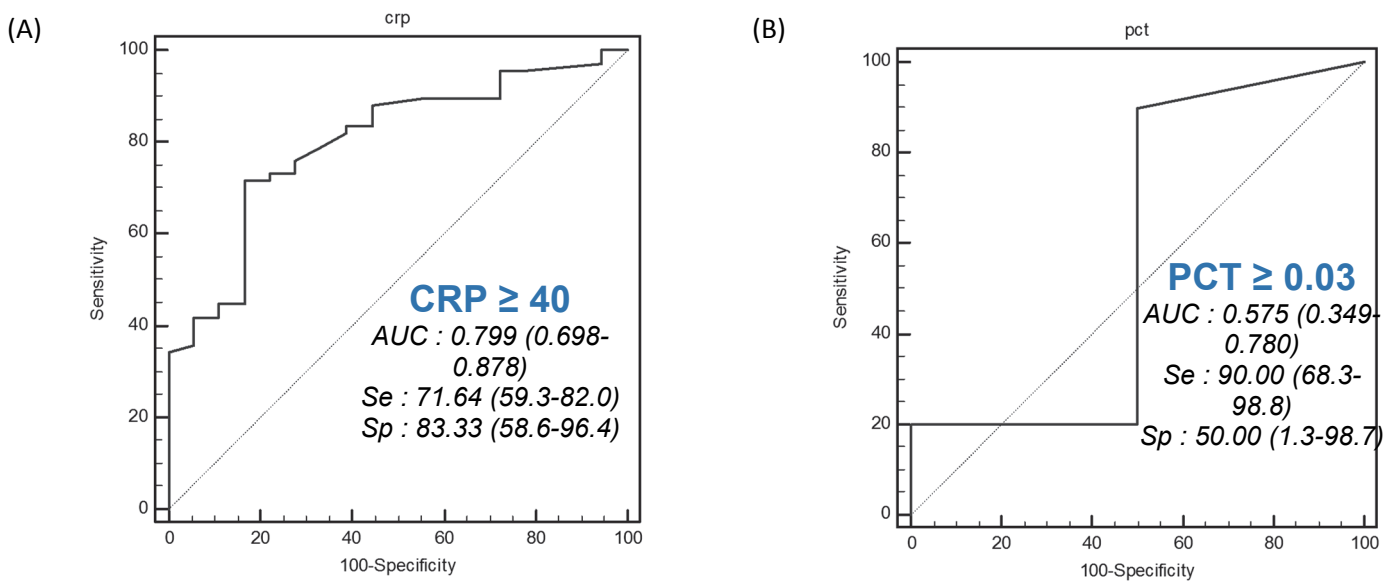


Figure 5. Courbes ROC de la CRP et de la PCT pour le diagnostic des infections bactériennes

b) Pour le diagnostic des infections virales :

La figure 6 montre les courbes ROC de la CRP et la PCT pour la détection des infections virales.

Le cut-off optimal pour la CRP était une valeur inférieure à 105, avec une sensibilité de 82.5%, une spécificité de 33.3% et une aire sous la courbe de 0.524.

Le cut-off optimal de la PCT était une valeur supérieure ou égale à 0.09, avec une sensibilité de 100%, une spécificité de 42.9 % et une aire sous la courbe de 0.694.

Figure 6 : Courbes ROC de la CRP et de la PCT pour le diagnostic des infections virales

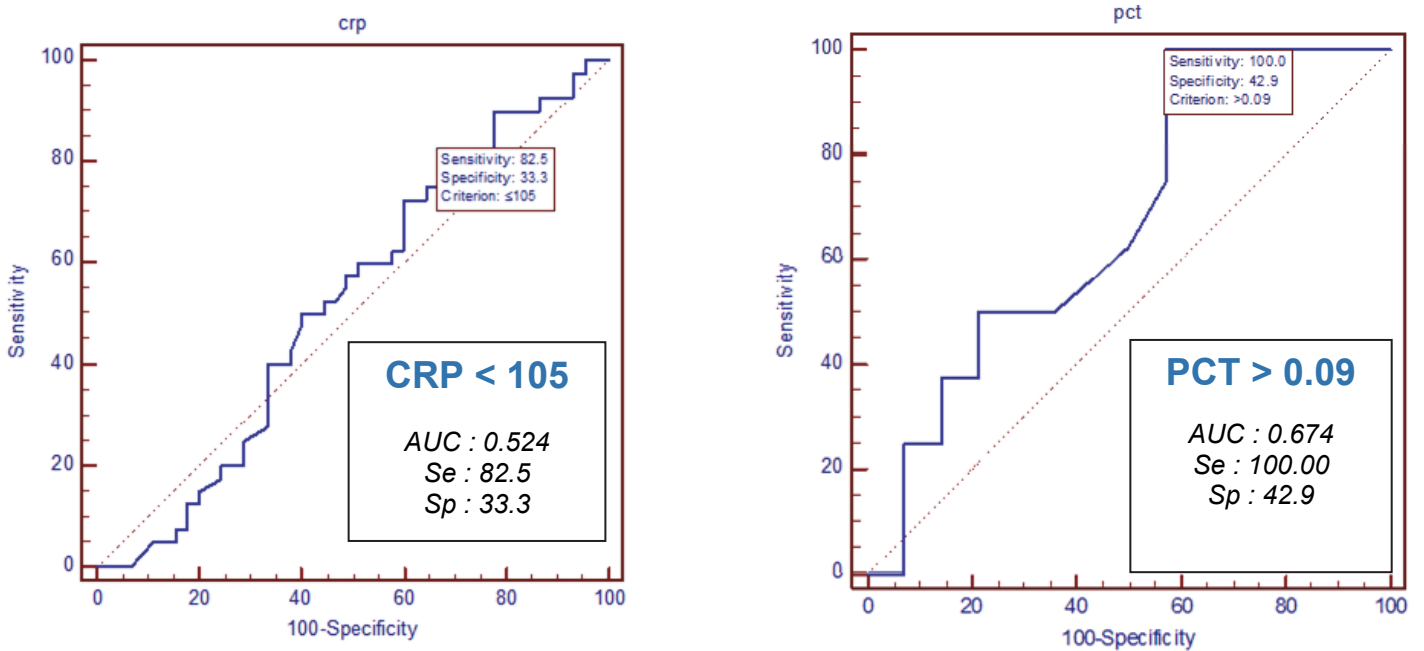


Figure 6 : Courbes ROC de la CRP et de la PCT pour le diagnostic des infections virales

IV. Discussion :

1. Points forts de l'étude :

Pour rappel, cette étude avait pour objectif principal d'évaluer les performances de deux biomarqueurs, nCD64 et mCD169 pour le diagnostic étiologique bactérien ou viral d'un syndrome fébrile en période d'épidémie grippale. L'objectif secondaire était d'établir si cette orientation pouvait être améliorée par trois autres biomarqueurs, mCD64, rHLA-ABC, mHLA-DR.

○ Une méthode rigoureuse :

Les études précédentes réalisées par notre équipe retrouvaient des résultats de performance prometteurs, mais une étude plus large avec plus de cas caractérisés étaient nécessaire pour démontrer de manière robuste la capacité de ces biomarqueurs à discriminer les infections virales des infections bactériennes.^{31, 32} En effet, nous ne retrouvions notamment pas assez de patients dans le groupe « infection virale ». Nous avons donc volontairement choisi de réaliser cette étude en période d'épidémie de grippe, afin d'augmenter les effectifs des groupes et ainsi, la puissance de l'étude.

Une attention particulière ainsi a été donnée à la méthode de constitution des groupes.

Un panel de deux experts en médecine d'urgence était chargé d'établir le diagnostic infectieux final. Il s'agissait d'un diagnostic clinique, qui prenait en compte l'intégralité du dossier du patient, depuis l'entrée des urgences jusqu'à la sortie d'hospitalisation s'il y en avait une. Les données cliniques, biologiques et d'imagerie étaient considérées, afin d'établir un diagnostic final fiable et de qualité. Cette méthode permettait d'exclure également les colonisations. Si une incertitude diagnostique subsistait, devant des données manquantes et un dossier informatisé incomplet, les patients étaient exclus de l'étude, afin d'éviter un biais de classement.

○ Prise en compte des co-infections :

Cette étude avait également comme intérêt d'évaluer la variabilité de performance de ces biomarqueurs en situation réelle, lors de co-infections. Ce n'était pas le cas lors des précédentes études, où les performances des biomarqueurs étaient évaluées lors d'une infection virale simple ou d'une infection bactérienne simple.^{31,32} En effet, la difficulté lors des périodes d'épidémies virales saisonnières est de diagnostiquer les surinfections bactériennes, car elles ont des conséquences pronostiques et thérapeutiques majeures.^{33,34} De nombreux cas de co-infections ont été retrouvés, représentant 35% des patients dans notre étude, soit 29 patients.

○ Des résultats prometteurs :

Notre étude comportait donc initialement une cohorte de 104 patients. La cohorte finale était constituée de 85 patients au total, 13 patients ayant été exclus de l'étude car ils présentaient des dossiers informatisés incomplets ne permettant pas d'établir un diagnostic final fiable.

Nous avons retrouvé des résultats qui ont pu confirmer l'intérêt de nCD64 et nCD169 pour le diagnostic des infections bactériennes ou virales aux urgences, au sein d'une proportion plus large de patients que celle les précédentes études. On retrouve effectivement pour nCD64 une sensibilité de 90% et une spécificité de 78% pour le diagnostic des infections bactériennes, et pour mCD169 une spécificité de 91% et une sensibilité de 80% pour le diagnostic des infections virales.

Nous avons donc pu également constater que les biomarqueurs étudiés gardent de bonnes performances discriminatives bactériennes ou virales, y compris en présence de co-infections.

2. Limites de l'étude :

- Données manquantes :

Tout d'abord, 6 échantillons sanguins ont été perdus lors de l'acheminement au laboratoire. Ensuite, 13 patients présentaient des dossiers informatisés incomplets, avec des données manquantes, et ont donc été exclus car le comité d'adjudication n'a pas pu établir un diagnostic infectieux final pertinent. Au total, 19 patients ont été exclus de l'étude, dont les dossiers auraient pu contribuer aux résultats de l'étude.

Aussi, la proportion réelle de patients éligibles à l'inclusion était sûrement bien plus importante sur la période d'étude. Malheureusement, les inclusions ont été limitées car chacune d'entre elles nécessitait la présence d'un membre de l'équipe recherche afin de fournir des explications et une autorisation de non-opposition aux patients, ce qui n'était pas toujours possible.

- Des résultats plus décevants pour les trois autres biomarqueurs :

Trois autres biomarqueurs ont été étudiés dans le cadre de cette étude : mHLA DR, rHLA ABC, mCD64. Le taux de mHLA-DR est connu pour diminuer chez les patients présentant un sepsis mais a aussi été décrit comme augmenté dans les cas d'infections virales. Concernant rHLA ABC, moins fréquemment évalué, il augmenterait lors d'une infection virale.^{35,36} Par ailleurs, mCD64 a été évalué dans certaines études en comparaison à nCD64 comme marqueur bactérien, mais aurait des performances inférieures.³⁷ Tous ont donc été évalués dans cette étude afin de déterminer leur utilité lors d'un diagnostic infectieux. Malheureusement, ils n'ont pas montré les performances attendues, ces marqueurs ayant soit une sensibilité insuffisante, soit une spécificité insuffisante pour l'identification efficace d'une infection virale ou bactérienne.

3. Qualités des biomarqueurs

- Vers une prescription plus adaptée des antibiotiques ?

Si l'on se penche sur les caractéristiques intrinsèques des marqueurs, il est intéressant de noter que nCD64, le marqueur bactérien, est très sensible. Quant au marqueur viral, mCD169, il est très spécifique. Ces caractéristiques renforcent leur intérêt dans la démarche diagnostique infectieuse. En effet, un biomarqueur utilisé pour le diagnostic d'une infection bactérienne doit être le plus sensible possible afin de détecter la majorité des cas d'infection. Une erreur pourrait dispenser un patient de recevoir une antibiothérapie nécessaire et se compliquer en un sepsis sévère voire potentiellement en un décès.³⁸ A l'inverse, un marqueur viral doit être le plus spécifique possible afin de confirmer de manière certaine le diagnostic d'infection virale, ce qui permettrait de réduire l'utilisation empirique de drogues antimicrobiennes.

La sur-prescription antibiotique, dans des contextes parfois non adaptés, est une problématique qui se retrouve dans cette étude, dans laquelle 67 patients sur 85 ont reçu une antibiothérapie. En examinant l'ensemble de la cohorte, 8 patients ont reçu une antibiothérapie alors qu'ils ne présentaient pas d'infection bactérienne. A l'inverse, 7 patients porteurs d'une infection bactérienne n'ont pas reçu de traitement antibiotique alors qu'il était nécessaire.

- Des marqueurs adaptés à l'environnement des urgences :

L'un des objectifs de l'étude était de comparer les performances de ces marqueurs à celles des biomarqueurs de référence, la CRP et la PCT.

La CRP a été dosée pour tous les patients de l'étude. On peut dire que dans cette étude les performances diagnostiques combinées de nCD64 et mCD169 sont meilleures que celles la CRP qui, comme rappelé précédemment, est connu pour être un marqueur plus adapté au suivi des infections. On retrouve effectivement pour la CRP une sensibilité de 72% et une spécificité de 83% pour le diagnostic bactérien. Pour le diagnostic viral, on retrouve une sensibilité de 82% et une spécificité de 33%.

Il n'a malheureusement pas été possible d'établir de comparaison avec la PCT. Son dosage à l'entrée des urgences est loin d'être systématique, il a été dans notre cas réalisé pour 21 patients seulement sur la cohorte totale. Les résultats que nous avons alors pu observer concernant la PCT sont dès lors difficilement interprétables car limités.

Les deux biomarqueurs principalement étudiés, nCD64 et mCD169 semblent plus adaptés à l'environnement des urgences. En effet, leurs coûts et délais d'obtention sont moindres. Aussi, comme dit précédemment, nCD64 est très sensible, tandis que mCD169 est très spécifique. Ensemble, ils permettraient de diagnostiquer de manière plus fiable les infections bactériennes et virales.

Tableau 6 : Comparaison de nCD64 et mCD169 aux biomarqueurs de référence :

	nCD64	CRP (diagnostic bactérien)	PCT	mCD169	CRP (diagnostic viral)
<i>sensibilité</i>	90%	72%		80%	82%
<i>spécificité</i>	78%	83%		91%	33%
<i>délai d'obtention du résultat (minutes)</i>	15	60 à 90	60 à 90	15	60 à 90
<i>coût (euros)</i>	5	6 à 12	20 à 25	5	6 à 12
<i>délai de détection dans le sang (heures)</i>	6	6	4 à 6	8	6

Tableau 6 : Comparaison de nCD64 et mCD169 aux biomarqueurs de référence : comparaison dans cette étude en termes de sensibilité, spécificité, délai d'obtention du résultat biologique, délai de détection dans le sang coût.

4. Perspectives :

- Une étude multicentrique :

Malgré l'inclusion d'une plus grande proportion de patients par rapport aux deux études précédemment réalisées par notre équipe, cette étude reste monocentrique. En termes de perspectives, une étude multicentrique serait intéressante pour plusieurs raisons.

L'utilisation de la nouvelle méthode de la cytométrie de flux a été validée au sein du centre hospitalier de la Timone uniquement. Cette méthode est plus rapide et limite les biais liés à la manipulation humaine car réalisable en une étape. Il faudrait évaluer sa généralisation en essayant de l'appliquer au sein de plusieurs centres hospitaliers.

S'agissant des MFI des biomarqueurs, on remarque que les valeurs des seuils significatifs varient beaucoup dans les données de la littérature. Ces variations sont dues aux réglages des cytomètres. Une calibration de l'appareil est en effet nécessaire en amont de l'analyse, afin d'obtenir des valeurs de MFI reproductibles. L'intérêt d'une étude multicentrique, serait d'établir un protocole de calibration de l'appareil et d'étudier sa généralisation.

Les études réalisées par notre équipe retrouvent toutes une mesure insuffisante de la PCT à l'entrée des urgences. Ceci nous empêche de comparer les performances des biomarqueurs étudiés, notamment de nCD64, aux performances la PCT, qui est de nos jours le biomarqueur de référence pour le diagnostic des infections bactériennes. Certaines données de la littérature laissent à penser que les performances de nCD64 seraient supérieures à la PCT et en tout cas, plus adéquate à l'environnement des urgences. Une étude multicentrique avec une mesure systématique de la PCT permettrait de confirmer ces dires.

- Evaluation de la cinétique et du pronostic des biomarqueurs :

Nous savons que lors d'un stimulus infectieux, CD64 est exprimé sur les neutrophiles en 6 heures et CD169 sur les monocytes en 8 heures. Il serait intéressant d'évaluer de manière plus précise la cinétique de nCD64 et mCD169. En effet, connaître le délai d'obtention du pic de concentration sérique et de négativation, entre autres, nous permettrait d'utiliser ces biomarqueurs de manière plus optimale.

Aussi, il serait intéressant d'analyser leur valeur pronostique concernant la sévérité des infections et la mortalité des patients.

- Un test capillaire, des résultats en 15 minutes, le tout à l'entrée des urgences :

L'ensemble des arguments sus cités nous permet d'avoir une perspective prometteuse pour l'avenir. Nous pourrions imaginer un test combiné, mesurant nCD64 et mCD169, à l'aide d'un cytomètre au sein des urgences même ou bien portable, en utilisant un prélèvement sanguin capillaire de 5µL. Les résultats pourraient être obtenus en moins de 15 minutes, avec un coût s'élevant seulement à 5 euros. Il s'agirait d'un examen moins invasif, moins coûteux et plus rapide que la mesure actuelle de la CRP ou de la PCT. La rapidité des résultats obtenus permettrait une prise en charge plus rapide des infections bactériennes avec notamment une instauration d'antibiothérapie adaptée plus rapide, limitant ainsi le risque d'évolution en sepsis sévère. Cela permettrait également d'organiser une orientation et une surveillance plus adéquate des patients selon l'étiologie de l'infection.

Tous ces éléments auraient indéniablement un impact positif sur la prise en charge et par conséquent sur la survie des patients.

V. Conclusion

Cette étude prospective a permis de confirmer l'utilité de deux biomarqueurs, nCD64 et mCD169 dans le diagnostic des infections bactériennes ou virales aux urgences. Ces marqueurs ont été mesurés en période d'épidémie grippale, via une nouvelle méthode de cytométrie de flux, plus rapide, limitant les facteurs opérateurs dépendants, potentiellement applicable « au lit du patient ». L'utilisation combinée de ces deux marqueurs permettrait un diagnostic facile, rapide et fiable des infections bactériennes ou virales et par conséquent, une meilleure prise en charge des patients se présentant aux urgences.

VI. Bibliographie

- ¹ « Seventieth World Health Assembly Update, 26 May 2017 », consulté le 3 avril 2020, <https://www.who.int/news-room/detail/26-05-2017-seventieth-world-health-assembly-update-26-may-2017>.
- ² Derek C. Angus et Tom van der Poll, « Severe Sepsis and Septic Shock », research-article, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1208623> (Massachusetts Medical Society, 28 août 2013), world, <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>.
- ³ Patrick Ray et al., « Acute Respiratory Failure in the Elderly: Etiology, Emergency Diagnosis and Prognosis », *Critical Care (London, England)* 10, n° 3 (2006): R82, <https://doi.org/10.1186/cc4926>.
- ⁴ Alexander Kutz et al., « Predictors for Delayed Emergency Department Care in Medical Patients with Acute Infections - An International Prospective Observational Study », *PloS One* 11, n° 5 (2016): e0155363, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155363>.
- ⁵ C. Lee Ventola, « The Antibiotic Resistance Crisis: Part 1: Causes and Threats », *P & T: A Peer-Reviewed Journal for Formulary Management* 40, n° 4 (avril 2015): 277-83.
- ⁶ Jesse M. Pines et al., « The Impact of Emergency Department Crowding Measures on Time to Antibiotics for Patients with Community-Acquired Pneumonia », *Annals of Emergency Medicine* 50, n° 5 (novembre 2007): 510-16, <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2007.07.021>.
- ⁷ Ruud G. Nijman et al., « Clinical Prediction Model to Aid Emergency Doctors Managing Febrile Children at Risk of Serious Bacterial Infections: Diagnostic Study », *BMJ (Clinical Research Ed.)* 346 (2 avril 2013): f1706, <https://doi.org/10.1136/bmj.f1706>.
- ⁸ Josselin Le Bel et al., « Diagnostic Accuracy of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Suspected Community-Acquired Pneumonia Adults Visiting Emergency Department and Having a Systematic Thoracic CT Scan », *Critical Care (London, England)* 19 (16 octobre 2015): 366, <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1083-6>.
- ⁹ P. Hausfater, « Biomarkers and Infection in the Emergency Unit », *Medecine Et Maladies Infectieuses* 44, n° 4 (avril 2014): 139-45, <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.01.002>.
- ¹⁰ Elizabeth W. Covington, Megan Z. Roberts, et Jenny Dong, « Procalcitonin Monitoring as a Guide for Antimicrobial Therapy: A Review of Current Literature », *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 38, n° 5 (1 mai 2018): 569-81, <https://doi.org/10.1002/phar.2112>.
- ¹¹ Lan Hu et al., « Diagnostic Value of PCT and CRP for Detecting Serious Bacterial Infections in Patients With Fever of Unknown Origin: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology: AIMM* 25, n° 8 (2017): e61-69, <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000552>.
- ¹² N. Asseray et al., « [CRP in the management of bacterial infections in emergency] », *Presse Medicale (Paris, France: 1983)* 34, n° 8 (23 avril 2005): 561-65, [https://doi.org/10.1016/s0755-4982\(05\)83979-x](https://doi.org/10.1016/s0755-4982(05)83979-x).
- ¹³ « In critically ill patients the procalcitonin level can be misleading », consulté le 1 avril 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3219389/>.
- ¹⁴ Benjamin M. P. Tang et al., « Accuracy of Procalcitonin for Sepsis Diagnosis in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-Analysis », *The Lancet. Infectious Diseases* 7, n° 3 (mars 2007): 210-17, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70052-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70052-X).
- ¹⁵ Alan E. Jones et al., « Procalcitonin Test in the Diagnosis of Bacteremia: A Meta-Analysis », *Annals of Emergency Medicine* 50, n° 1 (juillet 2007): 34-41, <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2006.10.020>.
- ¹⁶ George A. Alba et al., « Diagnostic and Prognostic Utility of Procalcitonin in Patients Presenting to the Emergency Department with Dyspnea », *The American Journal of Medicine* 129, n° 1 (janvier 2016): 96-104.e7, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.037>.

-
- ¹⁷ Pierre Hausfater et al., « Prognostic Value of PCT, Copeptin, MR-ProADM, MR-ProANP and CT-ProET-1 for Severe Acute Dyspnea in the Emergency Department: The BIODINER Study », *Biomarkers: Biochemical Indicators of Exposure, Response, and Susceptibility to Chemicals* 22, n° 1 (février 2017): 28-34, <https://doi.org/10.1080/1354750X.2016.1201541>.
- ¹⁸ Per Venge, « Human Neutrophil Lipocalin (HNL) as a Biomarker of Acute Infections », *Uppsala Journal of Medical Sciences* 123, n° 1 (mars 2018): 1-8, <https://doi.org/10.1080/03009734.2017.1420112>.
- ¹⁹ Hausfater et al., « Prognostic Value of PCT, Copeptin, MR-ProADM, MR-ProANP and CT-ProET-1 for Severe Acute Dyspnea in the Emergency Department ».
- ²⁰ Chantal B. van Houten et al., « A Host-Protein Based Assay to Differentiate between Bacterial and Viral Infections in Preschool Children (OPPORTUNITY): A Double-Blind, Multicentre, Validation Study », *The Lancet. Infectious Diseases* 17, n° 4 (2017): 431-40, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30519-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30519-9).
- ²¹ Shu-Dao Xiong et al., « Neutrophil CD64 Index as a Superior Biomarker for Early Diagnosis of Infection in Febrile Patients in the Hematology Department », *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 55, n° 1 (1 janvier 2017): 82-90, <https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0118>.
- ²² Ashitha L. Vijayan et al., « Procalcitonin: A Promising Diagnostic Marker for Sepsis and Antibiotic Therapy », *Journal of Intensive Care* 5 (2017): 51, <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0246-8>.
- ²³ Asmaa A. El-Madbouly et al., « Utility of Presepsin, Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1, and Neutrophil CD64 for Early Detection of Neonatal Sepsis », *Infection and Drug Resistance* 12 (2019): 311-19, <https://doi.org/10.2147/IDR.S191533>.
- ²⁴ Pénélope Bourgoïn et al., « Role of the Interferons in CD64 and CD169 Expressions in Whole Blood: Relevance in the Balance between Viral- or Bacterial-Oriented Immune Responses », *Immunity, Inflammation and Disease* 8, n° 1 (2020): 106-23, <https://doi.org/10.1002/iid3.289>.
- ²⁵ Johannes J. M. L. Hoffmann, « Neutrophil CD64: A Diagnostic Marker for Infection and Sepsis », *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 47, n° 8 (2009): 903-16, <https://doi.org/10.1515/CCLM.2009.224>.
- ²⁶ Joan Cid et al., « Neutrophil CD64 Expression as Marker of Bacterial Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Journal of Infection* 60, n° 5 (mai 2010): 313-19, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2010.02.013>.
- ²⁷ Silvana Teixeira Dal Ponte et al., « Diagnostic Accuracy of CD64 for Sepsis in Emergency Department », *Journal of Global Infectious Diseases* 10, n° 2 (2018): 42-46, https://doi.org/10.4103/jgid.jgid_130_16.
- ²⁸ Wen-peng Yin et al., « Effect of neutrophil CD64 for diagnosing sepsis in emergency department », *World Journal of Emergency Medicine* 11, n° 2 (2020): 79-86, <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2020.02.003>.
- ²⁹ Antoinette C. van der Kuyl et al., « Sialoadhesin (CD169) Expression in CD14+ Cells Is Upregulated Early after HIV-1 Infection and Increases during Disease Progression », *PloS One* 2, n° 2 (28 février 2007): e257, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000257>.
- ³⁰ Pénélope Bourgoïn et al., « A Novel One-Step Extracellular Staining for Flow Cytometry: Proof-of-Concept on Sepsis-Related Biomarkers », *Journal of Immunological Methods* 470 (1 juillet 2019): 59-63, <https://doi.org/10.1016/j.jim.2019.05.001>.
- ³¹ Bourgoïn et al., « Flow cytometry evaluation of infection-related biomarkers in febrile subjects in the emergency department ».
- ³² Pénélope Bourgoïn et al., « Clinical Research Assessment by Flow Cytometry of Biomarkers for Infectious Stratification in an Emergency Department », *Biomarkers in Medicine* 13, n° 16 (2019): 1373-86, <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0214>. « Clinical Research Assessment by Flow Cytometry of Biomarkers for Infectious Stratification in an Emergency Department », *Biomarkers in Medicine* 13, n° 16 (2019): 1373-86, <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0214>.

-
- ³³ E. Cuquemelle et al., « Can Procalcitonin Help Identify Associated Bacterial Infection in Patients with Severe Influenza Pneumonia? A Multicentre Study », *Intensive Care Medicine* 37, n° 5 (mai 2011): 796-800, <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2189-1>.
- ³⁴ Roman Pfister et al., « Procalcitonin for Diagnosis of Bacterial Pneumonia in Critically Ill Patients during 2009 H1N1 Influenza Pandemic: A Prospective Cohort Study, Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis », *Critical Care (London, England)* 18, n° 2 (10 mars 2014): 1, <https://doi.org/10.1186/cc13760>.
- ³⁵ Solenn Remy et al., « Massive increase in monocyte HLA-DR expression can be used to discriminate between septic shock and hemophagocytic lymphohistiocytosis-induced shock », *Critical Care* 22 (11 septembre 2018), <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2146-2>.
- ³⁶ Justin E. Juskewitch et al., « Monocyte HLA-DR Expression and Neutrophil CD64 Expression as Biomarkers of Infection in Critically Ill Neonates and Infants », *Pediatric Research* 78, n° 6 (décembre 2015): 683-90, <https://doi.org/10.1038/pr.2015.164>.
- ³⁷ Mojca Groselj-Grenc, Alojz Ihan, et Metka Derganc, « Neutrophil and Monocyte CD64 and CD163 Expression in Critically Ill Neonates and Children with Sepsis: Comparison of Fluorescence Intensities and Calculated Indexes », *Mediators of Inflammation* 2008 (2008): 202646, <https://doi.org/10.1155/2008/202646>.
- ³⁸ Kutz et al., « Predictors for Delayed Emergency Department Care in Medical Patients with Acute Infections - An International Prospective Observational Study ».

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

Introduction : De nos jours, parvenir à discriminer les infections bactériennes des infections virales aux urgences reste un véritable défi. L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'intérêt de deux biomarqueurs : CD64 sur les polynucléaires neutrophiles pour le diagnostic des infections bactériennes, et CD169 sur les monocytes pour le diagnostic des infections virales. D'autres marqueurs étaient également évalués pour le diagnostic des infections : HLA-DR sur les monocytes, CD64 sur les monocytes et le ratio HLA-ABC des monocytes sur les polynucléaires neutrophiles. Les performances de ces marqueurs ont été comparées aux biomarqueurs de référence : la PCT et la CRP.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une étude prospective monocentrique en double aveugle au sein du service des urgences adultes de l'hôpital de la Timone à Marseille du 20 décembre 2018 au 3 Mai 2019, en période d'épidémie grippale. Les données cliniques et paracliniques relatives aux patients ont été récupérées via le logiciel Axigate, puis classées selon 4 groupes d'étude par un comité d'expert composé de deux urgentistes : pas d'infection, infection bactérienne, infection virale, co-infection. Les biomarqueurs étudiés ont été dosés via une nouvelle méthode de cytométrie de flux, dite « au lit du patient », en comparaison à la CRP et la PCT.

Résultats : 85 patients ont été inclus. Il y avait 7 patients sans infection documentée, 38 patients porteurs d'une infection bactérienne, 11 patients porteurs d'une infection virale, 29 patients porteurs d'une co-infection. Les analyses des biomarqueurs retrouvent pour nCD69 une sensibilité de 90% et une spécificité de 78% pour la discrimination des infections bactériennes. Concernant mCD169, on retrouve une spécificité de 91% et une sensibilité de 80% pour discriminer une infection virale. Ces performances des deux marqueurs combinées sont supérieures à celles de la CRP pour qui on retrouve, pour les infections bactériennes une sensibilité de 72% et une spécificité de 83%, pour les infections virales une sensibilité de 82.5% et une spécificité de 33.3%. Les analyses des autres biomarqueurs étaient plus mitigées. La comparaison à la PCT n'a pas pu être réalisée.

Conclusion : Cette étude montre que CD64 sur les polynucléaires neutrophiles et CD169 sur les monocytes sont deux biomarqueurs dont l'utilité pour le diagnostic des infections bactériennes et virales est avérée aux urgences, notamment lors de la présence d'une co-infection. Leur mesure via la nouvelle méthode de cytométrie de flux « au lit du patient » est très prometteuse et permettrait, via sa rapidité de réalisation, une meilleure prise en charge des patients.

Mots-clés : infection virale, infection bactérienne, CD64, CD169, cytométrie de flux, urgences