

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° : 213

THESE PRESENTEE
POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
Diplôme d'État

Mention diplôme d'études spécialisées
en Anesthésie Réanimation

PAR

STUDER Antoine Clément

Né à Belfort, le 28 Janvier 1990

Détermination des caractéristiques épidémiologiques et microbiologiques d'une cohorte
prospective de patients en choc septique

Président de thèse : Monsieur Ferhat MEZIANI, Professeur

Directrice de thèse : Madame Julie HELMS, Professeur



1
FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Asseesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)** M. GOICHOT Bernard
- **Doyens honoraires :** (1976-1983) M. DORNER Marc
- (1983-1989) M. MANTZ Jean-Marie
- (1989-1994) M. VINCENDON Guy
- (1994-2001) M. GERLINGER Pierre
- (3.10.01-7.02.11) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. LE REST François

Edition MARS 2018
Année universitaire 2017-2018

**HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :**
M. GAUTIER Christophe



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

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

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

BAHRAM Séiamak Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

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

PO191

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe P0001	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur et de Traumatologie / HP - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
ANDRES Emmanuel P0002	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRP6 NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépatogastro-intestinal de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; hépatologie Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy P0008	NRP6 Resp	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	RP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes
BERTSCHY Gilles P0013	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	NRP6 CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie
Mme BOEHM-BURGER Nelly P0016	NCS	• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
BONNOMET François P0017	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Ilkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne P0047 (1) (8)	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédiopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophthalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRP0 CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC - Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RP0 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRP0 CU	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatato-Gastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRP0 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRP0 CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRP0 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCHMITT Jacques P0086	NRP0 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRP0 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP0 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP0 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRP0 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
LIVERNEUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie • Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02	Chirurgie Générale
PETTIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02	Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP0 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP0 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP0 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP0 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP0 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP0 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP0 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP0 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP0 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP0 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP0 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04 Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP0 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP0 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP0 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Haute-pierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP0 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP0 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP0 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP0 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP0 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP0 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP0 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP0 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01 Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
----------------	-----	--	--

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

MO112 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)			
NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Aïna M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie : Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Jeffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pre RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

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

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

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

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPö CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPö CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPö CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPö CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPö CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPö CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPö CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPö CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPö CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRpö Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPö CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPö CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPö CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPö CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPö NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPö CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o **pour trois ans** (1er septembre 2015 au 31 août 2018)
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BURSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o **pour trois ans** (1er septembre 2016 au 31 août 2019)
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o **pour trois ans** (1er septembre 2017 au 31 août 2020)
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Esau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

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

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

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

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

Le serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de

l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs

ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue

de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Une thèse de médecine représente l'achèvement des études et le début d'une vie professionnelle. De nombreuses personnes se sont impliquées dans ce parcours. Ce sont certaines d'entre elles que j'aimerais mettre en avant dans ces remerciements.

Je remercie chaleureusement ma directrice de thèse Madame le Professeur Julie HELMS, pour son intérêt et son soutien, sa disponibilité et ses nombreux conseils durant la rédaction de ce travail.

Je gratifie Monsieur le Professeur Ferhat MEZIANI d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse, ainsi que Monsieur le Professeur Vincent CASTELAIN et Monsieur le Docteur Nicolas LEFEBVRE.

Je voudrais exprimer ma reconnaissance envers mes amis et co-internes qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel tout au long de mon parcours, ainsi qu'à Laetitia pour son attention.

Au terme de ce parcours, je remercie enfin celles et ceux qui me sont chers et que j'ai quelque peu délaissés ces derniers mois pour achever cette thèse. Leurs attentions et encouragements m'ont accompagnée tout au long de ces années. Je suis redevable à mes parents Anne-Marie et Michel STUDER, pour leur soutien et leur confiance indéfectible dans mes choix. J'ai une pensée toute particulière pour ma sœur Catherine, dont l'aide et les encouragements m'ont particulièrement été propices.

Table des matières

1. INTRODUCTION	21
1.1. HISTOIRE DU SEPSIS.....	21
1.2. PHYSIOPATHOLOGIE	24
1.3. EPIDEMIOLOGIE.....	35
1.4. ENJEUX ACTUELS.....	39
1.5. OBJECTIFS DE L'ETUDE	45
2. TYPE D'ETUDE REALISEE	45
2.1. BASE DE DONNEES PLASMATHEQUE	46
2.2. ANALYSES STATISTIQUES	56
2.3. CRITERES DE JUGEMENT	57
3. RESULTATS	58
3.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION	58
3.2. MORTALITE	59
3.3. CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES DES PATIENTS.....	60
3.4. DUREE DE SEJOUR	64
3.5. DYSFONCTION ET SUPPLEANCE D'ORGANES.....	65
3.6. DOCUMENTATION D'UNE INFECTION	70
3.7. FACTEURS ASSOCIES A LA MORTALITE	78
4. DISCUSSION	81
5. CONCLUSION.....	91

Table des tableaux

Tableau 1: Classification des sites infectieux primaires et secondaires	51
Tableau 2 : Classification des pathogènes.....	54
Tableau 3 : Profil de résistance des pathogènes	56
Tableau 4 : Mortalité des patients	59
Tableau 5 : Données démographiques et comorbidités des patients	63
Tableau 6 : Durée de séjour.....	65
Tableau 7 : Résumé des supports organes	65
Tableau 8 : Caractéristiques des patients atteints de CIVD.....	69
Tableau 9 : Sites infectieux primaires et lien avec la mortalité à J28	72
Tableau 10 : Répartition des germes dans les infections primaires	74
Tableau 11 : Lien entre l'agent pathogène et le taux mortalité en analyse univariée	75
Tableau 12 : Comorbidités chez les patients présentant une infection secondaire.....	76
Tableau 13 : Sites infectieux secondaires.....	76
Tableau 14 : Agents pathogènes dans les infections secondaires.....	77
Tableau 15 : facteurs de risque de mortalité en analyse uni et multivariées.....	79

Table des figures

Figure 1 : Score SOFA à J1 dans la population	58
Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier: survie en fonction du temps.....	59
Figure 3 : Courbe de Kaplan-meier : survie en présence ou absence de limitation des thérapeutiques	60
Figure 4: Courbe de Kaplan-Meier: survie selon le sexe.....	61
Figure 5 : Répartition par tranche d'âge de la population	62
Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier : survie à J28 selon âge sup/inf à 80 ans.....	62
Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier: survie en cas d'infection communautaire ou nosocomiale	64
Figure 8 : Courbe de survie selon recours aux inotropes	66
Figure 9 : Courbe de Kaplan Meier : survie selon présence/absence d'une CIVD biologique .	70
Figure 10: Courbe de Kaplan-Meier : survie en fonction du site infectieux	72
Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier : survie selon présence ou absence d'une bactériémie.	73
Figure 12: courbe de Kaplan-Meier: survie en fonction de l'acquisition ou non d'une infection secondaire	78

Lexique

ALAT	Alanine aminotransférase
AOMI	Artériopathie oblitérante des membres inférieurs
ASAT	Aspartate alinotransférase
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
C5a	Fraction C5a du complément
CIVD	Coagulation intravasculaire disséminée
CMV	Cytomégalovirus
CRP	C réactive protéine
DAMPs	Danger-associated molecular patterns
E.Coli	Escherichia Coli
ECBC	Examen cytobactériologique des crachats
FiO2	Fraction inspirée d'oxygène
G-CSF	Granulocyte-colony Stimulating Factor
IL-1	Interleukine 1
IL-12	Interleukine 12
IMC	Indice de masse corporelle
IU/L	Unité internationale par litre
J28	28 ^e jour après l'admission
J90	90 ^e jour après l'admission
JAAM	Japanese association for acute medicine
LCR	Liquide céphalorachidien
LPS	Lipopolysaccharide
LT CD4+	Lymphocytes T CD4+
LT CD8+	Lymphocytes T CD8+
mEq/L	Milliéquivalent par litres
mmHg	Millimètres de mercure
NO	Monoxyde d'azote
NHC	Nouvel Hôpital Civil
ORL	Otorhinolaryngologie
PaO2	Pression artérielle en oxygène
PaCO2	Pression artérielle en CO ₂
PAMPs	Pathogen-associated molecular patterns
PICS	Persistent inflammation/immunosuppression and catabolism syndrome
PNN	Polynucléaires neutrophiles

PRR	Pathogen recognition receptors
SARM	Staphylococcus aureus resistant à la méthicilline
SCCM	Society of critical Care medicine
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
SMUR	Service mobile d'urgence et de réanimation
SOFA	Sequential organ failure Assessment Score
Spp	Espèce
SRIS	Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SvO2	Saturation veineuse en oxygène
TDM	Tomodensitométrie
TLR	Toll like receptor
TNF	Tumor necrosis factor
UFC	Unité formant colonie
μmol/L	Micromoles par litre

1. Introduction

1.1. Histoire du sepsis

1.1.1. L'antiquité

Le « sepsis » est une notion connue depuis des siècles, mais dont la définition et la prise en charge se sont affinées au fil du temps, pour aboutir à ce que nous connaissons aujourd'hui.

Depuis la préhistoire, les humains essayaient de lutter contre les infections avec baumes, cataplasmes et diète. L'origine du mot sepsis vient du grec et signifie « décomposition d'un animal ou d'une matière végétale ». Elle est reprise par Hippocrate, qui considérait le sepsis comme le processus de putréfaction des chairs (0).

Dans l'Égypte ancienne, puis plus tard dans l'Histoire, la chirurgie était souvent un des seuls moyens de contrôler avec une certaine efficacité l'infection, avec notamment le drainage des abcès puis avec l'invention des extracteurs de pus (actuelles seringues).

C'est dans la Grèce antique qu'émergent les premières descriptions des conséquences générales des infections cutanées, avec les descriptions de « l'inflammation » locale, avec sa diffusion au niveau de la racine des membres du fait du système lymphatique, puis sa diffusion au corps entier avec l'apparition de fièvre. Le lien avec la mortalité des patients, va cependant être limitée sur le plan théorique par la théorie des humeurs, qui restera un dogme pendant de nombreuses années, jusqu'à la fin du Moyen-âge.

Une notion intéressante est la mise en évidence, à cette période, d'une coloration foncée du sang chez les patients en sepsis, notamment chez les plus gravement atteints (notion de SvO2 actuelle). Les médecins avaient également mis en évidence que les patients notamment âgés et malnutris, ne formant pas de pus, mourraient plus, ce qui peut être lié à ce que nous connaissons actuellement comme une forme d'immunodépression.

1.1.2. Moyen-âge

Au Moyen-âge, l'apparition de nouvelles blessures liées aux armes de type flèches ou épées tuent principalement par les lésions hémorragiques qu'elles induisent, la chirurgie se concentre donc initialement sur l'hémostase. Puis l'arrivée des armes à feu va changer la médecine et la chirurgie de l'époque avec l'apparition d'une mortalité qui n'est pas liée à l'hémorragie, mais à ce que l'on considérait à l'époque comme un empoisonnement causé par la poudre des armes à feu.

Sans pouvoir l'expliquer précisément, les médecins de l'époque, mettent en évidence le fait que si le patient survit au « choc hémorragique », il peut cependant évoluer vers un état de « choc inflammatoire » notamment dans les heures et les jours suivant la blessure. Il est ensuite menacé par le risque de gangrène et enfin s'il y survit, demeure le risque d'infections chroniques et les conséquences de la malnutrition.

Malgré des répercussions sociales importantes, l'amputation est une des solutions souvent retenues. Elle fut notamment utilisée par les chirurgiens napoléoniens, tel que Larrey qui proposait une amputation la plus précoce possible pour éviter la gangrène.

Malgré la connaissance de cet état « d'inflammation », les différents micro-organismes impliqués ne sont alors pas encore identifiés.

1.1.3. Renaissance

Les volontés d'innovation dans la prise en charge du « sepsis » arrivent à la Renaissance avec notamment Ambroise Paré qui compare l'approche classique de la cautérisation à l'huile bouillante avec de nouvelles techniques telles que l'utilisation de cataplasmes, moins douloureux et moins délabrants pour le patient.

1.1.4. XVII^{ème} siècle

Au XVII^{ème} siècle, Leeuwenhoek décrit ce qui sera bientôt appelé bactérie grâce à l'amélioration du microscope. Lui succéderont, notamment au XIX^{ème} siècle, Pasteur, Koch et Semmelweis qui mettront en évidence la transmission des pathogènes entre individus.

Sur ce point, les travaux de l'Autrichien Semmelweis constituent une grande avancée. En effet, ce dernier a mis en évidence que des femmes au sein d'une maternité avaient été contaminées par des bactéries transmises par les médecins lors de l'accouchement, ces derniers ayant préalablement réalisé des autopsies.

1.1.5. XIX^{ème} siècle

Durant le XIX^{ème} siècle, le sepsis est défini comme la diffusion du pathogène dans la circulation. Les conséquences immunologiques du sepsis ne seront connues que plus tard.

1.1.6. XX^{ème} siècle

Une des révolutions de la prise en charge du sepsis viendra avec la découverte des antibiotiques, notamment avec les travaux de Flemming sur la pénicilline, permettant un meilleur taux de survie des patients. Toutefois, certains patients meurent malgré le traitement antibiotique et l'éradication du pathogène. (1)

1.1.7. Évolution récente des connaissances

L'évolution récente de la physiopathologie du sepsis date principalement des 25 dernières années (2),(3). En effet, la connaissance de l'immunité est pour beaucoup dans les progrès récents de la prise en charge du sepsis. La fonction du système immunitaire est tout d'abord de reconnaître les éléments du « non-soi », qu'il s'agisse de micro-organismes ou de cellules tumorales puis de les éliminer, ce qui est indispensable à la survie de l'individu.

1.2. Physiopathologie

1.2.1. Connaissances

1.2.1.1. Généralités

L'immunité est un système complexe, qui utilise des médiateurs de l'inflammation (cytokines, réponse neuroendocrine, neutrophiles, etc.). Cette immunité se compose de 2 principaux systèmes : d'une part l'immunité innée (ou immunité non spécifique), principalement le phagocyte et le complément, et d'autre part l'immunité acquise (ou adaptative) avec le lymphocyte et les anticorps. Ces deux systèmes sont étroitement liés.(4)

En cas d'infection localisée, le rôle de l'inflammation est de limiter la progression du pathogène, en recrutant les médiateurs de l'immunité cellulaire et humorale, mais également les plaquettes, tout ceci participant aux signes cliniques.

1.2.1.2. Interaction hôte pathogène

1.2.1.2.1. *Initiation de la réponse inflammatoire*

Le sepsis, selon *Hotchkiss et al.*, est une maladie inflammatoire et une activation du système immunitaire en réponse à l'agression par un pathogène (5)(6). La réponse à l'agression est initiée par différents motifs moléculaires situés à la surface des pathogènes, mais également par des signaux appelés signaux de danger. Cette initiation induit l'activation du système du complément et de récepteurs spécifiques du système immunitaire, endothélial et épithélial.

Ces récepteurs sont activés par les PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) mais également les DAMPs (damage-associated molecular patterns) qui sont relargués dans le cadre du sepsis, ou encore dans le traumatisme. Les DAMPs sont des médiateurs intracellulaires qui peuvent être relargués par les cellules nécrotiques après la mort cellulaire ou par les cellules de l'immunité innée. (2)

Les PAMPs sont de nature multiples selon les pathogènes. Les bactéries à Gram négatif sont porteuses du lipopolysaccharide (LPS), alors que l'acide lipoteichoïque est située sur les bactéries à gram positif et le mannose sur les parois des champignons. De plus, les bactéries, notamment les bactéries à Gram positif peuvent sécréter des endotoxines induisant l'activation du NF- κ B (5).

Les motifs moléculaires PAMPs et DAMPs se fixent aux molécules du système du complément, aux récepteurs spécialisés appelés PRR (pathogen recognition receptors), comprenant les Toll-Like receptors initialement découverts chez la drosophile, les récepteurs NOD-like (nucleotide-binding oligomérisation domain like), la protéine MBL (mannose-binding lectin) et d'autres récepteurs induisant de multiples voies de transduction du signal par le biais notamment de multiples kinases et du NF- κ B. Le NF- κ B activera in fine la transduction de la NO synthétase, qui entraînera une vasodilatation. Ce signal d'agression induit l'expression de multiples gènes impliqués dans l'inflammation, l'immunité et le métabolisme cellulaire.

1.2.1.2.2. Amplification et transcription

L'activation du signal par le biais de l'activation des PRR (TLR, Lectines, etc.) induit l'activation de différentes kinases, qui vont induire la sécrétion de NF- κ B. Celui-ci va lui-même induire la transcription au niveau du noyau des cellules du génome. Cette transcription du génome induit alors l'activation des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-12, TNF α) qui ont pour rôle de diriger la réponse immunitaire adaptative, mais également ont des effets sur le système vasculaire, lymphatique et l'endothélium, notamment par le biais des molécules d'adhésion.

La sécrétion de TNF α induit la libération de cytokines permettant le recrutement et l'activation des cellules de l'inflammation au niveau du foyer infectieux, avec l'adhésion des neutrophiles à l'endothélium, mais également l'hématopoïèse et la fièvre.

Dès ce stade, l'inflammation excessive, peut induire un orage cytokinique, induisant alors une réponse exacerbée à l'hôte et des dysfonctions d'organes et à terme le décès du malade.

1.2.1.2.3. Rôle du système du complément

En réponse à l'agression (PAMPs et DAMPs), le système du complément est activé avec notamment la forte production de C5a, qui induit le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles (PNN), des monocytes et des macrophages. Cette activation des cellules immunitaires induit notamment la dégranulation des polynucléaires, qui induit la génération de radicaux libres et autres espèces oxydatives, entraînant, si cette réponse est inadaptée, une vasodilatation, des dommages tissulaires, voire la défaillance d'organes. Le C5a a également comme effet délétère d'induire une dysfonction des neutrophiles et une apoptose des cellules lymphoïdes.

1.2.1.2.4. Immunosuppression

À la fin des années 1970, l'anergie à des antigènes communs est décrite à la suite de procédures chirurgicales, avec des patients qui présentaient un nombre plus important d'infections nosocomiales à des pathogènes considérés comme peu virulents (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus Spp*, *Stenotrophomonas Spp*, *Acinetobacter Spp*, *Candida Spp*, réactivation de virus du groupe herpès, CMV). Cette diminution de la réactivité du système immunitaire a été mise en évidence lors de la mise en contact d'*Escherichia coli* avec du plasma de patients septiques et des monocytes de volontaires sains. Ces monocytes étaient alors dans l'incapacité de sécréter des cytokines. (5)(7)

En parallèle de cette forte réponse inflammatoire à l'agression, une immunosuppression précoce ou tardive va survenir, notamment chez les malades les plus graves. Initialement

l'hématopoïèse du sepsis induit une augmentation du nombre de cellules granuleuses immatures avec des capacités de phagocytose moins importantes. Ceci est actuellement conceptualisé dans un syndrome appelé PICS (persistent inflammation/immunosuppression and catabolism syndrome).(8) Ce syndrome semble être déclenché par les DAMPs. Il est caractérisé par une inflammation, mais également une immunosuppression et un hypercatabolisme. Biologiquement, on note alors une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, une augmentation de la C-réactive protéine (CRP), reflétant un processus inflammatoire, mais également l'augmentation des formes immatures des cellules de l'immunité. Y sont associés une augmentation des infections opportunistes, des changements dans le microbiote de l'hôte ainsi que des lésions induites par la ventilation et les cathéters.

Ces changements, notamment de l'immunité, sont profonds, avec une lymphopénie, la production de lymphocytes immatures, une diminution de la réactivité du système immunitaire à une nouvelle agression. La lymphopénie du sepsis est liée à l'apoptose des LT CD4+ et CD8+, en lien avec la gravité des dysfonctions d'organes. Le même phénomène est observé au niveau des cellules dendritiques.

En parallèle, on observe une augmentation de la proportion de lymphocytes T régulateurs, qui favorisent la réparation tissulaire, mais qui jouent également un rôle dans l'anergie des autres lymphocytes.

Toutes ces anomalies sont donc caractérisées par une perte de l'hypersensibilité retardée et une anomalie appelée immuno-paralysie, empêchant l'hôte de se défendre contre une nouvelle agression et donc plus susceptible aux infections opportunistes. (9)

1.2.1.2.5. Rôle de l'endothélium

La fonction principale de l'endothélium est de constituer une barrière entre l'interstitium et le sang, ce qui permet notamment d'éviter l'exposition du sous-endothélium pro-thrombotique. L'endothélium produit également des médiateurs vasodilatateurs comme le NO et des vasoconstricteurs comme l'endothéline.

En cas de sepsis, cette barrière est altérée induisant à la fois une adhésion des plaquettes et des PNN, et une activation de la coagulation par mise en contact du collagène, du facteur von Willebrand et du facteur VII, induisant l'activation de la voie du facteur tissulaire.

Une autre altération induite par le sepsis est l'altération du glycocalyx, qui tapisse la surface de l'endothélium pour le rendre imperméable aux protéines et éléments figurés du sang, notamment au niveau de la microcirculation. Cet élément est altéré par des mécanismes inflammatoires, à distance du site infectieux, jouant un rôle dans la défaillance multiviscérale, notamment avec l'insuffisance rénale aiguë, l'insuffisance hépatique et l'atteinte pulmonaire. L'atteinte du glycocalyx est, de plus, majorée par un remplissage vasculaire excessif. (10)

1.2.1.2.6. Coagulation

En cas de sepsis, la balance hémostatique physiologique, caractérisée à l'état stable par un équilibre entre les systèmes pro-thrombotiques et anticoagulants, est altérée.

La réaction physiologique en réponse au sepsis est la formation de caillots au niveau du site infectieux pour séquestrer le pathogène et permettre aux effecteurs du système immunitaire d'éliminer celui-ci. Cette réaction donnant un avantage à l'hôte pour survivre quand celle-ci reste localisée. Cependant, quand la réaction inflammatoire ou l'altération initiale sont importantes, ce mécanisme de défense devient délétère, induisant des anomalies du système de la coagulation.

L'anomalie première est un état pro-thrombotique avec rupture de l'endothélium et activation plaquettaire, induisant *in fine* l'activation de la thrombine et donc la formation du caillot. En parallèle, l'activité des systèmes anticoagulants, tels que l'antithrombine, la thrombomoduline et la protéine C activée, est diminuée, réduisant la formation de plasmine et donc retardant la fibrinolyse. Cet état pro-thrombotique induit la formation de thrombi, altérant la perfusion d'organes, notamment au niveau microvasculaire, ce qui aggrave les lésions et donc la libération de DAMPs.

Les DAMPs, vont ensuite altérer l'expression de la thrombomoduline, du facteur tissulaire, du facteur von Willebrand, de la protéine C activée, faisant passer l'hôte d'un état pro-thrombotique à un état pro-coagulant.

L'anomalie secondaire est donc un état pro-coagulant faisant suite à une consommation des facteurs de coagulation, une thrombopénie de consommation aboutissant à un état de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), induisant des complications hémorragiques.

Même si sa description clinique est ancienne, la CIVD, dans sa définition clinico-biologique actuelle, est décrite depuis la seconde moitié du XX^{ème} siècle par *Spero et al.* Les auteurs indiquent que la CIVD signe souvent la mort prochaine du patient. Ils avaient en effet identifié un lien fort entre ce syndrome et la mortalité. (11)

1.2.1.2.7. Microcirculation

La microcirculation est sous la dépendance de mécanismes d'autorégulation (tonus vasculaire, régulation métabolique). Celle-ci est altérée dans le sepsis avec présence de shunts microvasculaires, une activation de la coagulation intravasculaire et une adhésion massive de leucocytes. Ceci est accompagné de troubles de la régulation de la vasomotricité, avec une vasodilatation par augmentation de l'activité de la No-synthétase inductible.

Au niveau microcirculatoire, on note également une altération de la barrière endothéliale responsable de la fuite capillaire.

L'altération de la microcirculation, chez un patient qui a été pris en charge de manière intensive explique une partie de la persistance des dysfonctions d'organes après résolution de l'épisode initial. (12)

1.2.1.2.8. Mort cellulaire, apoptose et nécrose

Comme évoqué précédemment, la mort cellulaire induite par l'état de choc, va induire la production de médiateurs inflammatoires, d'espèces réactives de l'oxygène, mais également des DAMPs, ceux-ci induisant la persistance des dysfonctions d'organes.

La mort cellulaire par apoptose est un mécanisme de défense. Ce mécanisme est majoritaire dans le sepsis comparativement à la mort cellulaire par nécrose. Ceci explique que si le sepsis est pris en charge rapidement, le patient peut ne présenter à long terme que des lésions minimales. L'inhibition de l'apoptose est donc actuellement une autre piste de recherche.

1.2.1.3. Dysfonctions d'organes

1.2.1.3.1. Organes atteints

1.2.1.3.1.1. Cœur

La défaillance myocardique lors du sepsis est une défaillance biventriculaire, avec atteinte systolo-diastolique. L'atteinte de la contractilité est retrouvée chez environ 40% des patients. Cette atteinte encore imparfaitement connue, peut être due à l'action directe des cytokines sur le myocarde, le stress oxydant ou la défaillance microcirculatoire. (4)

1.2.1.3.1.2. Cerveau

Cette atteinte, appelée encéphalopathie, est fréquente chez les patients en choc septique. Elle est caractérisée cliniquement par une léthargie, un syndrome confusionnel, voir des troubles de la vigilance.

Deux types d'atteintes peuvent survenir : le premier est un processus neuro-inflammatoire induit par une altération de la barrière hémato-encéphalique avec infiltration de cellules immunitaires, le second est une atteinte ischémique par altération de la macro et de la microcirculation.

1.2.1.3.1.3. Reins

L'apparition d'une atteinte rénale, se traduisant par une insuffisance rénale aiguë, est un marqueur de mauvais pronostic, avec une forte morbidité. La physiopathologie est multiple et comprend une altération de l'hémodynamique rénale, une dysfonction endothéliale, des thromboses intra-glomérulaires, une apoptose des cellules tubulaires et une obstruction des tubules. Ceci explique que la fonction glomérulaire est fréquemment altérée malgré l'augmentation du débit sanguin rénal.

1.2.1.3.1.4. Foie

La fonction immunitaire du foie est actuellement bien connue. Cet organe joue un rôle dans l'élimination des bactéries grâce aux cellules de Küppfer, mais également par le biais de la production et la sécrétion de multiples protéines de l'inflammation.

La définition exacte de la défaillance dans le sepsis est variable selon les auteurs. Deux cadres nosologiques peuvent survenir, la cholestase septique et l'hépatite hypoxique.

Cette altération est actuellement considérée comme globalement sans conséquence thérapeutique.

1.2.1.3.1.5. Poumons

Les lésions pulmonaires sont dues à un recrutement leucocytaire par le biais de l'activation des macrophages pulmonaires, ce qui induit une activation de l'endothélium et une dysfonction microvasculaire, et donc une perte de l'intégrité de la barrière alvéolo-capillaire pulmonaire avec une inondation des alvéoles, même en l'absence d'infection pulmonaire.

Cette altération peut être aggravée par les conséquences d'un remplissage vasculaire massif. Cette dysfonction d'organes est un marqueur important de mortalité.

1.2.1.3.1.6. Endocrinien

L'insuffisance surrénalienne relative est une anomalie fréquemment constatée lors du sepsis. Cette insuffisance est due soit à une anomalie de sécrétion des glucocorticoïdes soit à une diminution de la sensibilité périphérique des corticoïdes ces derniers ayant un rôle important dans la régulation du tonus vasculaire, mais également dans le métabolisme.

1.2.1.3.1.7. Hématologique

Comme vu précédemment, la CIVD est une altération majeure dans le sepsis. Elle induit cliniquement deux principaux tableaux : le premier est des thromboses disséminées au niveau des microvaisseaux et vaisseaux de petit calibre, identifiables par exemple par une thrombose des extrémités ; le second est un état pro-coagulant caractérisé par des saignements diffus (aux points de ponction, ORL, etc.).

1.2.1.3.1.8. Endothélium

Lors du sepsis, les médiateurs de l'inflammation, le stress oxydant et l'adhésion leucocytaire et plaquettaire, mais également l'atteinte du glycocalyx, induisent une dysfonction endothéliale avec fuite de liquide et de cellules vers l'interstitium. (10)

De plus, le facteur tissulaire et le facteur von Willebrand sont mis en contact avec les médiateurs de la coagulation initiant la voie extrinsèque et activent les plaquettes.

Ces phénomènes entraînent des thromboses induisant des atteintes d'organes et donc la production de DAMPs.

La CIVD est initiée au niveau micro-vasculaire par les PAMPs et les microparticules qui induisent une libération de facteur tissulaire et de facteur von Willebrand activant la voie extrinsèque de la coagulation et entraînant une atteinte de la coagulation et de la fibrinolyse.

En effet, on note une diminution de la synthèse de protéine C, protéine S et antithrombine, mais également une baisse de la fibrinolyse avec baisse de la production de Plasminogen Activator Inhibitor, ce qui induit un état pro-coagulant et des thromboses.

1.3. Epidémiologie

1.3.1. Définition

La première définition du sepsis tel que nous le connaissons aujourd'hui a été élaborée dans les années 90 par l'*American College of Chest Physicians (ACCP)* et la *Society of critical care*

medicine (SCCM) avec l'introduction de « syndrome de réponse inflammatoire systémique » ou SRIS, qui définissait le sepsis, le sepsis sévère et le choc septique comme des anomalies clinico-biologiques. (11)

Cependant, devant une performance diagnostique moyenne, cette définition a évolué, pour aboutir à celle de 2016 par la Société Européenne de Médecine Intensive et la SCCM, dans le cadre de l'étude Sepsis III (14). Cette définition supprime le terme de SRIS et caractérise le sepsis comme une défaillance d'organes mettant en jeu le pronostic vital, cette défaillance faisant suite à une réaction exacerbée de l'hôte au pathogène.

Cette définition utilise comme base diagnostic le score SOFA et son équivalent pour le dépistage, le score qSOFA (quick SOFA).

1.3.2. Données démographiques récentes

Les données démographiques du choc septique ont évolué depuis plus de 25 ans, avec une augmentation de l'incidence globale du sepsis, mais une baisse progressive de la mortalité. Cependant, le sepsis reste un problème de santé publique, notamment dans les services de réanimation où il reste une des premières causes d'admission et de mortalité. (15), (16)

Il existe une prédominance masculine du choc septique, sans que les facteurs soit complètement élucidés en dehors de facteurs hormonaux. L'âge par contre un facteur de risque de mortalité, notamment après 65 ans, principalement en raison de l'augmentation des comorbidités au sein de cette population.(17)(18).

L'immunosuppression, qu'elle soit du fait d'une maladie auto-immune, du SIDA, du cancer par le biais de la neutropénie et des traitements ou directement du cancer lui-même, mais également la cirrhose et l'asplénie, sont différents facteurs de risque de mortalité, cependant les seuls facteurs de risque indépendant clairement identifiés actuellement sont le SIDA, la neutropénie et le cancer. (19)(20)

En dehors de ces facteurs de risque bien connus, d'autres sont plus difficiles à mettre en évidence en pratique clinique. C'est le cas du polymorphisme génétique : en effet, le fait d'avoir un ascendant décédé jeune d'une infection est un facteur de risque de mortalité par sepsis. De même, le polymorphisme génétique des récepteurs *Toll-like* est un facteur de risque d'infection à Gram négatif, candida et aspergillose.

D'autres facteurs de risques environnementaux, tels que l'alcoolisme et dans une moindre mesure le tabac ont été identifiés. (15)

1.3.3. Microbiologie et site infectieux

L'impact du site infectieux et du germe impliqué dans l'infection initiale est analysé dans plusieurs études, dont la plus récente de grande envergure est l'étude française EPISS de 2013. Ces différentes études montrent que les quatre principaux sites infectieux sont, de manière prépondérante les pneumopathies (dans certaines séries plus de 50% des cas), puis les infections intra-abdominales, les infections urinaires et les bactériémies.

La présence d'une infection urinaire comme étiologique au sepsis semble être associée à une mortalité moindre dans la plupart des études. De même, le fait d'avoir une bactériémie à l'admission, quel que soit le site infectieux, ne semble pas associé à une surmortalité.

La plupart des admissions pour choc septique sont des infections communautaires (à hauteur d'environ 70%).

Lors d'un choc septique, pour environ 70% des patients, au moins un germe sera identifié. Globalement, les bactéries à Gram négatifs sont les plus représentées (environ 60% des isolats) avec *Pseudomonas aeruginosa* puis *E. Coli*. Viennent ensuite les bactéries à Gram positif avec, en tête, *Staphylococcus aureus*.

Les germes plus associés à la mortalité sont globalement le *Pseudomonas aeruginosa*, les *Candida sp*, les entérocoques, puis enfin le SARM dans des séries plutôt anciennes.

Récemment, l'épidémiologie s'est modifiée, avec globalement une diminution des infections à SARM, mais globalement une augmentation des infections à Gram positifs en raison de l'augmentation des procédures invasives.

1.3.4. Etude EPISS

L'étude EPISS est une étude épidémiologique française conduite entre octobre 2009 et septembre 2011, dans 10 réanimations médicales. L'objectif de cette étude était d'évaluer les facteurs pronostiques de mortalité à J3, J7, J28 chez des patients en choc septique.

Le type d'étude réalisé par les auteurs pour cet objectif, est une étude de cohorte de type pronostique. Les facteurs étudiés par les auteurs étaient les caractéristiques démographiques des patients, le type d'infections, la sévérité des patients, les différentes suppléances d'organes, et la survie.

Le critère de jugement principal est la mortalité, celle-ci étant étudiée à J3, J7 et J28.

La population étudiée inclus des patients en choc septique, défini par :

- Premièrement, comme des patients présentant un sepsis et nécessitant un traitement vasopresseur malgré remplissage un vasculaire dit bien conduit, ce dernier critère n'étant pas défini dans l'étude ;
- deuxièmement, ce traitement vasopresseur devait être associé à des signes d'hypoperfusion. Les signes d'hypoperfusion étaient définis par une acidose métabolique (excès de bases ≥ 5 mEq/L, réserve alcaline < 18 mEq/L ou lactate $\geq 2,5$ mmol/L), une insuffisance rénale aiguë (oligurie $< 0,5$ mL/kg/h depuis plus de 3 heures, élévation de plus de 50% de la créatininémie de base), mais également une insuffisance hépatique (ASAT ou ALAT > 500 IU/L ou bilirubine > 34 μ mol/L).

1.4. Enjeux actuels

1.4.1. Mortalité

La mortalité liée au choc septique a évolué au cours du temps avec une baisse progressive de celle-ci malgré l'admission de patients de plus en plus âgés et présentant des comorbidités

importantes, avec notamment une augmentation du nombre de patients immunodéprimés.
(15), (21)

Le premier pic de mortalité lié au sepsis est dû à la réponse inflammatoire exacerbée en lien avec l'interaction pathogène-hôte. Du côté du pathogène, les endotoxines comme les superantigènes et les toxines de type I dans les syndromes de choc toxique streptococciques ou staphylocciques jouent un rôle important. Du côté de l'hôte, le rôle du polymorphisme des TLR est identifié, celui-ci peut par exemple induire une susceptibilité aux infections à méningocoques et autres. Les patients concernés sont principalement ceux qui décéderont dans les trois premiers jours.

Depuis, les recommandations telles que celles de la *Surviving Sepsis Campaign* ont permis de promouvoir une antibiothérapie précoce, permettant une baisse de la mortalité précoce au fil du temps.

La deuxième cause actuelle de mortalité est liée à l'âge avancé ou à la décompensation de pathologies préexistantes, telles que la sénescence d'organes, la BPCO, la cirrhose ou l'insuffisance cardiaque, par exemple.

La troisième cause de mortalité est liée au déficit immunitaire persistant rendant les patients susceptibles aux réactivations virales, mais également aux infections nosocomiales telles que les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique et les infections de cathéter.

Enfin, la dernière cause de mortalité, après résolution du choc septique, est liée à la fragilité induite par le choc septique et le séjour en réanimation responsable d'une morbi-mortalité

non négligeable sur le long terme. Les principales causes étant la dénutrition protéino-énergétique, l'amyotrophie, les troubles de la déglutition et les maladies cardiovasculaires notamment. (22)

1.4.2. Prise en charge

1.4.2.1. Généralité

A l'heure actuelle, aucune mesure thérapeutique, isolément, n'a permis d'expliquer la baisse de la mortalité liée au choc septique. Les différentes immunothérapies se sont, par exemple, révélées peu concluantes. (23)

1.4.2.2. Hémodynamique

Malgré l'amélioration de la survie, beaucoup d'études évaluant diverses prises en charge hémodynamiques ayant pour but d'améliorer l'oxygénation tissulaire n'ont pas pu être généralisées. L'étude majeure dans le domaine, est l'étude de *Rivers et al.*, appelée *Early Goal Directed Therapy*, qui malgré de nombreuses limites et une validité externe faible, a permis de promouvoir une réanimation précoce des malades avec d'importants volumes de remplissage. (24)

Il en est de même avec les divers solutés de remplissage testés, seuls les effets délétères des hydroxy-éthylamidons sont communément admis. Finalement cette prise en charge hémodynamique s'intègre dans une prise en charge plus globale du patient, voire plus personnalisée avec le monitoring du débit cardiaque et les indices de précharge-dépendance.

Le seul point important de la prise en charge actuellement consensuel dans la *Surviving Sepsis Campaign* semble être que la noradrénaline est la catécholamine de choix à utiliser en première intention. (25)

D'autres études se sont concentrées sur le type de catécholamine à utiliser, la gestion du remplissage, le type de solutés, sans réel bénéfice en termes de mortalité, lorsque chaque paramètre est étudié isolément.

1.4.2.3. Traitements anti-infectieux

Depuis plusieurs années, la précocité de l'antibiothérapie est suspectée comme facteur pronostic majeur. Tout d'abord dans les années 80, les patients avec une suspicion de méningite devaient attendre plus de trois heures, en moyenne, avant l'administration d'antibiotiques, faisant suspecter une surmortalité induite par ce retard. Plusieurs études rétrospectives, avec des effectifs importants de malades, ont permis de montrer qu'un retard d'antibiothérapie est associé à une surmortalité dans le choc septique. Dans ce contexte, les recommandations actuelles insistent sur l'importance de la précocité d'une antibiothérapie adaptée, au mieux dans l'heure après l'admission.

L'autre point dans le contrôle de l'infection est le contrôle de la source. Pour cela, un diagnostic clinico-radiologique précis est indispensable pour déterminer si la cause est chirurgicale ou si un contrôle en radiologie interventionnelle est nécessaire.

1.4.2.4. Immunologie

A l'heure actuelle, les thérapeutiques telles que les anti-TNF, les corticoïdes, voire les thérapeutiques plus ciblées se sont heurtées à de multiples problèmes.

Les corticoïdes semblent depuis plusieurs années, notamment sur le plan théorique, pouvoir diminuer l'inflammation, augmenter la vasoréactivité et donc diminuer les doses de catécholamines et ainsi faciliter la récupération du choc.

Plusieurs études vont se succéder, avec des résultats contradictoires, sur leur utilisation dans différentes méta-analyses. Actuellement, l'hémisuccinate d'hydrocortisone semble bénéfique en l'absence d'amélioration observée chez le patient restant instable malgré un remplissage vasculaire et l'administration de vasopresseurs. Une des perspectives actuelles est l'administration en association de l'hémisuccinate d'hydrocortisone et de la fludrocortisone, évaluée dans un essai randomisé qui semble être bénéfique en termes de mortalité, sans autre étude concluante sur le sujet (26).

Dans les années 80, et avec l'évolution des connaissances sur l'inflammation, diverses thérapeutiques ciblant la réponse inflammatoire exacerbée se sont développées. Le premier problème limitant l'utilisation de ces traitements est la diversité des situations cliniques, avec des patients évoluant rapidement d'un état pro-inflammatoire prédominant à une phase dite immunosuppressive.

L'autre obstacle à une modulation de l'inflammation est la diversité des voies de signalisation. Ainsi, le fait de bloquer une voie de l'inflammation peut bloquer la réponse immunitaire, en

diminuant par exemple le chimiotactisme des polynucléaires, qui ne jouent plus leur rôle dans la destruction du pathogène. Par ailleurs, lors de l'injection de toxines, de multiples voies de signalisation et cytokines sont impliquées, rendant le blocage d'une seule voie de signalisation inefficace.

Différents anticorps ont été testés, de même que le G-CSF (facteur de croissance granulocytaire). Les seules thérapeutiques ayant eu un impact sur le devenir des malades étaient avec un effet modeste l'Afelimomab, un anticorps monoclonal anti TNF.

L'avenir de l'immunothérapie dans le choc septique semble donc être de bloquer diverses voies de signalisation, en essayant non plus de supprimer l'inflammation mais de faire de moduler l'immunité, comme par exemple avec des cellules mésenchymateuses. D'autres possibilités seraient de dépister in-vivo les patients pouvant être répondeurs à une immunothérapie ciblée. (3)

1.4.2.5. Autres

D'autres axes de prise en charge, tels que la baisse des doses de sédation, la ventilation protectrice, l'ablation des cathéters inutiles, le support nutritionnel et le contrôle de la glycémie, ont permis, en association, de baisser progressivement la mortalité. (2)

1.5. Objectifs de l'étude

1.5.1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est de déterminer les facteurs de risques de mortalité à J28.

1.5.2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de l'étude sont, d'une part, de réaliser une étude descriptive d'une population de patients en choc septique dans un service de réanimation, avec la description des caractéristiques démographiques, des principaux prélèvements microbiologiques réalisés, des principaux sites infectieux et germes impliqués.

D'autre part, l'objectif est également de déterminer les facteurs de risque de dysfonction d'organes et d'évaluer la survenue des complications comme l'insuffisance rénale, de la durée de ventilation mécanique et de la CIVD.

2. Type d'étude réalisée

L'étude que nous avons réalisée est une analyse secondaire d'une base de données prospective appelée « Plasmathèque », mise en place dans le service de réanimation médicale au Nouvel Hôpital Civil des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Cette base contient des données clinico-biologiques.

Cette étude était de type rétrospective descriptive et analytique d'une cohorte prospective de patients présentant un choc septique et admis dans le service de réanimation médicale du

Nouvel Hôpital Civil des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg entre 2013 et 2017 et celle-ci est toujours en cours de constitution à la date de ce travail.

2.1. Base de données plasmathèque

2.1.1. Intérêts de la constitution de la base de données

Cette base a été initialement constituée dans le but de déterminer le phénotype microparticulaire des patients en choc septique et présentant une CIVD, puis de constituer un score composite de diagnostic de la CIVD. Pour ce faire, diverses données démographiques et cliniques prospectives ont été recueillies et des prélèvements biologiques ont été réalisés à J1, J2, J3, J4 et J7 après admission du patient puis centrifugés et congelés dans le but de réaliser des analyses de biologie à posteriori, en fonction des données les plus récentes de la science et des avancées en immunologie et microbiologie.

2.1.2. Comité d'éthique

L'étude plasmathèque a été approuvée par un comité d'éthique le 18 octobre 2012 avec le CPP 12/35.

2.1.3. Inclusion des patients

2.1.3.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des patients sont :

- Patients majeurs admis en réanimation depuis moins de 12 heures ;
- Présence d'un choc septique défini par :

- Infection suspectée ou prouvée ;
 - Tachycardie (>90/min) en l'absence de médicaments empêchant sa survenue ;
 - Tachypnée (>20/min), PaCO₂ < 32mmHg ou recours à une ventilation mécanique pour une raison autre qu'une pathologie neuromusculaire ou une anesthésie ;
 - Troubles de la vigilance ;
 - Utilisation de vasopresseurs pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieur à 65 mmHg après un remplissage minimum de 500 ml ;
 - Hypoxémie (PaO₂/FiO₂ < 280 mmHg) ;
 - Lactate > 2 mmol/l ;
 - Bilirubine supérieure à la normale ;
 - Thrombopénie.
- Signature d'un consentement par le patient ou ses proches dans les 24 heures suivant l'inclusion.

2.1.3.2. Critères de non inclusion

- Femme enceinte ou allaitante ;
- Patient mineur, sous tutelle ou curatelle ;
- Aplasie chimio-induite ;
- Insuffisance cardiaque stade IV de la NYHA ;
- Insuffisance hépatique Child-Pugg C ;
- Cancer évolutif ;
- Arrêt cardiaque ;

- Décision précoce de limitation des thérapeutiques actives.

2.1.4. Recueil des données de la base « Plasmathèque »

L'ensemble des données sont recueillies après inclusion dans l'étude des patients par divers personnels : les attachés de recherche clinique du service, les internes du service pour divers projets et les praticiens du service. Le recueil se fait à partir du dossier médical informatisé du patient avant et après sa sortie du service ou son décès.

2.1.5. Recrutement des patients

Les patients inclus dans l'étude sont recrutés par le service de réanimation médicale, et sont principalement issus du service d'urgence du Nouvel Hôpital Civil, des services de médecine comme la néphrologie, la cardiologie, la pneumologie, la médecine interne, les maladies infectieuses, mais également directement par le biais du SMUR. Les patients qui ne sont pas admis pour choc septique dans le service sont principalement des patients admis pour insuffisance respiratoire aiguë, choc cardiogénique, insuffisance circulatoire ayant d'autres causes, insuffisance rénale aiguë, arrêt cardiaque et intoxication volontaire ou non.

2.1.6. Données recueillies

2.1.6.1. Démographique

Les données recueillies étaient le sexe, l'âge, l'IMC, les antécédents du patient tel que l'hypertension artérielle traitée, la présence d'une cardiopathie ischémique, une BPCO, une insuffisance cardiaque, une AOMI, une connectivite, un alcoolisme, une toxicomanie, la présence d'une cirrhose, d'un diabète, une insuffisance rénale chronique, un cancer, une

leucémie, une infection par le virus de l'immunodéficience au stade de SIDA, une transplantation d'organe solide.

Les complications chroniques de ces différentes pathologies étaient également rapportées.

Les traitements pris par le patient ont également été pris en compte tel qu'un traitement par corticoïdes au long court, un autre traitement immunosuppresseur, la prise d'antiagrégants ou d'anticoagulants.

2.1.6.2. Données cliniques

Les données cliniques de la prise en charge de l'état de choc en réanimation ont également été colligées avec la durée de ventilation mécanique, le nombre de jours de catécholamines, la durée de séjour hospitalier, la durée d'épuration extrarénale. Les scores de gravité classiquement utilisés en réanimation tel que le score SOFA globaux et le score SAPSII étaient calculés pour chaque patient, avec également les scores SOFA par organes. Le score SOFA a été calculé pour chaque patient à J1, J2, J3, J4 et J7.

La survenue chez le patient d'une CIVD a été définie selon le score JAAM (J1, J2, J3, J4, J7).

Les données de survie incluses étaient le décès éventuel à J7, J28, J90, la date de décès, le décès en réanimation, le décès hospitalier. Pour les patients non décédés, la date des dernières nouvelles était rapportée, pour permettre de réaliser une analyse de survie.

Le caractère nosocomial du choc septique a été considéré en cas de survenue du choc septique au-delà de 48 heures après l'hospitalisation du patient.

2.1.7. Données complémentaires

Pour évaluer l'influence du pathogène et du site infectieux sur la survenue du décès, une analyse rétrospective complémentaire des données cliniques et microbiologiques a été nécessaire.

Pour déterminer l'étiologie des différentes infections, une lecture du dossier médical avec lecture du courrier de sortie, de l'examen clinique d'admission et de l'histoire de la maladie ont permis de déterminer le site infectieux. Les prélèvements considérés comme positifs pour l'infection initiale, ou infection primaire amenant le patient en réanimation étaient les prélèvements réalisés dans les 5 premiers jours.

Nous nous sommes également intéressés à la survenue d'une infection secondaire, qui dans la littérature, semble fréquemment associée à un moins bon pronostic pour les patients. Ces infections secondaires étaient déterminées par une rechute clinique, un prélèvement positif et ou des signes de sepsis plus de 48 heures après l'admission en réanimation.

2.1.7.1. Type d'infection

Une infection était définie comme primaire si le pathogène était responsable de l'admission en réanimation. Une infection était considérée comme nosocomiale si acquise plus de 48 heures après l'admission dans l'hôpital, contrairement à l'infection secondaire (ou acquise en réanimation) qui était définie comme une infection contractée durant le séjour en réanimation (Pneumopathie acquise sous ventilation, pneumopathie nosocomiale acquise en réanimation, infection urinaire acquise en réanimation, etc).

2.1.7.2. Classification des sites infectieux

Pour permettre une analyse des données, les principales infections retrouvées en réanimation ont été classées comme indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1: Classification des sites infectieux primaires et secondaires

1	Pneumonie aiguë communautaire ou nosocomiale
2	Infection respiratoire haute
3	Infection urinaire
4	Infection intra-abdominale
5	Bactériémie isolée
6	Endocardite infectieuse
7	Infection des parties molles
8	Infections ostéo-articulaire
9	Infection de cathéter
10	Infection du système nerveux central
11	Autre infection
12	Infection du site opératoire

Le diagnostic de pneumonie aiguë a été retenu grâce à une imagerie positive (radiographie ou scanner thoracique), un diagnostic microbiologique direct (ECBC, aspiration trachéale, lavage bronchoalvéolaire, hémocultures), un diagnostic microbiologique indirect (antigénurie *Legionella pneumophila* sérotype 1, antigénurie *Streptococcus pneumoniae*) ou, en l'absence d'identification microbiologique, par l'intermédiaire d'une clinique évocatrice (insuffisance respiratoire, toux, crachats, terrain respiratoire).

Le diagnostic d'infection urinaire a été retenu à la suite d'un examen microbiologique direct (ECBU avec une bactériurie supérieure au seuil de 10^3 UFC, hémocultures), d'une imagerie

compatible (échographie des voies urinaires ou uroscanner) ou d'une clinique compatible (brûlures mictionnelle, chirurgie des voies urinaires récente).

Le diagnostic d'infection intra-abdominale, a été retenu en présence d'une imagerie compatible (TDM abdominale), d'un diagnostic microbiologique direct (prélèvement peropératoire, par examen direct ou culture, hémoculture), ou de signes cliniques d'infections intra-abdominales (douleurs abdominales, diarrhées, défense, contracture, syndrome occlusif).

Le diagnostic de bactériémie isolée a été retenu en présence d'hémocultures positives et en l'absence de foyer infectieux primaire évident, notamment sans argument en faveur d'une endocardite infectieuse.

Le diagnostic d'endocardite infectieuse a été retenu en présence d'hémocultures positives, d'une échographie transthoracique ou transoesophagienne révélant le diagnostic, ou en présence d'une culture de valve peropératoire positive.

Le diagnostic d'infection des parties molles a été retenu principalement en présence d'une clinique compatible (placard inflammatoire érythémateux, nécrose cutanée, membre ayant augmenté de volume, rouge, ou fébrile) plus rarement en présence d'hémocultures positives associées.

Le diagnostic d'infection ostéo-articulaire a été retenu en présence soit d'un prélèvement microbiologique direct profond positif (culture du liquide articulaire, ponction-biopsie

discovertébrale, biopsie osseuse, plus rarement hémocultures), soit d'un diagnostic radiologique compatible (TDM).

Le diagnostic d'infection de cathéter a été retenu en présence d'un examen microbiologique direct positif et compatible (culture de cathéter, hémocultures différentielles positives)

Le diagnostic d'infection du système nerveux central a été retenu en présence d'un prélèvement de LCR positif (examen direct, culture ou PCR), d'une imagerie compatible (IRM), ou d'une clinique compatible (confusion fébrile, syndrome méningé fébrile).

Le diagnostic d'infection du site opératoire a été retenu en présence d'un prélèvement microbiologique direct positif (ponction dirigée ou reprise chirurgicale), ou d'une clinique compatible (pus provenant d'une cicatrice ou d'un drainage).

Pour l'interprétation des hémocultures, la présence d'une hémoculture positive isolément à *Staphylococcus coagulase négative* a été considérée comme une contamination.

Les prélèvements urinaires, sans argument pour une infection urinaire ont également été considérés comme une contamination, de même que les prélèvements à *Candida sp* au niveau pulmonaire chez un patient non immunodéprimé.

2.1.7.3. Classification des pathogènes

Pour des raisons d'implication thérapeutique, les pathogènes ont principalement été regroupés selon leur profil de résistance naturelle, par exemple, les entérobactéries ont été classées en groupe 1, 2 et 3. En effet il existe plus de 20 types d'entérobactéries pathogènes,

avec des profils de résistance naturelle et acquise très variés, notamment aux bêtalactamines, qui constituent le traitement de première intention pour la plupart des infections communautaires et nosocomiales. Nous noterons que la classification des pathogènes entre les différentes études varie beaucoup (cf. Tableau 2).

Tableau 2 : Classification des pathogènes

1	SARM		
2	SAMS		
3	Staphylocoques coagulases négatives		
4	Streptocoques sauf pneumocoque		
5	Pneumocoque		
6	Enterocoque		
7	Autres cocci Gram plus		
8	Entérobactéries		
		81	Groupe 1
		82	Groupe 2
		83	Groupe 3

Tableau 2 (suite) : Classification des pathogènes

9	Pseudomonas		
10	Autres bacilles Gram négatifs		
11	Intracellulaires		
12	Levures		
13	Virus		
		131	Grippe
		132	Herpes
		133	Autres
14	Parasites		
15	Polymicrobien		
16	Anaérobies		
17	Clostridium		
18	Autres		

2.1.8. Classification des profils de résistance des germes

Pour déterminer le profil de résistance, trois catégories ont été constituées à partir des antibiogrammes.

Premièrement, un germe a été considéré comme multisensible s'il présentait un phénotype sauvage et/ou s'il était sensible au traitement probabiliste de première intention d'une infection communautaire.

Deuxièmement, un germe a été défini comme de sensibilité diminuée s'il présentait un phénotype de résistance à certains antibiotiques, tel qu'une pénicillinase de bas niveau, pénicillinase de haut niveau.

Troisièmement, un germe a été considéré comme multirésistant si le pathogène était par exemple porteur d'une céphalosporinase de haut niveau, d'une carbapénémase ou si son

phénotype nécessitait un changement d'antibiothérapie (par exemple une carbapénème), ou encore si la bactérie était résistante à plus de 3 familles d'antibiotiques.

Tableau 3 : Profil de résistance des pathogènes

1	Multisensible
2	Sensibilité diminuée
3	Multirésistant
4	Inconnu

2.2. Analyses statistiques

Pour répondre aux objectifs de l'étude, nous avons réalisé plusieurs analyses statistiques.

Les analyses ont été réalisées par les statisticiens de l'équipe du Pôle de Santé Publique et de Santé au Travail (PSPST) des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Les analyses ont été effectuées à partir d'une base de données réalisée avec le logiciel Excel puis analysée à partir du logiciel de statistique libre R. Les courbes de survie ont été effectuées grâce au logiciel GMRC-Shiny stat.

Pour analyser les caractéristiques démographiques de la population globale de la cohorte (survivants et non-survivants), une analyse descriptive de l'ensemble des variables a été réalisée puis les variables ont été comparées à la mortalité.

Les comparaisons entre plusieurs variables ont été faites grâce à des tests de Khi-deux ou Fisher exact pour les variables qualitatives, tests de Student ou Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les variables quantitatives sont exprimées avec leur moyenne, écart

type, quartile à 25% et quartile à 75%. Les variables qualitatives sont exprimées avec leur effectif, leurs pourcentages et leurs pourcentages cumulés.

Pour réaliser les analyses de survie, nous avons réalisé des courbes de Kaplan-meier et utilisé les tests du log-rank pour les analyses univariées et le modèle de Cox pour les analyses multivariées. L'analyse du lien entre les sites infectieux d'une part et les germes mis en évidence d'autre part avec la mortalité, a nécessité l'utilisation d'un modèle binomial mixte afin de prendre en compte les mesures répétées. En effet, certains patients présentent une infection à plusieurs germes, nous avons donc pris cela en compte dans l'analyse statistique. La force de cette association était exprimé avec un rapport de cotes (ou Odd-ratio), l'intervalle de confiance à 95% de ce rapport et la valeur de « p ».

La valeur de « p » retenu comme significative était si « p » était strictement inférieur à 0,05.

2.3. Critères de jugement

2.3.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la mortalité à 28 jours en analyse de survie censurée

2.3.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugements secondaires étaient le décès à J90, le décès hospitalier, la survenue d'une CIVD, le recours aux suppléances d'organes (durée de vasopresseurs, ventilation invasive, épuration extrarénale, utilisation d'inotropes), la survenue d'une infection secondaire, la survenue d'une infection multirésistante.

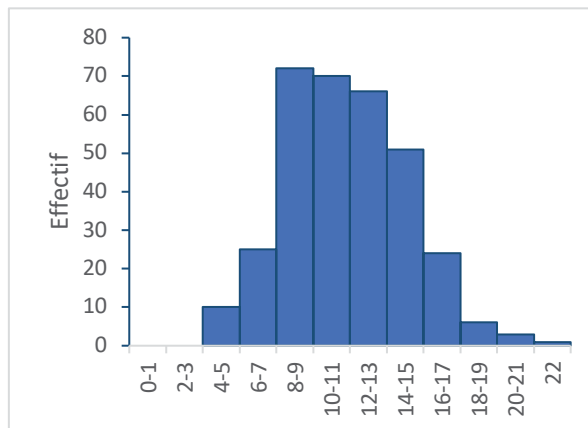
3. Résultats

3.1. Description de la population

5025 patients ont été admis sur la période de l'étude, entre juin 2013 et octobre 2017, dans le service de médecine intensive-réanimation du Nouvel Hôpital Civil. Sur ces 5025 patients, 328 patients (6,5%) respectant les critères d'inclusion et d'exclusion, ont été inclus dans l'étude. Sur ces 328 patients, 80,5% (n = 264) respectaient l'ensemble les critères de la définition actuelle du choc septique sepsis 3.

Le score de gravité SOFA médian des patients à J1 après l'admission était à 11 (EIQ [9-14]) comme le montre la Figure 1.

Figure 1 : Score SOFA à J1 dans la population



3.2. Mortalité

La mortalité des patients dans notre étude était de 32,9% (n = 108/328) en réanimation et 37,7% (n = 124/328) à l'hôpital. Le pic de mortalité est situé dans les quatre premiers jours, comme présenté sur la Figure 2. Les données de mortalité sont résumées dans le Tableau 4.

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier: survie en fonction du temps

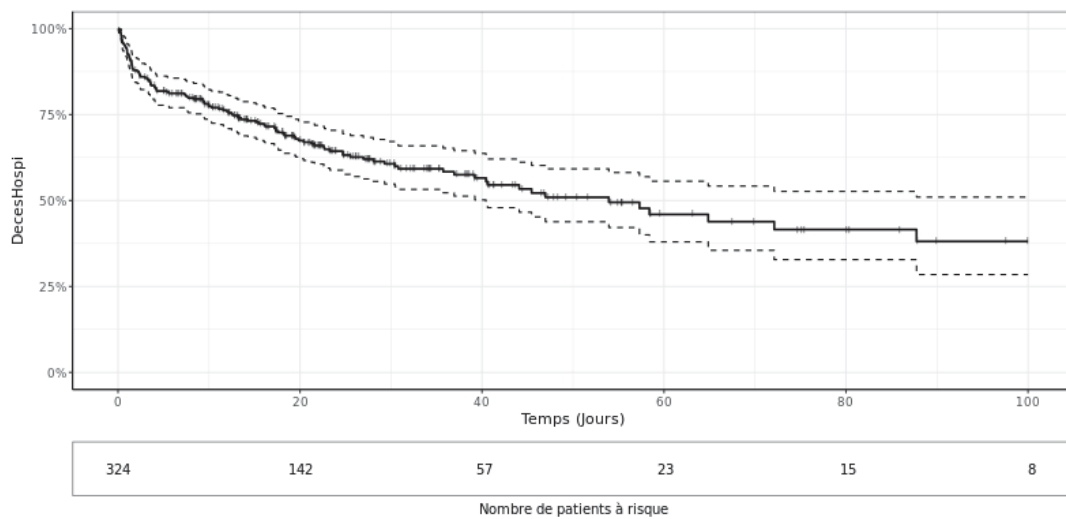


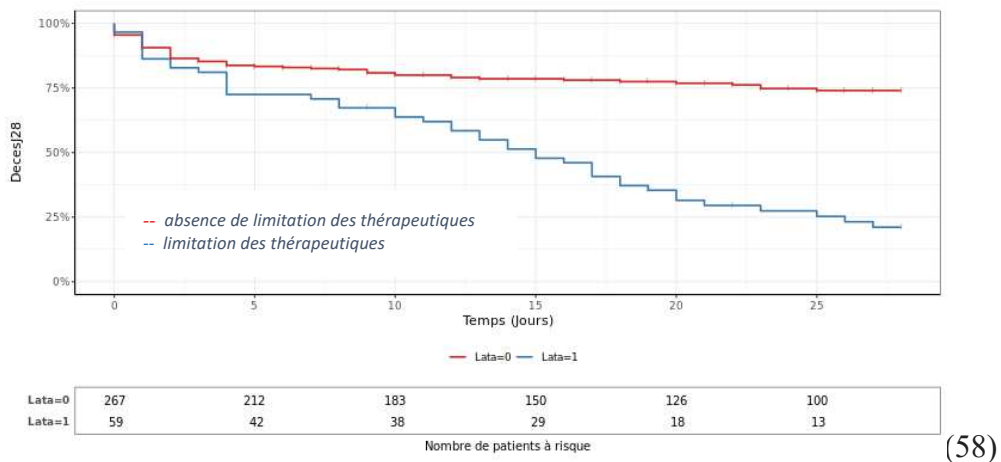
Tableau 4 : Mortalité des patients

	Etude n _{total} = 328		Etude EPISS 2013 n _{total} = 1488	
	n	pourcentage	n	pourcentage
Mortalité J7	61	18,6%		
Mortalité J28	106	32,3%	625	42%
Mortalité en réanimation	108	32,9%	587	39,5%
Mortalité hospitalière	124	37,9%	724	48,7%

Une décision de limitation des thérapeutiques actives concernait 18,0 % (n = 59) des patients. Ces 59 patients participaient à 40,3% de la mortalité hospitalière. Sur ces 59 patients, 8 patients (13%) sont survivants à la date de point de l'étude (cf. Figure 3).

L'âge élevé, notamment chez les patients de plus de 80 ans n'est pas retrouvé comme associé à une fréquence plus élevée de limitation des thérapeutiques actives ($p = 0,059$, test du χ^2).

Figure 3 : Courbe de Kaplan-meier : survie en présence ou absence de limitation des thérapeutiques

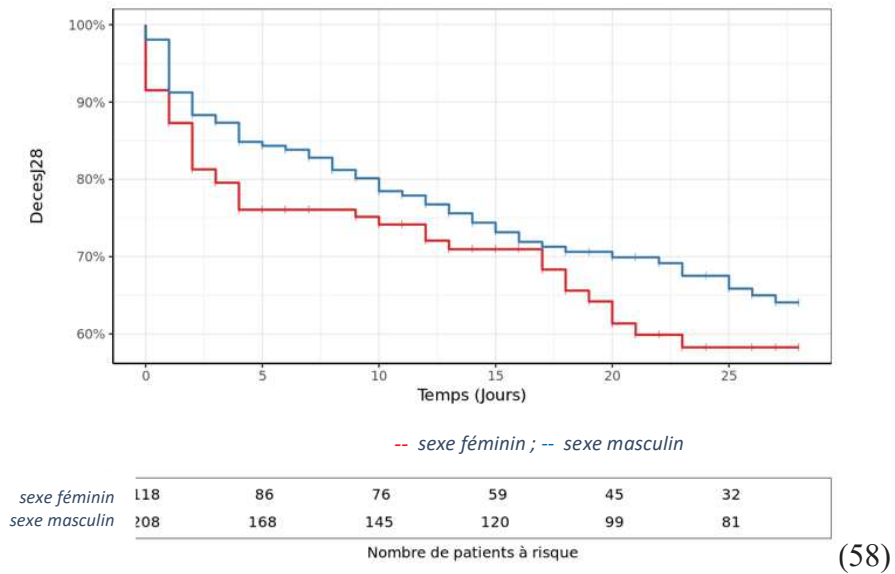


3.3. Caractéristiques démographiques des patients

3.3.1. Age et sexe

La population était constituée majoritairement d'hommes, à 64,1% (n = 210). Le sexe n'est pas retrouvé comme un facteur de risque de mortalité à J28 ($p = 0,22$, test du log-rank) (cf. Figure 4).

Figure 4: Courbe de Kaplan-Meier: survie selon le sexe



L'âge médian des patients était de 66 ans (EIQ [59-75]). 28,9% (n = 95) des patients avaient entre 70 et 80 ans et 14,9% (n = 49) plus de 80 ans. La mortalité des patients de plus de 80 ans était de 62,0% à J28 contre 34,2 % chez ceux de moins de 80 ans (p = 0,005, test du log-rank).

La répartition de la population selon l'âge est présentée en Figure 5 et le lien entre l'âge et la mortalité en analyse de survie censurée à J28 est présentée en Figure 6.

Figure 5 : Répartition par tranche d'âge de la population

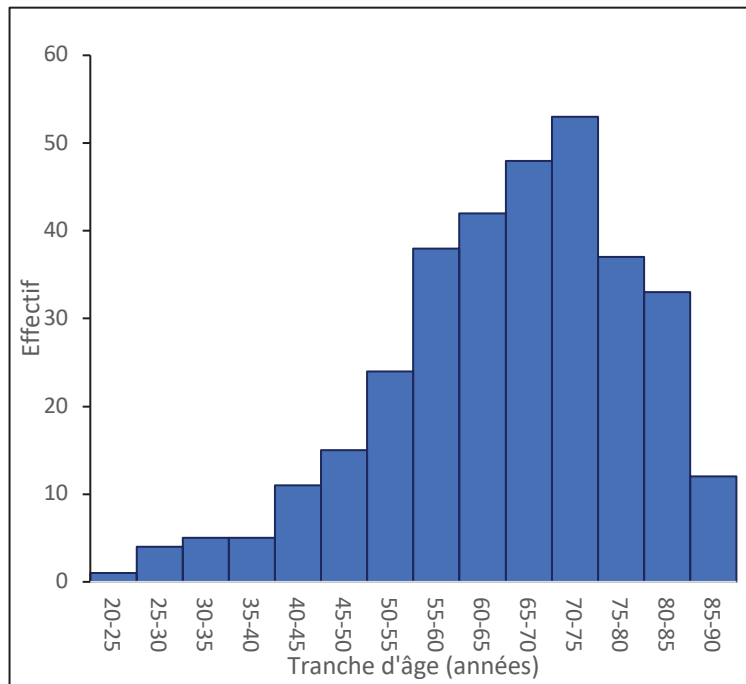
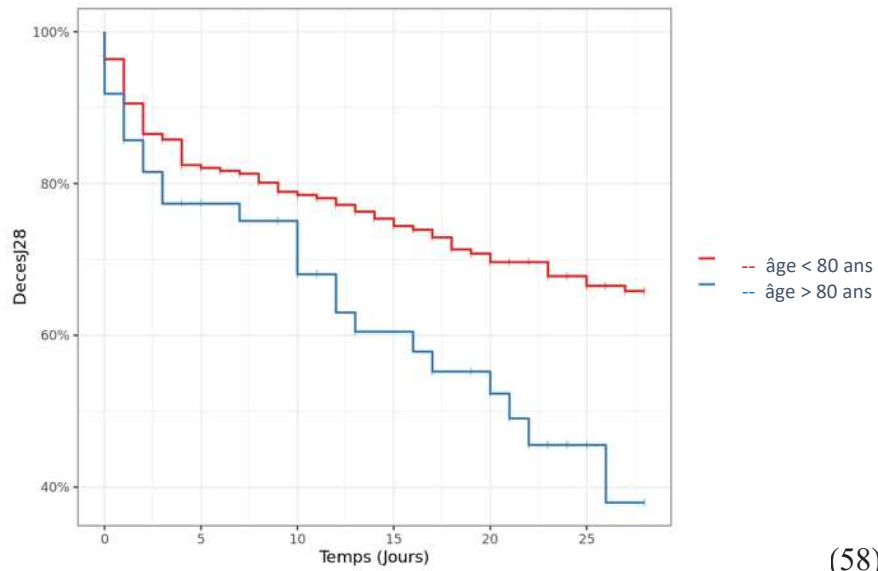


Figure 6 : Courbe de Kaplan-Meier : survie à J28 selon âge sup/inf à 80 ans



(58)

3.3.2. Comorbidités

Les principales comorbidités des patients sont présentées dans le Tableau 5 et comparées à celles de l'étude EPISS. Les comorbidités les plus fréquentes dans l'étude sont l'hypertension artérielle (55 % des patients), le diabète (34 %), une immunosuppression (30 %) et une insuffisance rénale chronique (18%).

Tableau 5 : Données démographiques et comorbidités des patients

	Etude			p	Etude EPISS 2013
	Patients survivants n = 204	Patients décédés n = 328	Population globale n = 328		Population globale n _{total} = 1488
Age (années, moyenne)	64	69	66	0,01	68
IMC (moyenne)	28	27,2	27,7	0,29	*
Sexe masculin (%)	65,5	61,3	64,1	0,48	63,6

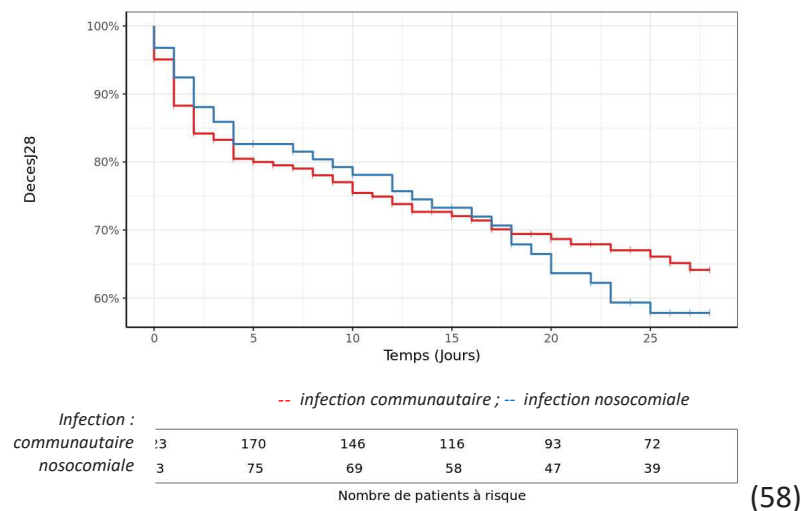
	Etude			p	Etude EPISS 2013
	Patients survivants (%)	Patients décédés (%)	Population globale n _{total} = 328 (%)		Population globale n _{total} = 1488 (%)
HTA	58,6	49,2	55,0	0,1	
Insuffisance cardiaque	6,9	7,3	7,0	0,9	10,8
Diabète	36,4	29,0	33,6	0,06	26,0
Insuffisance rénale chronique	20,2	15,3	18,3	0,3	11,6
Éthylisme	17,2	21,8	18,9	0,3	
BPCO	19,7	20,2	20,1	0,92	7,6
Immunodépression	29,3	31,1	30,1	0,73	30,9
Cancer solide	9,3	12,9	10,7	0,31	15,2
Hémopathie	1,5	0,81	1,2	0,59	9,2
SIDA	0	0	0	*	0,6
Traitement immunosuppresseur	12,4	16,1	14,1	0,34	*
Corticothérapie	11,4	8,1	10,1	0,33	7,3
Transplantation	4,4	4,0	4,2	0,86	2,7
Cirrhose	2,5	8,9	4,9	0,01	8,9

IMC= indice de masse corporelle, HTA : hypertension artérielle, BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, la valeur de p correspond à la comparaison de moyenne entre les patients décédés et survivant

3.3.3. Caractère nosocomial ou communautaire

71,3% (n = 234) des chocs septiques étaient définis comme communautaires, car survenus dans les 48h après l'admission ou directement à l'admission à l'hôpital. Le caractère nosocomial ou communautaire n'avait pas d'influence sur la mortalité à J28 (p = 0,6, test du log-rank), comme le montre la Figure 7.

Figure 7 : Courbe de Kaplan-Meier: survie en cas d'infection communautaire ou nosocomiale



3.4. Durée de séjour

La durée médiane de séjour en réanimation était de 11 jours (EIQ [10-13]) et la durée d'hospitalisation totale de 24 jours (IC 95% [21-27]). Une durée de séjour supérieure à la médiane était associée à une surmortalité (p = 0,02) (cf tableau 6).

Tableau 6 : Durée de séjour

	Cohorte NHC			Etude EPISS 2013		
	médiane	1 ^{er} quartile	3 ^{ème} quartile	médiane	1 ^{er} quartile	3 ^{ème} quartile
Durée de séjour en réanimation (jours)	11	10	13	9	3	19
Durée de séjour hospitalier (jours)	24	21	27	22	10	43
Score SOFA à J1	11	9	14	11	9	14
Score SOFA à J3	9	6	12			

3.5. Dysfonction et suppléance d'organes

3.5.1. Généralités

Tableau 7 : Résumé des supports organes

	Cohorte NHC n _{total} = 329		Etude EPISS 2013 n _{total} = 1488			
	n	pourcentage	n	pourcentage		
Vasopresseurs	329	100 %	1488	100 %		
Inotropes	147	43,7 %	412	27,7 %		
Ventilation invasive	288	88,1 %	1248	83,9 %		
Épuration extrarénale	123	37,5 %	484	32,5 %		
CIVD	98	34,0 %				
Transfusion dans les trois 1 ^{er} jours	103	31,3 %				
	médiane	1 ^{er} quartile	3 ^{ème} quartile	médiane	1 ^{er} quartile	3 ^{ème} quartile
Durée de ventilation mécanique (jours)	6	2	11	7	3	14
Durée de vasopresseurs (jours)	3	2	5	4	2	6

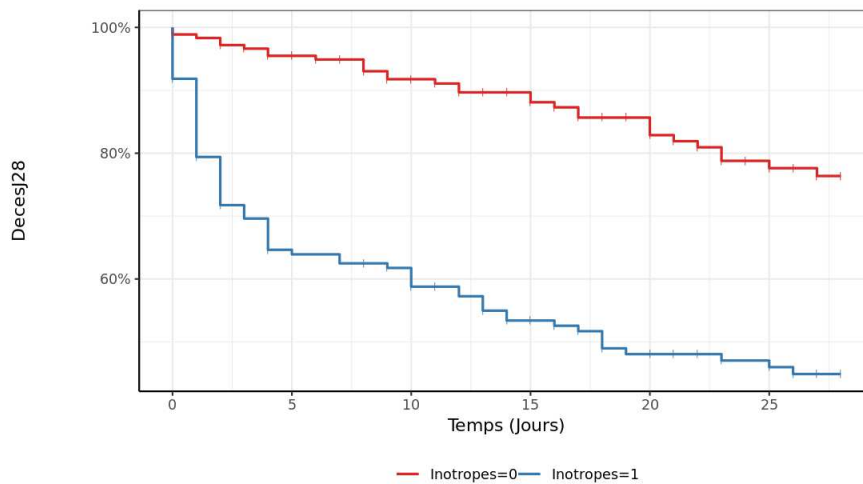
3.5.2. Vasopresseurs

L'ensemble des patients recevaient des vasopresseurs, pour une durée médiane de 3 jours (EIQ [2-5]). La durée de vasopresseurs n'était pas associée à une différence de mortalité dans notre série ($p = 0,9$, test du log-rank).

3.5.3. Inotropes

L'utilisation d'inotropes concernait 43,7% des patients et était significativement associée à une surmortalité avec 55,1% de mortalité, contre 23,6% en l'absence de traitement inotrope ($p < 0,001$) (Tableau 7, Figure 8)

Figure 8 : Courbe de survie selon recours aux inotropes



Inotropes=0	179	164	138	114	92	68
Inotropes=1	147	90	83	65	52	45
	Nombre de patients à risque					

(58)

3.5.4. Ventilation invasive

Le recours à la ventilation mécanique était nécessaire chez 88,1% des patients, pour une durée médiane de 6 jours [EIQ 2-11]. Le fait d'avoir un recours pendant plus de 6 jours à la ventilation invasive est associé à une plus grande fréquence d'acquisition d'infection secondaire (29,5% contre 6,4% ($p < 0,01$, χ^2)).

Les patients admis pour infection pulmonaires étaient ventilés significativement plus longtemps (7 jours contre 3 jours, $p < 0,001$, test de Mann et Whitney).

59,6% des patients admis pour une pneumopathie nécessitaient une ventilation de plus de 6 jours contre 40,4% chez les patients étant admis pour une infection autre que pulmonaire ($p < 0,001$, χ^2). Les patients BPCO n'avaient pas une durée de ventilation significativement plus longue ($p = 0,39$).

3.5.5. Transfusion

Le recours à la transfusion dans les trois premiers jours suivant l'admission pour choc septique concerne 31,3% des patients. 28,3% ($n = 93$) des patients recevaient des concentrés globulaires érythrocytaires, 16,4 % ($n = 54$) des plasmas frais congelés et 9,1% ($n = 30$) des plaquettes. Les patients ayant reçu une transfusion étaient plus souvent dialysés (53,0% vs 30,2%, $p < 0,001$), recevaient plus d'inotropes (53,4% vs 40,7%, $p = 0,043$) et avaient un taux de mortalité à J28 supérieur (45,6% vs 26,2%, $p < 0,001$) et un score SOFA supérieur avec un score de 12 contre 11 points ($p < 0,001$, test de Mann et Whitney).

3.5.6. Coagulation intravasculaire disséminée

En excluant les patients cirrhotiques et grâce à l'utilisation du score JAAM-DIC 2016, nous avons pu diagnostiquer une CIVD chez 34,0% des patients. Les patients présentant une CIVD nécessitaient significativement plus de transfusions dans les trois premiers jours (OR 5,92 IC 97,5% [3,32-10,73], test du Chi2 : $p < 0,001$).

Les produits administrés en cas de CIVD étaient principalement des concentrés globulaires rouges (43%), puis les plasmas frais congelés (37%) et pour finir les plaquettes (23%).

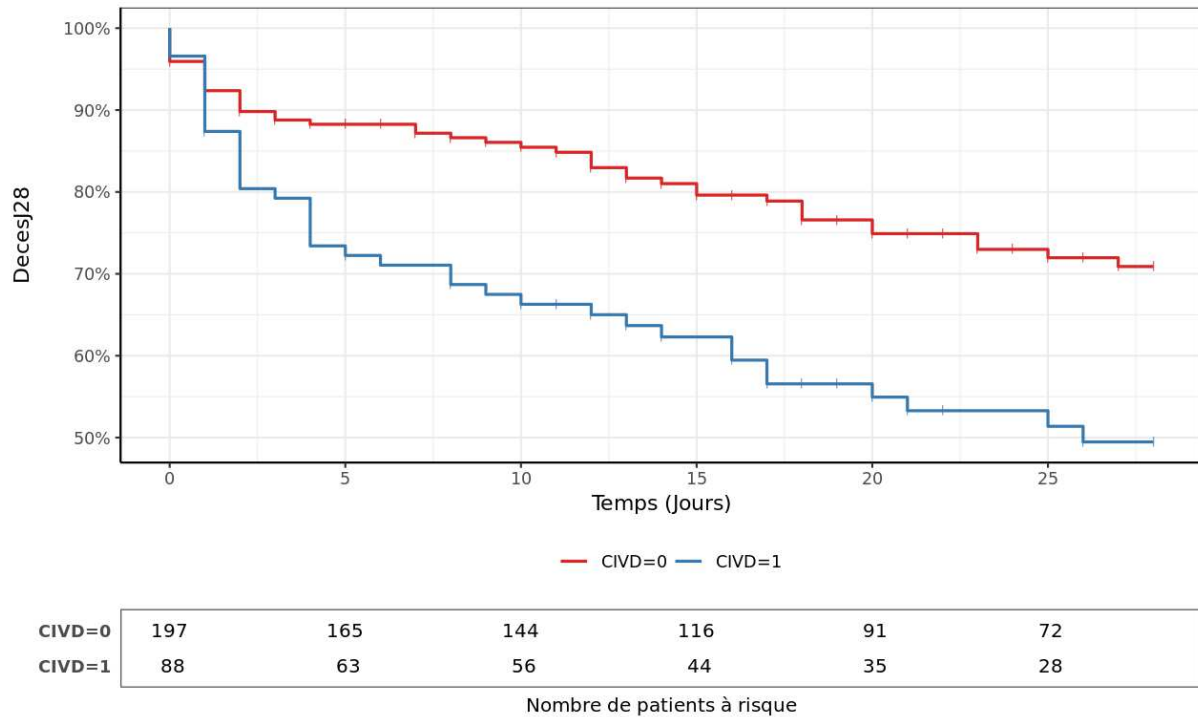
La mortalité à J28 des patients présentant une CIVD était de 50,5% contre 29,1% en l'absence de CIVD ($p < 0,001$, test du log-rank) comme le montre la Figure 9.

Les caractéristiques à l'admission (sexe, âge, comobidités ; Tableau 8) et microbiologiques (type des bactéries et site de l'infection ; Tableau 8) des patients atteints de CIVD ne sont pas significativement différentes de celles des autres patients.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients atteints de CIVD

	Pourcentage	p
Comorbidités		
Sexe masculin	57,1 % (56)	0,22
Age inf à 60 ans	32,7 % (32)	
Age entre 60 et 70 ans	33,7 % (33)	
Age entre 70 et 80 ans	21,4 % (21)	
Age sup à 80 ans	12,2 % (12)	0,20
Hypertension artérielle	52 % (51)	0,14
Insuffisance cardiaque	4,1 % (4)	0,60
Diabète insulino-dépendant	6,1 % (6)	0,10
Tabagisme	34,7 % (34)	0,79
BPCO	17,3 % (17)	0,76
Insuffisance rénale chronique	10,2 % (10)	0,10
Immunodépression	23,5 % (23)	0,19
Caractéristiques microbiologiques et sites infectieux		
Bactérie multirésistante	19,7 % (14)	0,22
Coccies à Gram positifs	30,6 % (30)	
Bacilles à Gram négatifs	67,4 % (64)	0,33
Bactériémie	32,6 % (31)	0,51
Infection intra-abdominale	20,8 % (20)	0,20
Infection urinaire	14,6 % (14)	0,60
Infection pulmonaire	41,7 % (40)	0,37

Figure 9 : Courbe de Kaplan Meier : survie selon présence/absence d'une CIVD biologique



3.6. Documentation d'une infection

En moyenne, 6 (IC 95% [2-11]) prélèvements microbiologiques (hémocultures, aspirations trachéales, ECBU, antigénurie, etc) étaient réalisés par patient. Le fait de réaliser plus de six prélèvements n'augmentait pas de manière significative la probabilité de mettre en évidence un pathogène (OR 1,40 IC95 % [0,83-2,38], $p = 0,18$).

Un agent pathogène était identifié chez 69,7% ($n = 228$) des patients, ce qui représentait 340 prélèvements positifs. Le groupe des patients pour lesquels un pathogène était identifié avait une mortalité à J28 à 36,6% contre 42,0% en l'absence d'identification de germe et cette différence était non significative ($p = 0,2$, test du log-rank).

3.6.1. Infections à bactéries multirésistantes

9,5% (n = 31) des patients sont admis en réanimation à la suite d'une infection par une bactérie multirésistante. La proportion d'infection à bactéries multirésistantes augmente à 25% (n = 14/55) dans les infections secondaires (ou acquises en réanimation).

Le fait de détecter un portage de bactérie multirésistante était le seul facteur associé à une infection par germe multirésistant dans notre étude ($p < 0,001$)

Le fait d'isoler une bactérie multirésistante n'augmentait pas la mortalité à J90 ($p = 0,86$, test du log-rank).

3.6.2. Infections primaires

3.6.2.1. Site infectieux

L'origine de l'infection était dans 46,3% pulmonaire, dans 18,4% intra-abdominale et dans 17,5% urinaire.

La mortalité à J28 était de 24,5% pour les infections urinaires, 33,1% de mortalité pour les infections pulmonaire et 45,3% pour les infections intra-abdominales. Les patients atteints d'infections intra-abdominales avaient une mortalité significativement plus élevée ($p = 0,03$, test du log-rank) (cf. Figure 10).

Figure 10: Courbe de Kaplan-Meier : survie en fonction du site infectieux

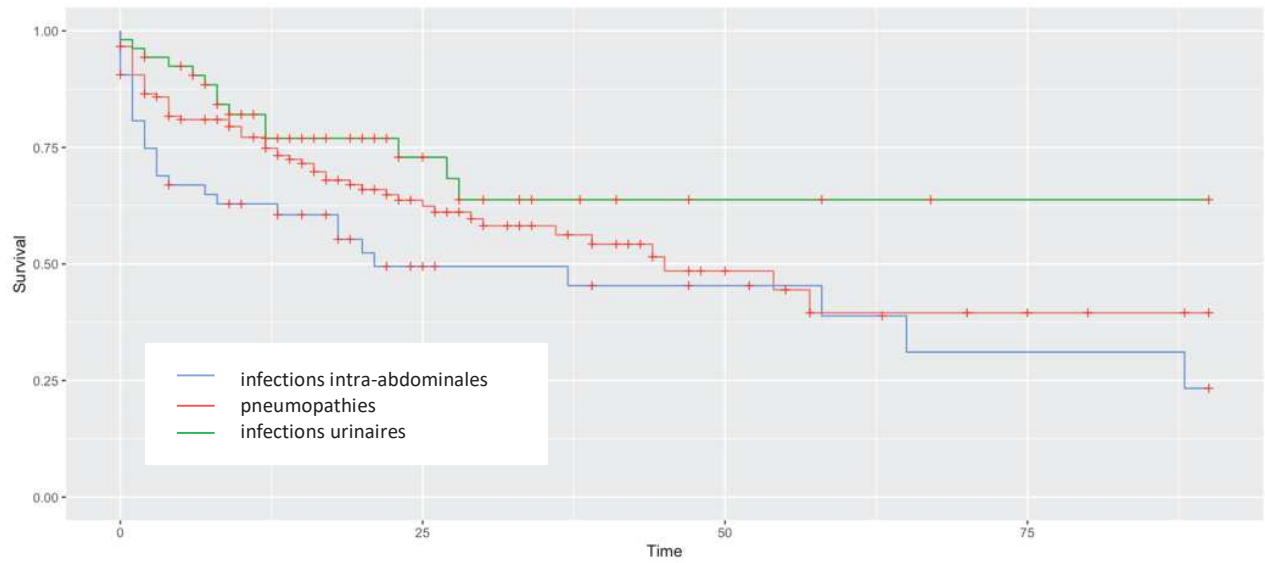


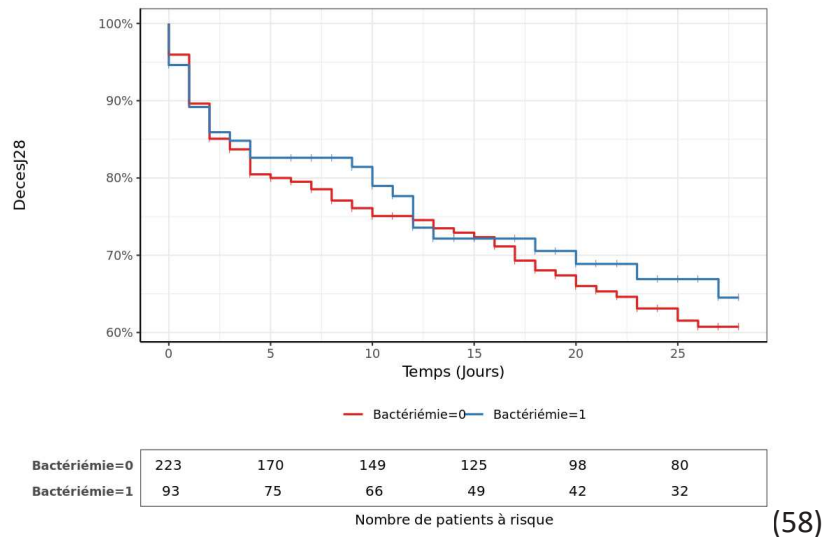
Tableau 9 : Sites infectieux primaires et lien avec la mortalité à J28

	Cohorte NHC			Etude EPISS 2013	
	n	pourcentage	p value	n	pourcentage
Pneumonie	148	46,3 %	0,99	798	53,6 %
Infection intra-abdominale	59	18,4 %	0,31	285	19,2 %
Infection urinaire	56	17,5 %	0,55	209	14,1 %
Bactériémie isolées	8	2,5 %	0,30	196	13,2 %
Endocardite	7	2,2 %	0,28		
Infection des parties molles	19	5,9 %	0,62		
Autre	23	7,2 %	0,23	88	5,9 %
Total	320	100 %		1576	106 %

3.6.2.2. Bactériémies isolées

Les bactériémies isolées, définies comme une bactériémie sans site infectieux clinique ou paraclinique mis en évidence, concernaient 2,5% des patients. Une bactériémie associée à l'infection primaire était mise en évidence dans 29,6% des cas. Le fait de présenter une bactériémie, qu'elle soit associée ou non à une infection primaire, n'est pas associée à une modification du devenir des patients ($p = 0,6$, test du log-rank) (cf Figure 11).

Figure 11 : Courbe de Kaplan-Meier : survie selon présence ou absence d'une bactériémie



3.6.2.3. Agents pathogènes

3.6.2.3.1. Répartition

La famille d'agents pathogènes identifiés était majoritairement des cocci à Gram positif (49,0%), puis des bacilles à Gram négatif (36,6%) (cf. Tableau 10).

Tableau 10 : Répartition des germes dans les infections primaires

Germe	Cohorte NHC		Etude EPISS 2013	
	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
Cocci Gram positifs	163	49,0%	373	35,9 %
Streptocoques sauf pneumocoque	81	24,3%		
SAMS	30	9,0%		
Pneumocoque	24	7,2%		
Entérocoque	18	5,4%		
Staphylocoques coagulase négative	9	2,7%		
SARM	1	0,3%		
Bacilles Gram négatifs	122	36,6%	505	48,7%
Entérobactéries	96	28,8%		
Pseudomonas	15	4,5%		
Autres BGN	11	3,3%		
Autres	48			
Levures	12	3,6%	33	2,9%
Virus	10	3,0%	22	2,1%
Anaerobies	7	2,1%	33	3,2%
Polymicrobien	4	1,2%	4	0,3%
Intracellulaires	3	0,9%	30	2,9%
Parasites	3	0,9%	15	1,5%
Clostridium	3	0,9%	-	-
Non identifié	6	1,8%	11	1,1%

3.6.2.3.2. Lien avec la mortalité

Seules les entérobactéries du groupe 2 sont associées à réduction de la mortalité en analyse binomiale mixte ($p = 0,02$, $n = 26$) (cf. Tableau 11).

Tableau 11 : Lien entre l'agent pathogène et le taux mortalité en analyse univariée

	n	Rapport de cotes	IC95% borne inf	IC95% borne sup	p
Coccies Gram positifs					
Streptocoques sauf pneumocoque	81	0,43	0,08	2,34	0,33
SAMS	30	0,23	0,03	2,11	0,20
Pneumocoque	24	0,21	0,02	2,37	0,21
Entérocoque	18	0,35	0,03	4,52	0,42
Staphylocoque coagulase négative	9	0,27	0,01	8,27	0,45
Bacilles à Gram négatifs					
Entérobactéries du groupe 1	55	0,43	0,07	2,73	0,37
Entérobactéries du groupe 2	26	0,04	0,00	0,65	0,02
Entérobactéries du groupe 3	14	0,28	0,02	0,65	0,35
Pseudomonas	15	13,19	0,67	258,38	0,09
Autres BGN	11	1,21	0,06	23,66	0,90
Autres					
Levures	12	0,87	0,05	16,96	0,93
Virus	10	0,36	0,01	15,87	0,60
Anaerobies	7	4,58	0,06	336,13	0,49
Polymicrobien	4	0,08	0,00	18,37	0,37
Parasites	3	0,03	0,00	29,68	0,33
Clostridium	3	0,14	0,00	53,61	0,52

3.6.3. Infections secondaires

3.6.3.1. Généralités

Les infections secondaires ou acquises en réanimation sont survenues chez 16,8% des patients (n = 55). Ces patients ont une durée moyenne de ventilation invasive plus longue (18 vs 6 jours, $p < 0,01$), un score SOFA à J7 plus élevé ($p < 0,01$), une durée de vasopresseurs plus longue (8 jours vs 3 jours, $p < 0,01$). Les comorbidités associées à l'acquisition d'une infection secondaire étaient la présence d'une immunodépression préalable dans 45,8% ($p = 0,02$) ou une BPCO dans 30,5% des cas ($p = 0,04$) (cf. Tableau 12).

Tableau 12 : Comorbidités chez les patients présentant une infection secondaire

Variables	Pourcentage (n)	p
Comorbidités		
Sexe	64,4 % (38)	1,00
Hypertension artérielle	64,4 % (38)	0,54
Cirrhose	1,7 % (1)	0,32
Diabète	37,3 % (22)	0,60
Insuffisance rénale chronique	23,7 % (14)	0,31
Éthylisme	20,3 % (12)	0,90
Diabète	15,3 % (9)	0,07
Tabac	37,3 % (22)	0,53
BPCO	30,5 % (18)	0,04
Immunodépression	45,8 % (27)	0,02
Type d'infection primitive		
Infection urinaire	13,6 % (8)	0,64
Infection intra-abdominale	20,3 % (12)	0,49
Infection pulmonaire	54,2 % (32)	0,21

3.6.3.2. Site infectieux

Les principaux sites infectieux étaient représentés par les pneumopathies dans 59,3% des cas, puis les infections intra-abdominales dans 13,0% des cas (cf. Tableau 13).

Tableau 13 : Sites infectieux secondaires

	Nombre	Pourcentage
Pneumopathies	33	59,3%
Infections intraabdominales	7	12,7%
Bactériémies	4	7,3%
Infections urinaires	3	5,5%
Infections de cathéter	3	5,5%
Autres	3	5,5%
Infections des parties molles	1	1,8%
Infections du site opératoire	1	1,8%
Total	55	

3.6.3.3. Agents pathogènes

Les agents pathogènes impliqués dans les infections secondaires sont principalement les bacilles Gram négatifs (57,8%), dont 29,7% d'entérobactéries et 25,0% de *Pseudomonas*. Les cocci Gram positifs représentent 26,6% des infections secondaires (cf. Tableau 14).

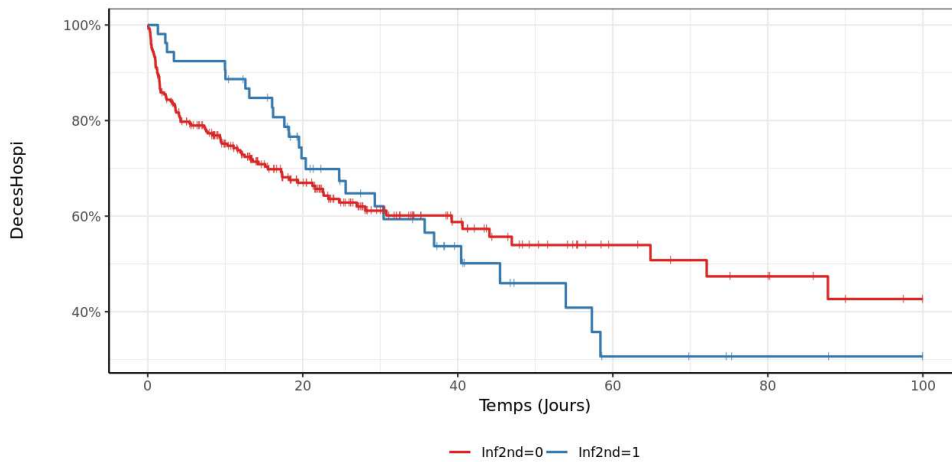
Tableau 14 : Agents pathogènes dans les infections secondaires

Germe	Nombre de patients	Pourcentage
Bacilles Gram négatifs	37	57,8%
Entérobactéries	19	29,7 %
Pseudomonas	16	25,0 %
Autres BGN	2	3,13 %
Coccies Gram positifs	16	25,0%
Entérocoques	6	9,4 %
SARM	3	4,7 %
Staph. coagulase négative	3	4,7 %
SAMS	2	3,1 %
Streptocoques	1	1,6 %
Pneumocoques	1	1,6 %
Autres	11	17,2%
Levures	5	7,8 %
Polymicrobiens	2	3,1 %
Clostridium	1	1,6 %
Autres	1	1,6 %
Grippe	1	1,6 %
Herpes	1	1,6 %
Total	64	

3.6.3.4. Mortalité en cas d'infection secondaire

Le fait que le patient développe une infection secondaire en réanimation n'était pas associé à une mortalité supérieure à J90 ($p = 0,94$, test du log rank) (cf Figure 12).

Figure 12: courbe de Kaplan-Meier: survie en fonction de l'acquisition ou non d'une infection secondaire



Inf2nd=0	271	110	42	18	13	7
Inf2nd=1	53	32	15	5	2	1
	Nombre de patients à risque					

(58)

3.7. Facteurs associés à la mortalité

3.7.1. Analyse univariée

Les facteurs associés à une surmortalité à J28 étaient sur le plan démographique, un âge supérieur à 80 ans, un antécédent de cirrhose, la présence d'une infection intra-abdominale, le recours à l'épuration extrarénale, l'utilisation d'inotropes positifs, la transfusion dans les 3

premiers jours, la survenue d'une CIVD et une infection par une entérobactérie du groupe 2.

(cf

Tableau 15).

3.7.2. Analyse multivariée

Une analyse multivariée avec ajustement sur les principaux facteurs de confusion a été

réalisée à l'aide du modèle de Cox. (cf

Tableau 15).

Tableau 15 : facteurs de risque de mortalité en analyse uni et multivariées

	Analyse univariée selon		Analyse multivariée selon le modèle de Cox	
	test du log-rank		Rapport de cote	
	Valeur de p (test log-rank)		Valeur de p	
Démographie et comorbidités				
Infection nosocomiale	0,72			
Sexe	0,26			
Age > à 80 ans	<0,01		2,30 (IC95%[1,30-4,07])	<0,01
HTA	0,65			
Insuffisance cardiaque	0,55			
Diabète	0,66			
Insuffisance rénale chronique				
Ethylisme	0,53			
Tabac	0,18			
BPCO	0,37			
Cirrhose	<0,01		4,42(IC 95[2,08-9,40])	<0,01
Immunodépression	0,95			

	Analyse univariée selon test du log-rank		Analyse multivariée selon le modèle de Cox	
	Valeur de p (test log-rank)		Rapport de cote	
Gravités et défaillances d'organes				
Score SOFA >11 à J1	<0,01	1,13 (IC 95%[0,63-2,02])	0,68	
Épuration extra-rénale en réanimation	<0,01	3,58 (IC95%[2,2-6,7])	<0,01	
Inotropes	<0,01	2,1 (IC95%[1,3-3,4])	<0,01	
Durée de vasopresseurs sup à 3 j	0,96			
Transfusion dans les 3 jours	<0,01	0,97(IC95% [0,61-1,57])	0,9	
CIVD	<0,01	2,3 (IC95%[1,4-3,9])	<0,001	
Microbiologie et site infectieux				
Identification d'un germe	0,24			
Bactériémie	0,63			
Bactérie multirésistante	0,86			
Entérobactéries groupe 2	0,02	0,1(IC 95% [0,02-0,99])	0,048	
Infection urinaire	0,24			
Infection abdominale	0,018	1,12(IC95%[0,67-1,90])	0,66	
Infection pulmonaire	0,9			
infection secondaire	0,32			
Pneumopathie acquise en réanimation	0,52			

IC95% : intervalle de confiance à 95%

Discussion

Le choc septique est une pathologie fréquente en réanimation et grave, pour laquelle on ne dispose pas de données épidémiologiques locales récentes. Notre étude s'est donc intéressée à la description de la population de patients admis dans notre service pour choc septique et à l'analyse des facteurs de risque de mortalité.

Pour ce faire, 328 patients présentant un choc septique admis dans le service de médecine intensive-réanimation du Nouvel Hôpital Civil sur une période totale de 3 ans et 4 mois ont été inclus. La prévalence d'admission pour choc septique dans le service sur cette période est de 6,5%. Ce résultat est en accord avec la méta-analyse de 2019 de *Vincent et al*, qui rapportait une prévalence du choc septique de 6,53% (IC95% [5,60-7,54]) selon les nouveaux critères diagnostiques Sepsis-3 (27). Le recrutement des patients ayant débuté avant la publication de ces critères en 2016 par Singer et al.(9), nous avons utilisé la définition Sepsis-2 de 2001. Cependant, 80,5% de la présente cohorte remplissaient les critères de la définition Sepsis-3.

Si l'on compare aux études plus anciennes utilisant la définition Sepsis-2, la prévalence rapportée variait entre 8,2 et 18,4% (Etude SOAP de 2002, ICON de 2012, the INSEP Study, the Episs Study, the CUB-réa Network) (16), (28), (29), (30),(31), (32).

Pour évaluer la gravité des patients, nous avons utilisé le score SOFA car il est actuellement considéré comme un marqueur satisfaisant de la sévérité des patients de réanimation (33). Ce score a été introduit en 1996 par Vincent et al, pour évaluer la gravité des patients présentant un sepsis avant d'être généralisé aux autres pathologies de réanimation (33), (34).

Les patients de notre cohorte ont une gravité similaire à ceux de l'étude française multicentrique EPISS 2013 menée par *Quenot et al*, avec un score SOFA médian à J1 à 11 dans les deux études (31). L'étude allemande prospective multicentrique, *the Insep Study*, par le *SepNet Critical Care Trials Groups*, trouvait un score SOFA médian à J1 à 10 [8-13], chez des patients présentant les critères Sepsis-3 (29). Le fait d'avoir une gravité des patients comparable dans ces études nous permet aisément d'en comparer les autres caractéristiques épidémiologiques.

Ainsi, malgré une gravité similaire des patients à l'admission, 32,3% des patients de notre cohorte décèdent en réanimation, contre 39,5% dans l'étude *EPISS* et 36,7% dans la méta-analyse de *Vincent et al* de 2019 (28) (31). Cette différence peut être expliquée en partie par un biais de sélection lié au type de recrutement du service. En effet, la répartition des comorbidités dans notre cohorte était proche de celle de l'étude *EPISS 2013*, cependant notre population était composée de moins de patients avec un antécédent de cancer, d'hémopathie ou de patients cirrhotiques. En effet, les patients cirrhotiques, par exemple, ont une mortalité élevée liée notamment à cause de leur susceptibilité accrue aux infections (35). Malgré une amélioration de la prise en charge de ces patients en réanimation, la mortalité de ce groupe de patients en cas de choc septique est de 65% dans une étude multicentrique du groupe CUB-Réa de 2014 (36). Nous retrouvons, malgré un effectif limité à 16 patients, que la cirrhose est un facteur de surmortalité en analyse multivariée. Concernant les patients atteints d'hémopathies, leur mortalité en réanimation est de 44% en cas de choc septique dans une analyse rétrospective multicentrique du groupe HEMA-ICU publiée en 2019 (37).

L'âge avancé et le sexe masculin ont été identifiés comme des facteurs de risque de mortalité dans de nombreuses pathologies. Nous confirmons, dans notre cohorte, que l'âge supérieur à 80 ans est un facteur de risque de mortalité (62,0% à J28). Dans l'étude EPISS, les patients de plus de 80 ans présentaient également une surmortalité avec une mortalité (54,3% à J28). Ces données sont cohérentes avec une étude comparant la mortalité des plus de 80 ans avec celle des patients âgés de 65 à 79 ans, publiée par Martin-Loeches et al (18). Les auteurs trouvaient 54.2% de mortalité chez les plus de 80 ans (vs. 47.4% ; $p = 0.02$). Deux explications sont avancées par les auteurs, pour expliquer la surmortalité premièrement une réanimation qui serait moins codifiée dans cette population avec une plus faible observance des recommandations concernant la prise en charge du choc septique et également une plus grande fréquence des limitations des thérapeutiques actives.

A l'inverse, malgré une prédominance masculine des patients dans notre cohorte (64,1%), le sexe n'est pas retrouvé comme un facteur de risque de mortalité ($p = 0,26$, test du log-rank). La surreprésentation des hommes dans le choc septique est décrite dans plusieurs études (16) (31)(38). Elle est expliquée dans une étude de Angele et al, comme étant notamment due à un effet immunosuppresseur des androgènes, favorisant la survenue du sepsis. Cependant, une surmortalité des patients de sexe masculin en choc septique n'est pas démontrée (31) (39).

Après avoir évalué les caractéristiques des patients à l'admission, nous avons évalué l'impact des dysfonctions d'organes compliquant le choc septique et de la suppléance de ces défaillances sur le devenir des patients.

En dehors du recours systématique aux vasopresseurs, le recours à la ventilation invasive était la suppléance d'organe la plus fréquente (88,1% des cas) et particulièrement chez les patients dont le foyer infectieux était pulmonaire. Le recours à la ventilation invasive prolongée (supérieure à 6 jours) était associé dans notre étude avec l'acquisition des infections secondaires, qui était majoritairement (59,6%) des pneumopathies. Nous n'avons pas étudié spécifiquement l'association entre le fait d'être admis pour un choc septique à point de départ pulmonaire et l'acquisition d'une pneumopathie secondaire en réanimation. Cependant ce lien est évoqué dans une étude publiée de 2019 par Llitjos et al (40) incluant 1021 patients. Dans cette étude rétrospective monocentrique, les auteurs montraient que l'origine pulmonaire du sepsis était un facteur de risque indépendant d'acquisition de pneumonie en réanimation, par le biais des lésions épithéliales induites par l'infection pulmonaire et aggravées par les lésions induites par la ventilation invasive. Cette association serait à étudier spécifiquement dans une étude complémentaire de plus grande taille.

L'autre dysfonction d'organe associée à une surmortalité à J28 (de 50,5% contre 29,1%, $p < 0,01$) dans notre étude, était la survenue chez 34,0% des patients d'une CIVD. Une étude rétrospective de cohorte de Lyons et al. de 2018 montrait déjà que la CIVD « biologique »

constituait un facteur de risque indépendant de mortalité (41). Nous n'avons pas pu mettre en évidence de facteur de risque de CIVD dans notre étude, notamment en fonction de l'agent pathogène ou du foyer infectieux à l'origine du choc septique. Il n'existait pas de différence de fréquence de la CIVD entre les infections à Gram positifs et à Gram négatifs.

Le rôle prépondérant des bacilles Gram négatifs dans la survenue d'une CIVD n'est pas retrouvé systématiquement dans la littérature (11) (33). Tout pathogène pouvant induire une CIVD (11), (42).

Parmi les thérapeutiques, les agents inotropes positifs étaient utilisés chez 43,7% des patients pour traiter une défaillance myocardique. Leur utilisation était associée en analyse multivariée avec une surmortalité (2,1 (IC95%[1,3-3,4]), $p < 0,01$). Certains auteurs, comme Sato et Nasu (43), évoquent une surmortalité par l'augmentation de la demande myocardique en oxygène et la survenue plus fréquente d'arythmies. Il est cependant difficile, dans la littérature, de conclure au rôle propre des inotropes dans la surmortalité des patients comme ils sont fréquemment utilisés chez les patients les plus graves, et que leur efficacité était, dans de nombreuses études, évaluée sur des critères intermédiaires tels que l'amélioration du débit cardiaque. Deux méta-analyses, l'une incluant 2811 patients par Oba et Lone de 2014 (44) et l'autre de 2015 publiée par Belletti et al (45) incluant 28280 patients issus de 177 études randomisées, ne retrouvaient pas d'effet sur la survie de l'utilisation des inotropes positifs. Cette dernière équipe a publié en 2017 une autre méta-analyse sur 3470 patients montrant un effet bénéfique d'agents vasodilatateurs inotropes positifs (dobutamine ou lévosimendan) (44), (45), (46). Les recommandations actuelles de la Surviving Sepsis Campaign préconisent

l'utilisation d'inotropes positifs uniquement chez les patients présentant une défaillance myocardique avérée, avec un faible niveau de preuve. (25)

Par ailleurs, nous avons montré que l'insuffisance rénale aiguë aggrave le pronostic des patients en choc septique et que 37,5% des patients ont nécessité le recours à l'épuration extrarénale, ce qui était associé dans ce travail à une surmortalité à J28 en analyse multivariée (OR 3,58 (IC95%[2,2-6,7]), $p < 0,01$). Une analyse rétrospective d'une cohorte de 1742 patients en choc septique compliquant une pneumopathie communautaire, publiée par Fiorentino et al en 2018 (47), retrouvait une mortalité similaire à 3 ans entre les patients ayant présenté une insuffisance rénale aiguë ayant récupérée et les patients indemnes d'insuffisance rénale. Au contraire, les patients présentant une insuffisance rénale aiguë persistante présentaient une surmortalité, notamment dans les 12 premiers mois après le choc septique. L'intérêt du recours à l'épuration extrarénale en cas d'insuffisance rénale aiguë n'est pas démontré. Deux études récentes randomisées multicentriques, l'étude IDEAL-ICU de Barbar et al et l'étude AKIKI de Gaudry et al, évaluant des stratégies d'initiation de l'épuration extrarénale précoce ou tardive ne retrouvaient pas de différence de mortalité. Au contraire l'essai clinique monocentrique allemande ELAIN (48) montrait une réduction de la mortalité en cas d'épuration extrarénale dans les 8 premières heures après le début l'insuffisance rénale. Nos résultats ne permettent pas de mettre en évidence la causalité de l'épuration extrarénale par rapport à l'insuffisance rénale elle-même.

Nous avons ensuite cherché à savoir si l'identification d'un agent pathogène était associée à un meilleur pronostic au cours du choc septique. Pour identifier le pathogène, les praticiens avaient en moyenne réalisé six prélèvements par patients, ce qui avait permis de mettre en évidence un pathogène chez 69,7% d'entre eux mais cela n'était pas associé à un meilleur pronostic. Ces données sont cohérentes avec celles des auteurs de l'étude EPISS (31).

Une étude de cohorte prospective multicentrique française publiée par *Contou et al* en 2016 (49), incluant 508 patients ne retrouvait pas de différence de mortalité chez les 26% des patients n'ayant pas eu d'infection documenté à H24. Ces résultats suggèrent donc que l'absence de documentation est fréquente et qu'elle ne semble pas associée à une surmortalité. De même, nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien entre la survenue d'une bactériémie et un pronostic favorable ou défavorable. Une revue de la littérature publiée en 2017 par Minasyan(50), suggérait que les bactériémies sont fréquentes et n'induisent pas systématiquement un sepsis, voire un choc septique. En effet, l'un des modes de prolifération de la bactérie est à l'intérieur du globule rouge, constituant un réservoir pour cette bactérie. La bactérie est alors peu accessible aux antibiotiques et à la réponse immune, et n'induit pas systématiquement une bactériémie. Les hémocultures positives ont néanmoins une spécificité élevée, mais leur délai de positivité de 2 et 3 jours ne permet pas une adaptation rapide des antibiotiques.

Devant l'absence d'impact notable de la documentation du pathogène dans notre étude, deux hypothèses peuvent être avancées. Premièrement l'antibiothérapie précoce et le contrôle du site infectieux, qui n'ont pas été évalués dans cette étude, ont un impact plus important que

la documentation elle-même, soit la documentation microbiologique s'inscrit dans une stratégie plus large de prise en charge comme évoqué par Zahar et al (51). Plus que le pathogène lui-même, l'adéquation antibiotique et pathogène est trouvée comme un facteur de meilleur pronostic dans certaines études (21).

Concernant le site infectieux primaire, nous avons retrouvé dans notre étude la même répartition que dans la littérature des trois principaux sites infectieux lors de la survenue d'un choc septique : pulmonaire, intra-abdominal et urinaire (21)(31)(38)(52). Les patients présentant une infection urinaire présentaient une moindre mortalité que les infections pulmonaires et ceux avec une infection intra-abdominale présentent la mortalité la plus élevée à J28 dans notre étude. Cependant ces différences n'étaient pas statistiquement significatives en analyse multivariées. Ces données sont similaires à celles de l'étude monocentrique rétrospective de Valles et al. publiée en 2019 et à celle de l'étude EPISS (21) (31).

Concernant les agents pathogènes mis en évidence lors de l'infection primaire, seule la présence d'entérobactéries du groupe 2 est identifiée comme un facteur protecteur dans notre cohorte ($n=$ OR 0,1 (IC95% [0,02-0,99]), $p=0,048$). Nous n'avons pas retrouvé cette association dans la littérature, ce qui peut être expliqué par le fait que la classification des entérobactéries selon leur mécanisme de résistance n'est pas utilisée systématiquement dans les études. Le deuxième facteur est que cette association étant à la limite de la significativité,

elle peut être due à un aléa statistique. A l'inverse, nous n'avons pas retrouvé d'association entre la mortalité et la survenue d'infection à pseudomonas ou en cas de fongémie, alors que certains auteurs rapportent une surmortalité dans les 2 cas (16), (53) , (54).

Pour résumer ces différents points, concernant le site infectieux primaire, le germe, la présence d'une bactériémie n'étaient pas retrouvés comme des facteurs de risque de mortalité, en dehors de la mise en évidence d'entérobactéries du groupe 2.

L'ensemble de ces données est évalué dans une étude française observationnelle multicentrique de registre, par Zahar et al publiée en 2011 (55). Les auteurs ne montraient pas non plus de différence de pronostic chez 3588 patients présentant un sepsis sévère ou choc septique en fonction du site infectieux causal, du pathogène, de la multirésistance ou de la présence d'une bactériémie. (55)

Après l'étude de l'infection primaire, des données concernant l'impact de la survenue d'une infection secondaire (ou acquise en réanimation) ont été recueillies grâce à la lecture systématique du dossier médical et de la bactériologie des patients. La mortalité a été évaluée dans ce cas à J90, pour détecter un maximum d'infections secondaires. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de mortalité en cas d'infection secondaire. Contrairement à nos résultats, une étude prospective de cohorte dans 2 centres hollandais par van Vught et al (56) étudiant spécifiquement les infections acquises en réanimation, trouvait une surmortalité avec une mortalité attribuable à ces infections de 10,9% à J60. Cependant les auteurs

suggèrent que cette mortalité est principalement due à la gravité des patients ayant acquis une infection en réanimation et non pas à l'infection elle-même.

Les points forts de l'étude sont premièrement la taille de notre cohorte recrutée sur une période relativement courte de temps, limitant ainsi l'effet temps. De plus, les données manquantes concernaient moins de 5% des patients. Le recueil prospectif des données, notamment les données démographiques et de prise en charge en réanimation, limitait le risque de biais d'information.

Les principales limites de l'étude sont premièrement le caractère monocentrique de l'étude limitant la validité externe de l'étude, mais notre objectif était de faire un état des lieux de la démographie locale. Il existe également un biais de sélection inhérent à l'orientation des patients entre les différentes réanimations des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg en fonction de leur pathologie et comorbidités. Ceci limite l'utilisation des résultats, notamment bactériologiques, pour patients chirurgicaux par exemple.

Sur le plan des caractéristiques étudiées, nous n'avons pas de données sur le délai de prise en charge et la réanimation entreprise avant l'admission. De plus nous n'avons pas pris en compte le contrôle de la source infectieuse, le traitement antibiotique, l'adéquation de ce traitement antibiotique avec le pathogène et son délai d'administration qui sont des facteurs de confusion importants (51)(57). L'étude EPISS qui faisait partie de nos comparatifs prenait en compte certains de ces facteurs. De même, le volume de remplissage administré au patient n'était pas pris en compte.

4. Conclusion

Le choc septique est actuellement défini comme une réponse inadaptée de l'hôte envers le pathogène, induisant des dysfonctions d'organes qui engagent le pronostic vital. Cette définition a été révisée lors d'une conférence de consensus en 2016 avec la publication de la 3^e classification du sepsis appelée « Sepsis-3 ». Dans notre étude épidémiologique de cohorte, nous avons inclus des patients en choc septique selon les critères « Sepsis-2 ». Les suppléances d'organes étaient principalement la ventilation invasive (88,1%) sur une durée médiane de 6 jours (EIQ[2-11]), l'utilisation d'inotropes (43,7%), ainsi que le recours à l'épuration extra-rénale (37,5%).

Les données démographiques du choc septique se sont modifiées depuis plus de 25 ans, avec une augmentation de l'incidence globale du sepsis, mais une baisse progressive de la mortalité. Ceci est également mis en évidence dans notre étude. Malgré une durée de séjour en réanimation plus longue que dans l'étude multicentrique de grande envergure EPISS de 2013 (11 vs 9 jours), la mortalité à J28 dans notre cohorte est de 32,3% contre 42%.

Les infections communautaires étaient majoritaires (70,4%) et les principaux sites infectieux étaient par ordre de fréquence, les pneumopathies, les infections intra-abdominales et les infections urinaires. Les types de germes mis en évidence étaient principalement des cocci Gram positif (49,0%) puis les bacilles à Gram négatif (36,3%). Les

agents pathogènes impliqués étaient les entérobactéries (28,8%), les streptocoques (24,3%) et les staphylocoques dorés sensibles à la méticilline (9,0%).

En analyse de survie censurée à J28, les facteurs de risque de mortalité étaient le sexe masculin, un antécédent de cirrhose, une ventilation mécanique supérieure à 4 jours, une CIVD et enfin la nécessité d'une épuration-extrarénale. Les caractéristiques microbiologiques et le site infectieux n'étant pas associés à la mortalité en dehors des entérobactéries du groupe 2. Pour finir, le sepsis reste un problème de santé publique, notamment dans les services de réanimation où il reste une des premières causes d'admission et de mortalité. L'enjeu n'est plus uniquement d'améliorer le pronostic de nos malades, mais d'améliorer leur qualité de vie après la réanimation, en essayant de diminuer les troubles physiques mais également psychiques à distance de leur séjour.

VU et approuvé
Strasbourg, le 1.7.2019
Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg
Professeur Jean SIBILIA



VU
Strasbourg, le 21.7.2019
Le président du Jury de Thèse
Professeur Ferhat MEZIANI

Professeur F. MEZIANI
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG
Nouvel Hôpital Civil
Service de Réanimation
Tél. 03 69 55 04 34 - Fax : 03 69 55 18 59
Email : ferhat.meziani@chru-strasbourg.fr
N° RPPS 1000245592 0

Bibliographie

1. Ward PA, Bosmann M. A Historical Perspective on Sepsis. *Am J Pathol.* 2012 Jul;181(1):2–7.
2. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):840–51.
3. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. *BMJ.* 2016 May 23;i1585.
4. Calderari B, Liaudet L. Mécanismes physiopathologiques impliqués dans la dysfonction d'organes au cours du sepsis. *Rev Médicale Suisse.* 2010;4.
5. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):862–74.
6. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent J-L. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primer.* 2016 Dec;2(1):16045.
7. Stearns-Kurosawa DJ, Osuchowski MF, Valentine C, Kurosawa S, Remick DG. The Pathogenesis of Sepsis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2011 Feb 28;6(1):19–48.
8. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Clin.* 2017 Apr;33(2):245–58.

9. Denstaedt SJ, Singer BH, Standiford TJ. Sepsis and Nosocomial Infection: Patient Characteristics, Mechanisms, and Modulation. *Front Immunol.* 2018 Oct 23;9:2446.
10. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio A, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care.* 2015;19(1):26.
11. Gando S, Levi M, Toh C-H. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer.* 2016 Dec;2(1):16037.
12. Vincent J-L, De Backer D. Circulatory Shock. Finfer SR, Vincent J-L, editors. *N Engl J Med.* 2013 Oct 31;369(18):1726–34.
13. for the International Sepsis Definitions Conference, Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003 Apr;29(4):530–8.
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016 Feb 23;315(8):801.
15. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two Decades of Mortality Trends Among Patients With Severe Sepsis: A Comparative Meta-Analysis*. *Crit Care Med.* 2014 Mar;42(3):625–31.
16. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current Epidemiology of Septic Shock: The CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jul 15;168(2):165–72.
17. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of

adult sepsis*: Crit Care Med. 2006 Jan;34(1):15–21.

18. Martin-Loeches I, Guia MC, Vallecocchia MS, Suarez D, Ibarz M, Irazabal M, et al. Risk factors for mortality in elderly and very elderly critically ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study. *Ann Intensive Care*. 2019 Dec;9(1):26.

19. Puxty K, McLoone P, Quasim T, Kinsella J, Morrison D. Survival in solid cancer patients following intensive care unit admission. *Intensive Care Med*. 2014 Oct;40(10):1409–28.

20. Azoulay E, Soares M, Benoit D. Focus on immunocompromised patients. *Intensive Care Med*. 2016 Mar;42(3):463–5.

21. Valles J, Fontanals D, Oliva JC, Martínez M, Navas A, Mesquida J, et al. Trends in the incidence and mortality of patients with community-acquired septic shock 2003–2016. *J Crit Care*. 2019 Oct;53:46–52.

22. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1626–35.

23. Gaborit B, présentation, Immunothérapie et sepsis : 2018;25.

24. Emanuel R, Bryant N, Suzanne H, Julie R, Alexandria M, Bernhard K, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001;10.

25. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med*. 2015 Sep;41(9):1620–8.

26. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot J-P, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar;378(9):809–18.
27. Vincent J-L, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2019 Dec;23(1):196.
28. on behalf of the ICON and SOAP investigators, SOAP investigators, Vincent J-L, Lefrant J-Y, Kotfis K, Nanchal R, et al. Comparison of European ICU patients in 2012 (ICON) versus 2002 (SOAP). *Intensive Care Med*. 2018 Mar;44(3):337–44.
29. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*. 2016 Dec;42(12):1980–9.
30. Florian B Mayr, Sachin Yende & Derek C Angus (2014) Epidemiology of severe sepsis, *Virulence*, 5:1, 4-11
31. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care*. 2013;17(2):R65.
32. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality Related to Severe Sepsis and Septic Shock Among Critically Ill Patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014 Apr 2;311(13):1308.

33. de Grooth H-J, Geenen IL, Girbes AR, Vincent J-L, Parienti J-J, Oudemans-van Straaten HM. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis. *Crit Care*. 2017 Dec;21(1):38.
34. Vincent J-L et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure, *Int Care Med*. 1996, 22:707-710
35. Gustot T, Durand F, Lebrec D, Vincent J-L, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology*. 2009 Dec;50(6):2022–33.
36. Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, et al. Improved Prognosis of Septic Shock in Patients With Cirrhosis: A Multicenter Study*. *Crit Care Med*. 2014 Jul;42(7):1666–75.
37. de Vries VA, Müller MCA, Arbous MS, Biemond BJ, Blijlevens NMA, Kusadasi N, et al. Long-Term Outcome of Patients With a Hematologic Malignancy and Multiple Organ Failure Admitted at the Intensive Care: *Crit Care Med*. 2019 Feb;47(2):e120–8.
38. Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323.
39. Medam S, Zieleskiewicz L, Duclos G, Baumstarck K, Loundou A, Alingrin J, et al. Risk factors for death in septic shock: A retrospective cohort study comparing trauma and non-trauma patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(50):e9241.
40. Llitjos J-F, Gassama A, Charpentier J, Lambert J, de Roquetaillade C, Cariou A, et al. Pulmonary infections prime the development of subsequent ICU-acquired pneumonia in septic

shock. *Ann Intensive Care*. 2019 Dec;9(1):39.

41. Lyons PG, Micek ST, Hampton N, Kollef MH. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality*: *Crit Care Med*. 2018 May;46(5):736–42.

42. Marcel L. Disseminated Intravascular Coagulation. *N Engl J Med*. 1999;7.

43. Sato R, Nasu M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care*. 2015 Dec;3(1):48.

44. Oba Y, Lone NA. Mortality benefit of vasopressor and inotropic agents in septic shock: A Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2014 Oct;29(5):706–10.

45. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, Greco T, Biondi-Zoccai G, Pasin L, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2015 Nov;115(5):656–75.

46. Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G, Leggieri C, Silvani P, Angelini GD, et al. The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care*. 2017 Feb;37:91–8.

47. Fiorentino M, Tohme FA, Wang S, Murugan R, Angus DC, Kellum JA. Long-term survival in patients with septic acute kidney injury is strongly influenced by renal recovery. Ricci Z, editor. *PLOS ONE*. 2018 Jun 5;13(6):e0198269.

48. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients

With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 May 24;315(20):2190.

49. Contou D, Roux D, Jochmans S, Coudroy R, Guérot E, Grimaldi D, et al. Septic shock with no diagnosis at 24 hours: a pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit Care*. 2016 Dec;20(1):360.

50. Minasyan H. Sepsis and septic shock: Pathogenesis and treatment perspectives. *J Crit Care*. 2017 Aug;40:229–42.

51. Martínez ML, Ferrer R, Torrents E, Guillaumat-Prats R, Gomà G, Suárez D, et al. Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock*: *Crit Care Med*. 2017 Jan;45(1):11–9.

52. on behalf of JAAM FORECAST group, Abe T, Ogura H, Kushimoto S, Shiraishi A, Sugiyama T, et al. Variations in infection sites and mortality rates among patients in intensive care units with severe sepsis and septic shock in Japan. *J Intensive Care*. 2019 Dec;7(1):28.

53. Dolin HH, Papadimos TJ, Chen X, Pan ZK. Characterization of Pathogenic Sepsis Etiologies and Patient Profiles: A Novel Approach to Triage and Treatment. *Microbiol Insights*. 2019 Jan;12:117863611882508.

54. Baldesi O, Bailly S, Ruckly S, Lepape A, L'Heriteau F, Aupee M, et al. ICU-acquired candidaemia in France: Epidemiology and temporal trends, 2004–2013 – A study from the REA-RAISIN network. *J Infect*. 2017 Jul;75(1):59–67.

55. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesim A, Descorps-Declere A, et

al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: Pathogen species and infection sites are not associated with mortality*: Crit Care Med. 2011 Aug;39(8):1886–95.

56. van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, Hoogendijk AJ, Klein Klouwenberg PMC, Ong DS, et al. Association of Gender With Outcome and Host Response in Critically Ill Sepsis Patients*: Crit Care Med. 2017 Nov;45(11):1854–62.

57. Sterling SA, Miller WR, Pryor J, Puskarich MA, Jones AE. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med. 2015 Sep;43(9):1907–15.