

UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020

N° :192

**THESE**  
**PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE**  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. d'Anesthésie-Réanimation et médecine péri-opératoire

PAR

**MEYER Pierre**

Né le 3 mai 1990 à Strasbourg

**Analyse des caractéristiques et de l'évolution des patients ayant contracté une  
infection à *Staphylococcus epidermidis* en réanimation**

Président de thèse : MEZIANI Ferhat Professeur

Directeur de thèse : Dr CLERE-JEHL Raphaël

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

Edition SEPTEMBRE 2020  
Année universitaire 2020-2021



- **Président de l'Université** M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** M. SIBILIA Jean
- **Assesseur 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
- (2001-2011) M. LUDES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** M. BITSCH Samuel

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



**A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE**

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

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

BAHRAM 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)**

PO218

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 - Service de chirurgie orthopédique et de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
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 : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
BAUMERT Thomas P0007	NRP6 CU	• Pôle Hépatodigestif de l'Hôpital Civil - Unité d'Hépatologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / NHC	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> 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 CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
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 ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRP6 NCS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
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 Ophtalmologie
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	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermatologie-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0046	RP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 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	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Mathieu P0188	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FAITOT François P0216	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	RP6 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	NRP6 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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	RP6 NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRP6 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 Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAUHAC Benoît P0078	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRP6 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	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRP6 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	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent P0092	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / P0217	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRP6 NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	42.01 <b>Anatomie</b>
LIPSKER Dan P0093	NRP6 NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénérologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie orthopédique et de la main / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRP6 NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Hématologie et d'Oncologie / Hôpital de Hautepierre	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
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)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie • Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre • Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; 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 Hépato-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
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) • Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR • Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie • Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique • Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie • Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR • Service SAMU/SMUR / HP	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépato-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
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) • Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRP6 NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) • Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; 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 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; 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
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
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie • Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire • Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie • Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SANANES Nicolas P0212	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique • Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Amaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô 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	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	RPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	RPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô 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	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô 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	NRPô 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	NRPô 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	NRPô NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordinateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - Service Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie

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

RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(3)

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

(5) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

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

(6) En sumombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

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

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
<b>A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES</b>			
HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
CALVEL Laurent	NRP6 CS	Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
SALVAT Eric		Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur	

**MO135 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 Hautepierre	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • 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
ARCEMI Xavier M0112 (En disponibilité)		<del>• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil</del>	<del>45.03</del>	<del>Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses</del>
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	<b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
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 Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline M0129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire (ICANS)	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02	<b>Cancérologie</b> ; 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	45.01	<b>Bactériologie-virologie</b> Option bactériologie-virologie biologique
DELHORME Jean-Baptiste M0130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme DEPIENNE Christel M0106 (En disponibilité)	CS	<del>• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP</del>	<del>47.04</del>	<del>Génétique</del>
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Vera M0131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
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
Mme FARRUGIA-JACAMON 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
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 / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre M0132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	<b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
GRILLON Antoine M0133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : <b>Bactériologie-virologie</b> (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
Mme HEIMBURGER Céline M0120		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01	Biophysique et médecine nucléaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -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
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata M0134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
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)
LAVAUX 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)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
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)
Mme NICOLAE Aina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
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)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PAFF 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)
Mme PORTER Louise M0135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -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
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
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 Alina 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 SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique
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 : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
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 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> 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 Joffrey 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
---------------------	-------	---	---

## 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

---

**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 GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr 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)

---

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

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

---

**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)
Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

---

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

Mme ACKER-KESSLER Pia	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	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô 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	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô 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	NRPô 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)  
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*  
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- o *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*  
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*  
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)  
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)  
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)  
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*  
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)  
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

---

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

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

---

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS\* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017 / 2017-2018)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2010-2011 / 2011-2012 / 2013-2014 / 2014-2015)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017 / 2017-2018)
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 / 2017-2018)
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)

(\* 4 années au maximum)

---

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAUMANN René (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.10	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	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 Christian (Neurologie) / 01.09.19
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CAZENAIVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
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) / 01.09.11
DANION Jean-Marie (Psychiatrie) / 01.09.20	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DUCLOS Bernard (Hépto-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
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	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
GAY Gérard (Hépto-gastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

### 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'Elsau** : 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**

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes chers  
condisciples, je promets et je jure  
au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et  
de la probité dans l'exercice de  
la médecine.*

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

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

*Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état  
ne servira pas à  
corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

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

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

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

# REMERCIEMENTS

## **A Monsieur le Professeur MEZIANI,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en suis extrêmement reconnaissant. Vous avez été le premier à me former à la réanimation. Merci de m'avoir transmis votre passion, votre rigueur mais aussi votre vision de ce métier et des responsabilités qu'il nous incombe. Vous m'avez toujours poussé vers l'excellence et j'espère que vous avez pu voir que nous avons cet objectif en commun. Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma haute gratitude.

## **A Monsieur le Docteur Raphaël CLERE-JEHL**

Tu m'as fait l'honneur de me proposer ce travail. Tout au long de ce périple tu as été disponible, patient et réactif. Toutes ces gardes passées ensemble ont été un véritable enrichissement tant au niveau des connaissances médicales mais aussi humain. Tu es devenu, au-delà du travail, un ami et un conseiller vers qui j'ai toujours pu partager mes craintes mais aussi fêter mes succès. Merci pour ton soutien et tes encouragements, et t'exprime mon plus grand respect et ma gratitude

## **A Monsieur le Professeur MERTES,**

Vous avez été le premier à m'accueillir dans cette si belle spécialité et avez toujours été présent pour me guider, m'instruire et me soutenir dans mes choix. Vous êtes un exemple de sagesse et de calme. Vous me faites l'honneur de juger cette thèse, veuillez trouver dans ce travail mes sincères remerciements et ma plus haute estime.

**A Monsieur le Professeur COLLANGE,**

J'ai eu la chance de suivre vos enseignements de grande qualité au cours de mon internat. Travailler avec vous à toujours été un plaisir et un enrichissement. Vous me faites l'honneur d'être membre du jury, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Joy MOOTIEN,**

Tu es un médecin passionné, simple et altruiste. Merci d'avoir accepté de juger ce travail et t'exprime ma plus grande sympathie.

**A Monsieur le Docteur Thierry LAVIGNE,**

Je vous remercie d'avoir pris le temps d'évaluer ce travail. Veuillez croire à toute ma considération.

**A tous mes collègues,**

**Au Professeur Julien POTTECHER,** merci pour ta confiance, ton écoute, ta considération et ta sympathie. Ce semestre en réanimation chirurgicale pendant la période COVID restera dans ma mémoire. Continuer à travailler ensemble serait un plaisir et un honneur.

**Au Docteur Khaldoun KUTEIFAN,** tu es un chef exemplaire par ton calme et ta maîtrise. Merci de m'avoir fait confiance et soutenu.

**Aux Docteurs Anne florence DUREAU et Antoine POIDEVIN,** vous apportez au travail une bonne humeur et une compétence irremplaçable.

**Au Docteur Christine KUMMERLEN,** vous avez été un mentor pour moi.

**Au Docteur Xavier DELABRANCHE,** expert en hémostase mais aussi en cuisine.

**A l'équipe médicale et para médicale d'anesthésie de chirurgie cardio vasculaire et thoracique**, ce semestre a été l'un des meilleurs grâce à vous.

**Aux médecins de l'équipe de réanimation chirurgicale de Hautepierre, Alain, Magda, Thien-Nha, Fanny, Gaëlle, Jean Pierre, Luc et Seb**, pour ces mois fort en émotions

**A mes co internes d'anesthésie réanimation, Thomas, Yohann, Charles et Charles, Joris, JB, Simon, Alex, Pr Partouche et les tous les autres**, vous êtes des dingues

**A tous les infirmiers(-ières) de l'équipe de réanimation chirurgicale de Hautepierre**, merci pour tous ces moments partagés, ne changez rien vous êtes géniaux.

**A tous les infirmiers(-ières) anesthésistes**, vous m'avez tellement appris, c'est un plaisir de travailler avec vous tous au quotidien.

**A mes proches**

**A toi Mathilde**, merci pour cette vie que nous partageons. Merci pour ta douceur, tes encouragements, ton soutien, ton amour et toutes ces aventures qui nous attendent.

**A mes parents**, pour votre amour et votre présence malgré la distance. Vous avez toujours été derrière moi et m'avez encouragé et soutenu durant toutes ces années. Je vous aime.

**A ma sœur Valérie**, on se voit peu mais on s'aime

**A Bernard et Claudine**, merci pour votre accueil chaque dimanche et ces moments partagés.

**A mes cousines, Aliénor, Sophie, Marion**

**A toute ma famille**, pour votre soutien.

**A Jérôme, Simon et Vincent, de vrais frères.**

**A tous mes amis, Laurent L., Laurent A., Charlotte, Marine, Thomas, Aurélie,**

**Fred, Alex, Sylvain et tous les autres.**

## Table des matières

Liste des abréviations .....	21
Introduction .....	23
I. <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	24
A. Taxonomie et classification .....	24
B. Epidémiologie .....	25
C. Pathogénicité .....	26
i. Le biofilm .....	27
ii. Toxines .....	32
iii. Production de Lantibiotiques .....	33
iv. Antibiorésistance .....	34
II. Immunosuppression en réanimation .....	35
A. L'immunodépression préalable en réanimation .....	35
B. L'immunodépression acquise en réanimation .....	38
C. Marqueurs de l'immunosuppression .....	40
III. <i>Staphylococcus epidermidis</i> en réanimation .....	43
A. Interaction du système immunitaire avec <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	43
i. Les composants du biofilm .....	43
ii. Immunomodulation .....	44
B. Infections liées aux cathéters .....	46
C. Infections d'autres matériels étrangers .....	48
D. Interaction entre <i>Staphylococcus epidermidis</i> et les thérapeutiques de réanimation .....	49
Patients et Méthodes .....	51
I. Caractéristiques de l'étude .....	52
A. Type d'étude .....	52
B. Critères d'inclusion .....	52
C. Critères d'exclusions .....	53
D. Lieu de l'étude .....	54
II. Déroulement de l'étude et mode de recueil des données .....	54
III. Données recueillies .....	55
IV. Statistiques .....	59
Résultats .....	60
I. Comparaison du groupe « cas » et du groupe « contrôle » .....	61
A. Constitution des groupes de patients .....	61
i. Taille de l'échantillon du groupe « cas » .....	61
ii. Constitution du groupe « contrôle » .....	62

B.	Motifs d'admissions .....	64
C.	Biologie d'admission.....	65
D.	Défaillances d'organe et traitement .....	66
E.	Evolution.....	68
II.	Comparaison du groupe « cas » et du sous-groupe « contamination » .....	69
A.	Motifs d'admission du groupe « contamination ».....	69
B.	Caractéristiques générales des groupes « cas » et « contamination ».....	70
C.	Biologie d'admission des groupes « cas » et « contamination » .....	71
D.	Défaillances d'organes et traitements .....	72
E.	Evolution.....	74
F.	Conditionnement des patients.....	75
G.	Comparaison du groupe « cas » et du sous-groupe « contamination » au cours de l'épisode infectieux.....	76
i.	Etat clinique et modifications thérapeutiques.....	76
ii.	Biologie .....	77
H.	Analyse microbiologique.....	79
	Discussion.....	80
	Conclusion .....	94
	Références.....	98

## Liste des abréviations

**Aas** : autolysin/adhesin of *Staphylococcus saprophyticus*

**Aap** : accumulation-associated protein

**AMPs** : antimicrobial peptides

**ADN** : acide désoxyribonucléique

**ATP** : adénosine-Triphosphate

**AtlE** : autolysin E

**AtlC** : autolysin C

**Bap** : biofilm associated protein

**Bhp** : Bap homolog protein

**BLSE** : bactéries productrices de bêta-lactamases à spectre élargi

**CARS** : compensatory anti-inflammatory response syndrome

**CifA** : clumping factor A

**CifB** : clumping factor B

**CIVD** : coagulation intra-vasculaire disséminée

**CRP** : protéine C réactive

**CWA** : cell wall-anchored (protein)

**Embp** : extracellular matrix binding protein

**FiO<sub>2</sub>** : fraction inspirée en oxygène

**GLIMS** : General Laboratory Information Management System

**HLA** : Human leukocyte antigen

**ICCA** : IntelliSpace Critical Care and Anesthesia

**IDO** : indolamine 2,3 dioxygénase

**IL-10** : interleukine 10

**IGS** : Indice de gravité simplifié

**JAAM** : Japanese Association for Acute Medicine (score)

**LCR** : liquide céphalo rachidien

**LTA** : lipoteichoic acid

**MSCRAMMs** : microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules

**NK** : natural killer (lymphocytes)

**PaO<sub>2</sub>** : pression partielle en oxygène

**PBP**: penicillin binding protein

**PCT** : procalcitonine

**PIA** : polysaccharide intercellular adhesin

**PMSI** : programme de médicalisation des systèmes d'information

**PNAG** : poly-N-acetylglucosamine

**PRIS** : persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome

**PS/A** : polysaccharide/adhesin

**PSM** : phenol soluble modulín

**SepA** : serin protease A

**Sccmec** : staphylococcal cassette chromosome mec

**SdrF** : serin aspartate repeat protein F

**SdrG** : serin aspartate repeat protein G

**SdrH**: serin aspartate repeat protein H

**SOFA** : Sepsis-related Organ Failure Assessment (score)

**TCR** : T cell receptor

**TGF  $\beta$**  : facteur de croissance transformant  $\beta$

**TSST-1** : toxic shock syndrome toxin

**VVC** : voie veineuse centrale

# Introduction

# I. *Staphylococcus epidermidis*

## A. Taxonomie et classification

Plusieurs concepts se sont succédé dans la classification de ce qui est dénommé aujourd'hui la famille *Staphylococcus*.

Le chirurgien Ogston parla pour la première fois des *Staphylococcus* en 1882 après identification de bactéries sur des blessures (1). *Staphylococcus epidermidis* fût pour la première fois décrit sur des surfaces aseptiques par Welch en 1891 (2).

C'est en 1940 qu'on distingue deux classes de staphylocoques par la production d'une enzyme de type coagulase (3) différenciant ainsi les staphylocoques à coagulase positive, classe représentée à cette époque par le staphylocoque pyogène (ancien nom de *Staphylococcus aureus*), et les staphylocoques à coagulase négative, comprenant *Staphylococcus saprophyticus* (ancien nom de *Staphylococcus epidermidis*). La coagulase est capable de transformer le fibrinogène en fibrine en se fixant à la prothrombine, et ainsi de provoquer la coagulation du plasma sanguin. Dans les infections à *Staphylococcus aureus*, la coagulase permet la formation de fibrine avec une pseudo-capsule autour de l'abcès, le protégeant du système immunitaire (4).

Dans les années 1970, la liste des espèces s'allonge avec 10 nouveaux staphylocoques découverts (5).

Aujourd'hui la phylogénie du genre *Staphylococcus* fait toujours intervenir la production de l'enzyme coagulase mais aussi la résistance à la novobiocine (antibiotique utilisé pour la classification) et la production d'une oxydase. L'examen des génomes bactériens a permis une classification par Lamers *et al*, 2012 (6) avec

47 espèces et 23 sous espèces du genre *Staphylocoque*. Le nombre d'espèces grandit progressivement par la suite, et s'étend à plus de 40 en 2014 (2) (Figure 1).

*Staphylococcus epidermidis* se décrit donc comme faisant partie de la famille *Staphylococcus*, coagulase négative, oxydase négative et sensible à la novobiocine.

Oxydase	Negative														Positive		
Novobiocine	Susceptible											Resistant					
Coagulase	Negative			Positive			Negative										
Groupe d'espèce	Hycus-intermedius			Epidermidis-aureus					Auricularis	Simulans	Saprophyticus				Sciury		
Sous groupe d'espèce	Muscae	Hycus	Intermedius	Aureus	Epidermidis	Warneri	Haemolyticus	Lugdunensis	Auricularis	Simulans-Carnosus	Pettenkoferi-Massiliensis	Saprophyticus	Cohnii-Nepalensis	Arlettae-Kloosii	Sciury		
Espèce	S.muscae S.microti S.rostri	S.hycus S.agnetis S.chromogenes S.felis	S.intermedius S.delphini S.lutrae S.pseudintermedius S.schleiferi ssp. Schleifferi ssp.coagulans	S.aureus ssp.aureus ssp.anarobius S.simiae	S.epidermidis S.capitis ssp.capitis ssp.urealyticus S.caprae S.saccharolyticus	S.warneri S.pasteuri	S.haemolyticus S.devriesei S.hominis ssp.hominis ssp.novobiosepticus S.jettensis S.petrasii ssp.croceilyticus ssp.petrasii	S.lugdunensis	S.auricularis	S.simulans S.carnosus ssp.carnosus ssp.utilis S.condimento S.piscifermensens	S.pettenkoferi S.massiliensis	S.saprophyticus ssp.saprophyticus ssp.bovis S.equorum ssp.equorum ssp.linens S.gallinarum S.succinus ssp.succinus ssp.casei S.xylosum	S.cohnii ssp.cohnii S.nepalensis	S.arlettae S.kloosii	S.sciuri ssp.sciuri ssp.carnaticus ssp.rodentium S.fleuretii S.lentus S.stepanovicii S.vitulinus		

Figure 1 : Phylogénie du genre *Staphylocoque* établi par Lamer et al 2012 et repris par Karsten Becker et al, 2014 (2).

## B. Epidémiologie

Les staphylocoques à coagulase négative sont des germes saprophytes de la peau et des muqueuses de l'être humain et des animaux. Ces germes présentent une affinité pour les milieux humides. Chez l'Homme, chaque espèce de staphylocoque à coagulase négative présente une répartition qui lui est associée. Par exemple, on trouve *Staphylococcus haemolyticus* et *hominis* dans le creux axillaire et les glandes apocrines du pubis, et *Staphylococcus capitis* majoritairement dans les glandes sébacées au niveau du scalp.

Chez l'Homme, *Staphylococcus epidermidis* est l'espèce la plus fréquente sur les prélèvements cutanés (7). Les gîtes préférentiels de *Staphylococcus epidermidis*

sont le creux axillaire, le pli inguinal, le périnée, les narines, la conjonctive et les espaces interdigitaux (8).

*Staphylococcus epidermidis* présente une diversité génomique importante, à l'inverse des autres espèces de staphylocoques à coagulase négative, avec 74 séquences types de nucléotides (9). Un clone particulier étant le ST27, le plus répandu dans les infections nosocomiales en Europe et aux Etats unis, probablement grâce à ses gènes responsables de la formation de biofilm et de résistance antibiotique (2). A ce jour, deux génomes complets sont disponibles : le RP62A et le ATCC12228 (10), respectivement productrice et non productrice de biofilm.

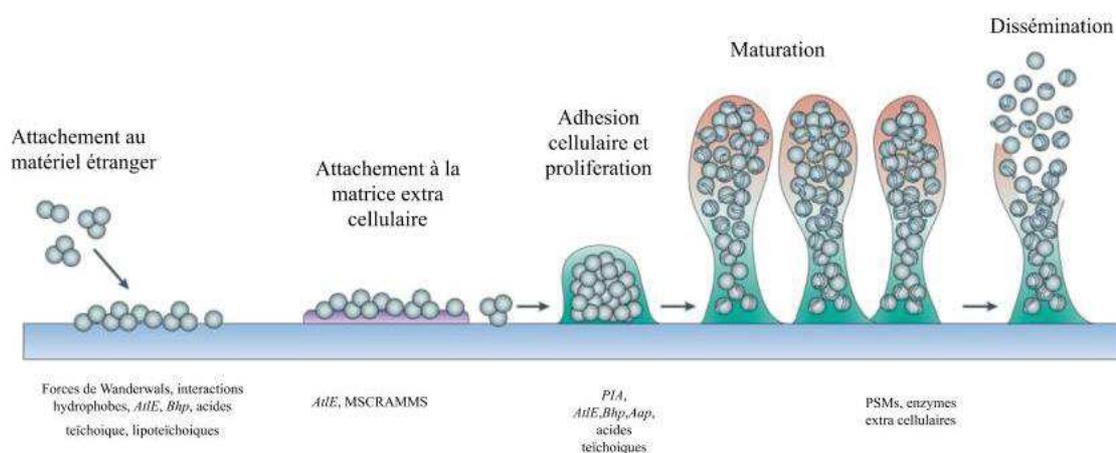
### **C. Pathogénicité**

Le groupe staphylocoque a été très étudié pour sa virulence, en particulier *Staphylococcus aureus*, connu pour causer des chocs toxiques par production d'exotoxines (ex TSST-1). Les connaissances sont plus maigres concernant les staphylocoques à coagulase négative. La fréquence des infections de matériel étranger, notamment liée aux cathéters est lié à la capacité de *Staphylococcus epidermidis* à coloniser les surfaces polymériques et à former un biofilm (11). D'autres facteurs semblent jouer un rôle dans les infections à *Staphylococcus epidermidis* comme la production de lantibiotiques et leur capacité à produire des enzymes et exotoxines.

## i. Le biofilm

Un biofilm est une communauté multicellulaire de micro-organismes (bactéries, champignons, algues ou protozoaires), adhérant entre eux et à une surface via la production d'une matrice extracellulaire adhésive et protectrice.

La formation du biofilm par *Staphylococcus epidermidis* se déroule en plusieurs étapes (Figure 2): l'attachement à la surface abiotique, l'attachement aux surfaces biotiques, l'accumulation et la maturation puis le détachement du biofilm (2). *Staphylococcus epidermidis* produit de nombreuses adhésines protéiques et non protéiques (2). Les adhésines protéiques regroupent les protéines de surface covalentes, les protéines ancrées dans la membrane (*cell wall anchored protein*, CWA) et les protéines de surface non covalentes, comprenant les protéines de la famille autolysine/adhésines et les protéines couvrantes (*spanning proteins*). Les adhésines non protéiques incluent le *polysaccharide intercellular adhesin* (PIA) ainsi que les acides teichoïques et lipoteichoïques (2).



**Figure 2 : Formation du biofilm, Otto et al. Nat rev microbiol 2009. Abréviations : *AtlE* : autolysin E ; MSCRAMMs : microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules ; *PIA* : polysaccharide intercellular adhesin ; PSMs : phenol soluble modulins ; *Bhp* : *Bap* homologue protein ; *Aap* : accumulation associated protein (9)**

L'étape initiale (attachement à la surface abiotique) débute lors de l'introduction du matériel étranger, qui peut dès lors être colonisé par les bactéries commensales de la peau et des muqueuses. L'attachement au matériel dépend des caractéristiques de la membrane bactérienne et de la nature de la surface polymérique. Cette interaction fait intervenir des forces physico-chimiques non spécifiques à type de forces de van der Waals, des interactions hydrophobes et de polarité.

Les réactions d'hydrophobicité sont médiées par les protéines trans membranaires et les autolysines/adhésines (12). *Autolysin E* (AtlE) est une des autolysines majoritaires. Elle est liée à la membrane bactérienne via le peptidoglycane et permet l'attachement aux surfaces polymériques (13). L'adhésion au matériel est donc directement liée à AtlE mais aussi indirectement par une action enzymatique. En effet, son action enzymatique d'hydrolyse du peptidoglycane mène à un relargage de fragments d'ADN, composants important du biofilm (2).

La protéine transmembranaire Bap (*biofilm associated protein*) semble également jouer un rôle primordial. Isolée initialement chez *Staphylococcus aureus*, elle est impliquée dans la l'attachement aux surfaces abiotiques et dans la formation du biofilm (14). Chez *Staphylococcus epidermidis*, c'est la protéine Bhp, sa cousine qui est produite, et qui possède un rôle similaire (15).

Les acides teïchoïques (liés au peptidoglycane) et lipoteïchoïques (liés au cytoplasme) sont aussi impliqués dans la phase d'attachement. Ces acides, chargés négativement de façon naturelle, subissent une modification dans la paroi de *Staphylococcus epidermidis*, les rendant moins électronégatifs et permettant une attraction au polystyrène chargé négativement lui aussi (16)(17).

Cet attachement aux surfaces abiotiques est renforcé par un attachement aux surfaces biotiques. En effet, le matériel, après implantation, est recouvert de matrice extracellulaire, de protéines plasmatiques (notamment fibrinogène, fibronectine, vitronectine, facteur von Willebrand) et de cellules de l'hôte. Cette matrice sert de point d'ancrage aux protéines synthétisées par les staphylocoques à coagulase négative.

Les protéines de la famille des adhésines/autolysine sont aussi impliquées dans ce phénomène par liaisons non covalentes. Ainsi AtIE se lie à la vitronectine (13). D'autres types d'adhésines, cousines d'AtIE sont présentes dans les autres espèces de staphylocoques à coagulase négative : Aas se fixe à la fibronectine et aux érythrocytes chez *Staphylococcus saprophyticus* (18) et AtIC synthétisée par *Staphylococcus caprae* se lie à la fibronectine (19).

Une autre grande famille de protéines est impliquée dans l'attachement aux surfaces biotiques, ce sont les *microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules* (MSCRAMMs). Ces protéines transmembranaires lient de manière covalente la bactérie à la matrice extra cellulaire. Elles possèdent toutes un domaine identique reconnu par l'hôte au niveau de leur partie N terminale (séquence signal), puis une séquence d'acides aminés avec plusieurs domaines répétitifs (responsables de la liaison au ligand), une partie transmembranaire puis une partie liée à la membrane cytoplasmique de manière covalente (séquence LPTGX) (Figure 3). Elles ont été d'abord décrites chez *Staphylococcus aureus*. Leur rôle initial était la liaison à la matrice extra cellulaire, avec comme tête de liste le *Clumping Factor A* (ClfA) et *B* (ClfB) de *Staphylococcus aureus* se liant au fibrinogène (20).

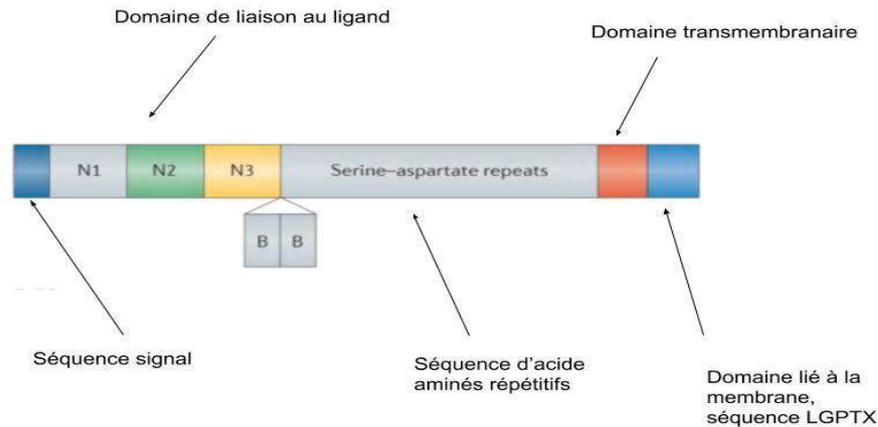


Figure 3 : Protéine MSCRAMMS ClfA/Sdr, Foster *et al*, Nat rev microbiol, 2014 (20)

Chez *Staphylococcus epidermidis*, la MSCRAMMs la plus étudiée est SdrG (*serin-aspartate repeat protein G*). Elle partage des caractéristiques avec ClfA et se lie au fibrinogène. Elle serait indispensable à la fixation du fibrinogène entourant les cathéters centraux (21).

Parmi les autres MSCRAMMs étudiées, SdrF et SdrH ont été identifiées chez *Staphylococcus epidermidis*. SdrF diffère des autres par sa capacité à se lier à la kératine, facilitant la colonisation cutanée de *Staphylococcus epidermidis* (22), mais aussi au collagène, avec une probable implication dans les infections de prothèses cardiaques par colonisation de la ligne reliant le système de contrôle et la pompe (23).

Après adhésion au biomatériel et à la matrice extra cellulaire, les bactéries se multiplient et s'accumulent afin de former une matrice multicouche cellulaire et protéique. La protéine permettant l'agrégation cellulaire est la *polysaccharide*

*intercellular adhesin* (PIA), aussi appelée poly-N-acetylglucosamine (PNAG) ou encore polysaccharide/adhésines (PS/A). Les gènes responsables de la synthèse de PIA sont organisés en un opéron : *icaABC*, qui a été cloné et séquencé (24). PIA agit via des forces électrostatiques, attirant par sa charge positive les acides teïchoïques.

Deux autres protéines ont été identifiées comme importante dans cette étape : Bap (cf supra) et Aap (*accumulation associated protein*). Aap est une protéine essentielle dans la maturation du biofilm. Elle agit de manière indépendante au PIA en créant une adhérence intercellulaire faisant intervenir le Zinc ( $Zn^{2+}$ ) par mécanisme de type “fermeture éclair” (25).

Enfin, après maturation, les bactéries peuvent se détacher seules ou en grappe et métastaser dans l'organisme. La désintégration du biofilm fait intervenir deux acteurs principaux: des enzymes extracellulaires et les PSM (*phenol-soluble modulins*) (2). Les enzymes extracellulaires sont variées, correspondantes aux différents agents liant les bactéries entre elles. Ainsi des protéases clivent les protéines comme Bap ou Aap, des hydrolases désintègrent PIA, et des nucléases détruisent les fragments d'ADN. Les PSM sont de petits peptides qui, du fait de leur conformation amphiphile pourrait être à l'origine de la désintégration du biofilm (26).

La composition de la membrane de *Staphylococcus epidermidis* est résumée dans la Figure 4.

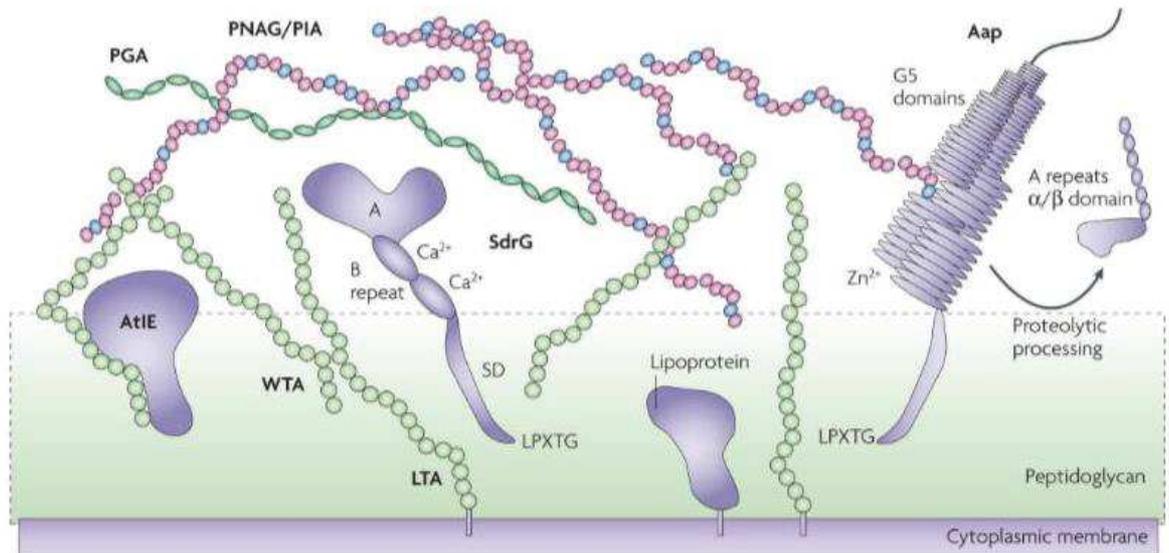


Figure 4 : Surface cellulaire de *Staphylococcus epidermidis*. Abréviations : AtLE : autolysin E ; SdrG : serine aspartate repeat protein G ; LTA lipoteichoïque acid ; Aap : accumulation associated protein ; WTA : wall teichoïque acid ; PNAG/PIA : polysaccharid(9)

## ii. Toxines

La sécrétion de toxines produites par *Staphylococcus epidermidis* est sujette à débat. La production de TSST-1, toxine responsable d'un choc toxinique par *S.aureus*, a été suspectée d'être produite également par *S.epidermidis* (27), mais contestée par le travail de Kreiswirth *et al.* (28).

Alors que *S.aureus* a aussi la capacité de produire des PSM ayant des activités lytiques sur les polynucléaires neutrophiles, la virulence de *Staphylococcus epidermidis* est moindre (2). Cependant *S.epidermidis* est capable de produire PSM $\gamma$ , toxine induisant la création de pores dans la membrane cellulaire des érythrocytes et induisant leur apoptose (29). Cependant son expression est faible et son implication dans la pathogénicité de *Staphylococcus epidermidis* semble

également mineure. Elle est suspectée être à l'origine d'entérocolites chez le nouveau-né (30).

Enfin, certaines souches de *Staphylococcus epidermidis* produisant une enterotoxine C ont été identifiées chez des enfants en état de choc septique (31).

La présence de facteurs de virulence est suspectée après découverte d'éléments génétiques mobiles comme des plasmides ou des bactériophages capables de produire ces toxines. Cependant la présence de ces séquences génétiques dans l'analyse du génome n'implique pas nécessairement leur expression. La présence de ces mêmes gènes responsables de production de toxines ou de résistance aux antibiotiques chez *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* suggère une transmission horizontale (32).

### iii. Production de Lantibiotiques

Les Lantibiotiques sont des peptides antibiotiques sécrétés par *Staphylococcus epidermidis* appartenant au groupe des *cationnal antibimicrobial peptids* (CAMPs). Ils ont une activité antibiotique contre certaines bactéries Gram positives. Ces peptides jouent un rôle d'interférence dans la colonisation de la peau ou des muqueuses en détruisant d'autres micros-organismes sensibles à leur activité antibactérienne, permettant à *Staphylococcus epidermidis* et à d'autres staphylocoques à coagulase négative de pérenniser.

#### iv. Antibiorésistance

Les pénicillines, en particulier la méticilline est l'antibiotique de premier choix dans le traitement des infections à *Staphylococcus aureus* et à coagulase négative. Elle agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne, empêchant ainsi le staphylocoque de se multiplier et aboutissant à son apoptose.

Le mécanisme de résistance à la méticilline a été mis en évidence chez *Staphylococcus aureus* avec la production par la bactérie d'une *penicillin-binding-protein* (PBP). Cette protéine est encodée par des éléments mobiles géniques, les *staphylococcal casset chromosome mec* (SCCmec) (33).

La résistance à la méticilline par *Staphylococcus epidermidis* repose sur le même mécanisme et est présente pour 75 à 90 % des souches (34).

*Staphylococcus epidermidis* a acquis des résistances à de nombreux autres antibiotiques : rifampicine, fluoroquinolones, gentamycine, érythromycine, clindamycine, sulfamides, chloramphenicol (35). Une résistance intermédiaire à la vancomycine a été décrite (9). Le biofilm est par ailleurs un moyen efficace de résistance à la vancomycine. Ces résistances multiples aux antibiotiques sont le plus souvent présentes chez *Staphylococcus epidermidis* résistant à la méticilline (9).

Les cassettes chromosomiques SCCmec responsables de la résistance à la méticilline se transmettent horizontalement via des plasmides. Ainsi, *Staphylococcus epidermidis* serait porteur de la résistance à la méticilline et la transmettrait à *Staphylococcus aureus*, comme en témoigne la fréquence des cas de cohabitation entre les deux espèces (9).

## II. Immunosuppression en réanimation

### A. L'immunodépression préalable en réanimation

Les patients atteints de cancers, les patients transplantés d'organes, ou suivant un traitement réduisant les défenses immunitaires sont de plus en plus nombreux à être admis en soins intensifs ou en réanimation (36).

A titre d'exemple pour les immunodépressions préexistantes au séjour en réanimation, l'immunosuppression engendrée par le cancer repose sur deux grands acteurs: les lymphocytes T régulateurs et les cellules myéloïdes suppressives (37).

Le rôle des cellules T régulatrices est de limiter l'action des lymphocytes T dans les réactions d'agression (infection, inflammation) (38). Dans les conditions physiologiques, cette population cellulaire ne représente que 5 à 10 % des lymphocytes T. Or les cancers ont la capacité de stimuler la production des lymphocytes T régulateurs. Ceux-ci diminuent l'action des lymphocytes *via* plusieurs mécanismes (38) (Figure 5):

- La production d'interleukine 10 et du facteur de croissance transformant (TGF- $\beta$ ) qui inhibent respectivement les cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes B et les lymphocytes *natural-killer* (NK).
- La synthèse de perforine et de granzyme, protéines normalement sécrétées par les lymphocytes T CD8 et les lymphocytes NK pour détruire les cellules infectées et les cellules tumorales. Les lymphocytes T régulateurs synthétisent ces protéines pour lyser les cellules présentatrices d'antigènes et les lymphocytes.

- La stimulation de la production d'indolamine 2,3 dioxygénase (IDO) par les cellules présentatrices d'antigènes, ce qui va inactiver les lymphocytes T.

Enfin, les lymphocytes T régulateurs induisent l'expression du facteur B7H4 par les cellules présentatrices d'antigènes (monocytes, macrophages, ...). La fusion du facteur B7H4 aux lymphocytes T provoque leur inhibition.

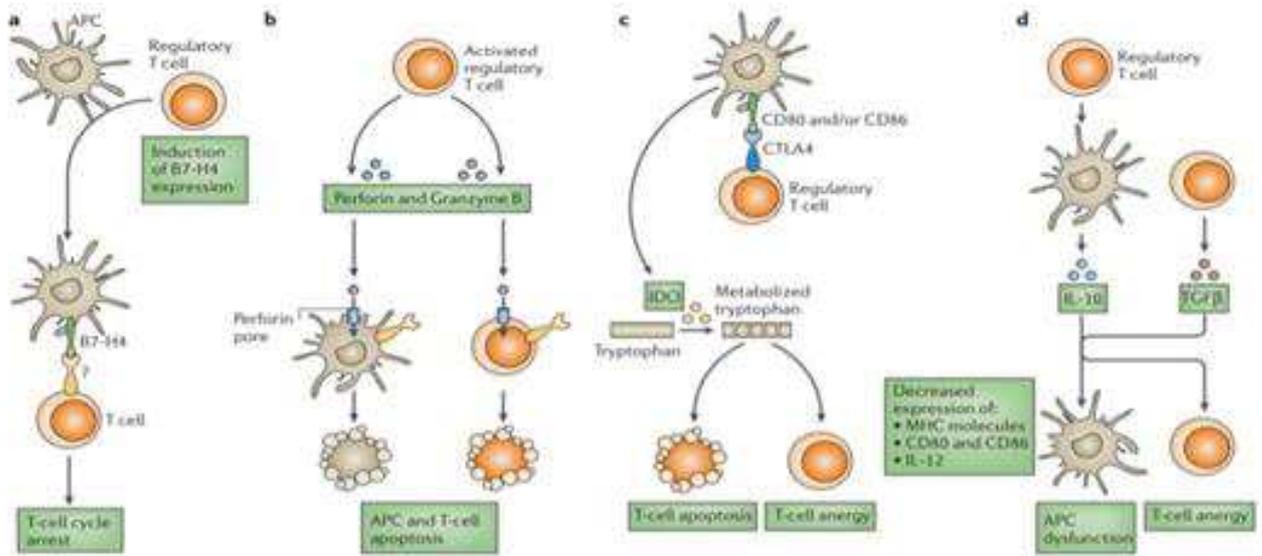


Figure 5 : Mécanisme d'action des lymphocytes T régulateurs. Zou *et al*, nature review immunology, 2006. Abréviations : IL-10 : interleukine 10 ; APC : cellule présentatrice d'antigène ; TGF : facteur de croissance transformant ; IDO : indolamine 2,3 dioxygénase.(38)

Les cellules myéloïdes suppressives sont l'autre grand composant de cette immunosuppression induite par la pathologie néoplasique elle-même. Dans les conditions physiologiques, les cellules myéloïdes sont les progéniteurs multipotents des monocytes, granulocytes et cellules dendritiques (37). En présence d'une inflammation chronique (infection, cancer), la consommation des cellules périphériques stimule la myélopoïèse, qui est cependant altérée. Des cellules entament leur migration avant la fin de leur différenciation avec des capacités immunosuppressives : les cellules myéloïdes suppressives (39). L'altération du système immunitaire se fait par plusieurs mécanismes (40):

- Stimulation des lymphocytes T régulateurs (*cf. supra*)
- Synthèse d'interleukine 10 et du TGF- $\beta$  avec les mêmes rôles que les lymphocytes T régulateurs
- Diminution de l'adhésion des lymphocytes T naïfs à la L-selectine, protéine endothéliale permettant la fixation des lymphocytes immatures aux veinules des nœuds lymphatiques, et donc blocage de la maturation lymphocytaire.
- Production d'espèces réactives à l'oxygène, toxiques pour les lymphocytes.
- Production d'espèces réactives à l'azote qui, *via* la synthèse de prostaglandine, stimule la production d'indolamine 2,3 dioxygénase et d'interleukine 10. Un taux bas d'arginine associé à de l'oxyde nitrique entraîne une apoptose des lymphocytes T et un blocage des récepteurs TCR.
- La production d'adénosine, inhibant la maturation des lymphocytes T.

L'immunosuppression chez le patient cancéreux est aussi majorée par le traitement par chimiothérapie. L'effet myélosuppresseur induit entraîne une neutropénie et ainsi un déficit de l'immunité innée et un sur-risque d'infection (41).

Chez le patient transplanté d'organe, l'immunosuppression est nécessaire afin d'éviter le rejet du greffon par le receveur. Une variété de traitement est disponible, agissant sur plusieurs mécanismes (42):

- Les corticoïdes inhibent la synthèse des interleukines par les macrophages, et monocytes. Ils sont aussi responsables de la lyse des lymphocytes T immatures.
- Les inhibiteurs des cellules T (ex : mycophenolate mofetil) exercent leur action en bloquant la synthèse des purines.

- La ciclosporine et le tacrolimus inhibent la calcineurine intracellulaire, nécessaire à la synthèse des cytokines et bloquent le cycle cellulaire entre la phase G0 et G1.
- Les anticorps polyclonaux (ex : thymoglobuline) se fixent sur les lymphocytes T matures, entraînant leur destruction en périphérie.
- Les anticorps monoclonaux inhibent les interactions cellulaires, la signalisation intracellulaire et la prolifération des lymphocytes T.

## **B. L'immunodépression acquise en réanimation**

L'immunosuppression peut aussi être acquise en réanimation. Le système de compensation anti inflammatoire (*compensatory anti-inflammatory response syndrome*, CARS) est une réponse anti inflammatoire se produisant en réponse au syndrome de réponse inflammatoire systémique survenant lors d'agression (infections, traumatismes, brûlures...). Il est responsable d'une altération de l'immunité par plusieurs mécanismes (43):

- Dysfonction lymphocytaire (diminution de la prolifération cellulaire, diminution de la réponse à la présentation d'antigènes)
- Apoptose lymphocytaire
- Diminution de la réponse aux cytokines des monocytes
- Diminution des récepteurs HLA sur les monocytes
- Expression d'interleukine 10 (IL-10), ayant un rôle anti inflammatoire en inhibant TNF- $\alpha$ .

La maladie chronique de réanimation (“*chronic critical illness*”) est définie par un séjour prolongé en réanimation (supérieur à 14 jours), associé à une défaillance d'organe (44). Elle se caractérise par un état persistant d'inflammation, d'immunosuppression et d'hypercatabolisme (*Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrom*, PICS) (Figure 6).

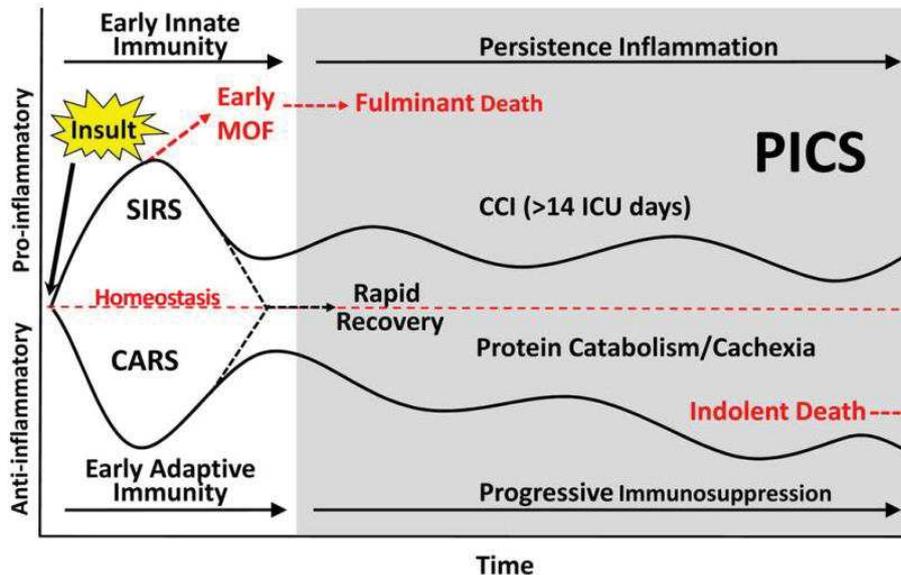


Figure 6 : Persistent immunosuppression, inflammation and catabolism syndrom, MiraJC *et al*, Crit care clin, 2017. Abréviations : SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique ; CCI : *chronic critical illness* ; PICS : *Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrom* ; MOF : multi organ failure.(45)

Au cours du choc septique, les granulocytes quittent la moelle osseuse pour agir sur le site agressé, libérant ainsi de la place dans la moelle pour la synthèse de nouvelles cellules immunitaires innée. Ce processus est appelé “myélopoïèse d’urgence” (46). La croissance de ces cellules se fait au détriment de l'érythropoïèse et de la lymphopoïèse, engendrant ainsi une anémie et une lymphopénie. Le mécanisme est ensuite similaire au cancer avec la synthèse de cellules myéloïdes suppressives, synthèse de lymphocytes T régulateurs, consommation d'arginine, synthèse de dérivés d'oxygènes et d'azote (voir supra) (47) (48) (49). L'augmentation

des cellules myéloïdes suppressive à J28 est un facteur de mortalité (50) de séjour en réanimation prolongé (45) et d'infection nosocomiale (50). La maladie chronique de réanimation se développe chez 40 à 50 % des patients après choc septique (51) (52).

### **C. Marqueurs de l'immunosuppression**

L'immunosuppression post agression a surtout été étudiée après le choc septique (53). Elle est caractérisée par une dysfonction et une diminution des cellules immunitaire associée une augmentation de cellules immatures immunosuppressives.

Plusieurs marqueurs ont donc été étudiés pour témoigner de cette atteinte immunitaire.

La dysfonction monocytaire a été mise en évidence via le système HLA (54) (55). Son rôle est de reconnaître les molécules du "soi" et du " non soi". Il est exprimé par plusieurs cellules présentatrices d'antigènes : monocytes, macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B, lymphocytes T activés, cellules de l'endothélium vasculaire (55). Le système HLA est composé de 3 classes : I, II et III, régies par une nomenclature internationale permettant de les distinguer. Les monocytes expriment tous une famille de la classe II du système HLA : HLA-DR, responsable de la présentation de l'antigène aux lymphocytes T CD4, permettant leur activation et l'initiation de la réponse immunitaire adaptative. La baisse de l'expression de HLA-DR a été reliée à un défaut d'activation lymphocytaire par altération de l'expression antigénique (56). L'expression de HLA-DR est régulée négativement par IL-10, TGF- $\beta$ , les prostaglandines et le lipopolysaccharides (57). La baisse de l'expression de HLA-DR est en lien avec le développement d'infections nosocomiales au cours du

sepsis (55) (Figure 7), mais aussi chez les patients polytraumatisés (58), en postopératoire (59) et chez les grands brûlés (60).

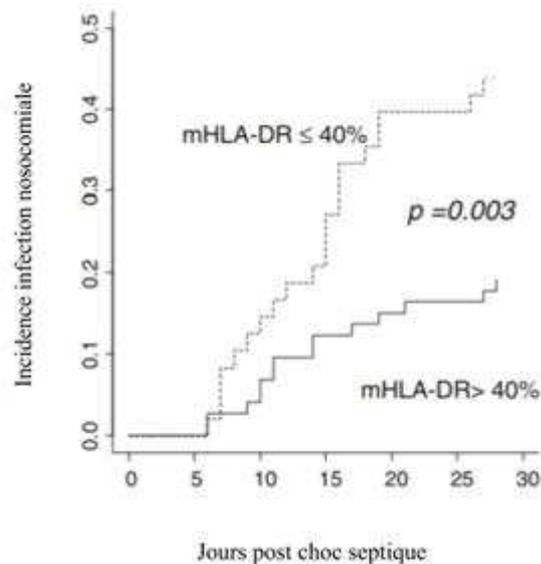


Figure 7 : Incidence des infections nosocomiales en fonction de l'expression de HLA-DR. Landelle *et al*, intensive care med, 2010. Abréviations : HLA : human leukocyte antigen (54)

Les cytopénies sont fréquentes après un sepsis. Elles concernent principalement les cellules dendritiques et les lymphocytes, principalement par apoptose cellulaire (53). La baisse des cellules dendritiques entraîne un défaut de présentation d'antigène aux lymphocytes. La lymphopénie persiste généralement au moins une semaine après le sepsis. La lymphopénie persistante est liée à un risque accru d'infection nosocomiale et à une surmortalité (61) (62).

Les cellules myéloïdes suppressives (voir supra) ne sont pas les seules cellules immunitaires immatures à proliférer en cas d'agressions aiguës, en particulier le sepsis. Les polynucléaires neutrophiles immatures sont identifiés par leur faible expression de deux protéines membranaires : CD10 et CD16. Ils exercent une action immunosuppressive. Ils sont responsables d'une diminution de la

prolifération des lymphocytes T, d'une baisse du chimiotactisme et de leur fonction oxydative. Ils induisent également une baisse de la lactoferrine, protéine bactéricide par son action sidérophore, entrant en compétition avec les bactéries pour la captation du fer (63).

### III. **Staphylococcus epidermidis en réanimation**

#### **A. Interaction du système immunitaire avec *Staphylococcus epidermidis***

*Staphylococcus epidermidis* est capable d'interférer et de moduler la réponse immunitaire afin de persister dans l'organisme. Au cours de la phase initiale de l'infection, *Staphylococcus epidermidis* possède plusieurs mécanismes pour lutter contre les différents composants du système immunitaire inné.

##### i. Les composants du biofilm

Le biofilm est connu depuis longtemps pour son rôle de protection bactérienne (64). Les données récentes montrent, de plus, que ce dernier atténue la réponse immunitaire (65). Plusieurs protéines composant le biofilm permettent cette "fuite immunitaire" (Figure 8) :

La *polysaccharide intercellular adhesin* (PIA) est la protéine principale permettant l'agrégation cellulaire dans le biofilm (cf supra). Elle a aussi un rôle immunoprotecteur et immunomodulateur. Mécaniquement tout d'abord, la multicouche cellulaire et bactérienne créée par PIA empêche le contact des cellules immunitaires et de *Staphylococcus epidermidis*, empêchant ainsi l'activation des macrophages, la phagocytose des polynucléaires neutrophiles et la fixation des anticorps entraînant l'opsonisation (66) (67). De plus, la protéine PIA est chargée positivement. Les peptides anti microbiens présents -entre autres- au sein des polynucléaires neutrophiles sont également chargés positivement, ce qui induit leur répulsion par PIA (66).

Parmi les autres molécules impliquées dans ces mécanismes de résistance, la défense contre les peptides anti microbien est aussi assurée par la production d'une metalloprotease *Serin protease A* (SepA) qui les dégrade (68). Aap et Embp (*extracellular matrix protein*) sont deux protéines ancrées dans la membrane (cf supra). Elles ont aussi un rôle dans la protection contre la phagocytose (69).

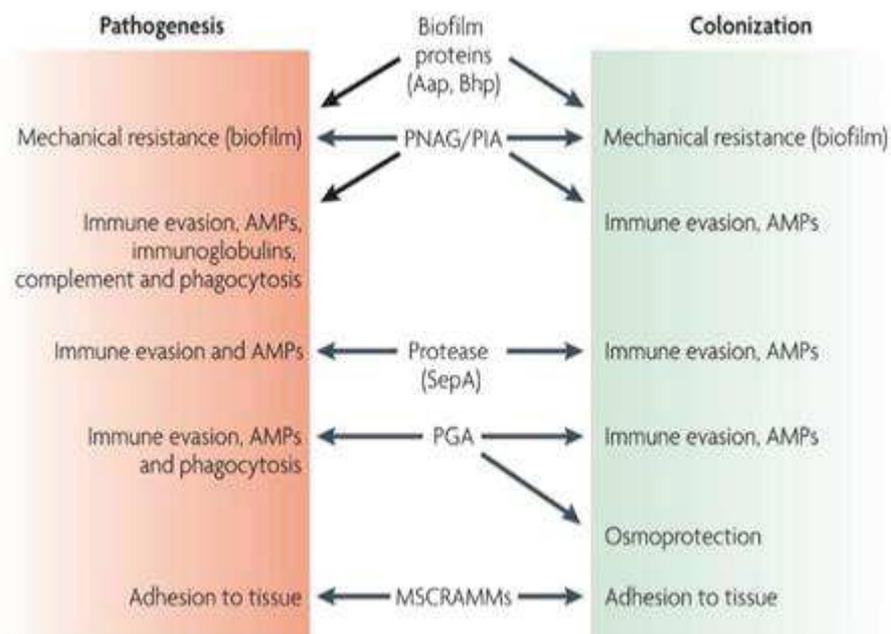


Figure 8 : Pathogénicité de *Staphylococcus epidermidis*, Otto *et al.* Nat rev microbiol 2010. Abréviations : Aap : accumulation associated protein ; PNAG : poly-N-acetylglucosamine ; PGA : polysaccharide intercellular adhesin ; MSCRAMMs : microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules ; AMPs : antimicrobial peptides ; Bhp : Bap homolog protein ; SepA : serin protease A

Enfin le biofilm permet la protection de la bactérie une fois phagocytée par les polynucléaires.

## ii. Immunomodulation

*Staphylococcus epidermidis* a la capacité de modifier son métabolisme une fois phagocyté par la cellule, formant ainsi des “*small colony variant*”. La bactérie va diminuer sa production d'ATP et son potentiel de membrane, ce qui la protège des

substances bactéricides intracellulaires et lui permet de survivre dans le phagolysosome (70).

A côté de ces systèmes de protection, *Staphylococcus epidermidis* module le système immunitaire en maintenant un état inflammatoire de faible intensité.

Le système du complément est un ensemble protéique impliqué dans le recrutement cellulaire, l'opsonisation, la phagocytose et la lyse bactérienne. Il peut être activé via la voie classique, la voie alterne et la voie des lectines. L'activation de ces trois voies aboutit à la formation de la protéine C3, protéine centrale du système du complément qui est clivée en plusieurs fragments. Le biofilm de *Staphylococcus epidermidis* est responsable d'une activation du complément et de la production de C3a, chemokine impliqué dans le recrutement des polynucléaires vers le site de l'infection, et a donc un effet pro inflammatoire (71). Inversement le biofilm est une protection contre le fragment C3b (impliqué dans la formation du complexe d'attaque membranaire) et la dépose des immunoglobulines (71).

Les *phenol soluble modulins* (PSM), ont à la fois un rôle de structure dans le biofilm, mais facilitent aussi sa désintégration et la dissémination de l'infection (72) (voir ci-dessus). Deux sous classes de PSM sont produites par les staphylocoques :  $\alpha$  et  $\beta$ . Une des  $\alpha$ PSM est la PSM $\delta$ , responsable d'une activité cytolytique contre les polynucléaires neutrophiles et les érythrocytes chez *Staphylococcus aureus* (2). Cette protéine est produite à des concentrations négligeables par *Staphylococcus epidermidis* (73), qui n'a donc pas d'activité cytolytique. Ce dernier synthétise majoritairement les PSM  $\beta$  qui ont une action pro inflammatoire via l'interleukine 8 en recrutant les polynucléaires neutrophiles (73).

*Staphylococcus epidermidis* a donc à la fois une activité pro inflammatoire en recrutant les cellules immunitaires et le complément, puis possède différents

mécanismes immunomodulateurs lui permettant de survivre à l'intérieur de l'organisme à bas bruit.

## B. Infections liées aux cathéters

Les infections liées à *Staphylococcus epidermidis* en réanimation concernent principalement les bactériémies secondaires à l'infection de matériel étranger.

Les staphylocoques à coagulase négative sont responsables en majorité des infections liés aux cathéters centraux en réanimation (74). Celles-ci augmentent la morbidité, la mortalité et le coût des soins (75). Aux Etats-Unis, on dénombre environ 30000 cas de bactériémie liée à une infection de cathéter central par an (74). Grâce aux recommandations sur la prévention des infections liées aux cathéters (76), on observe une diminution de ces infections d'environ 50 % entre 2006 et 2016 aux Etats Unis (Figure 9)

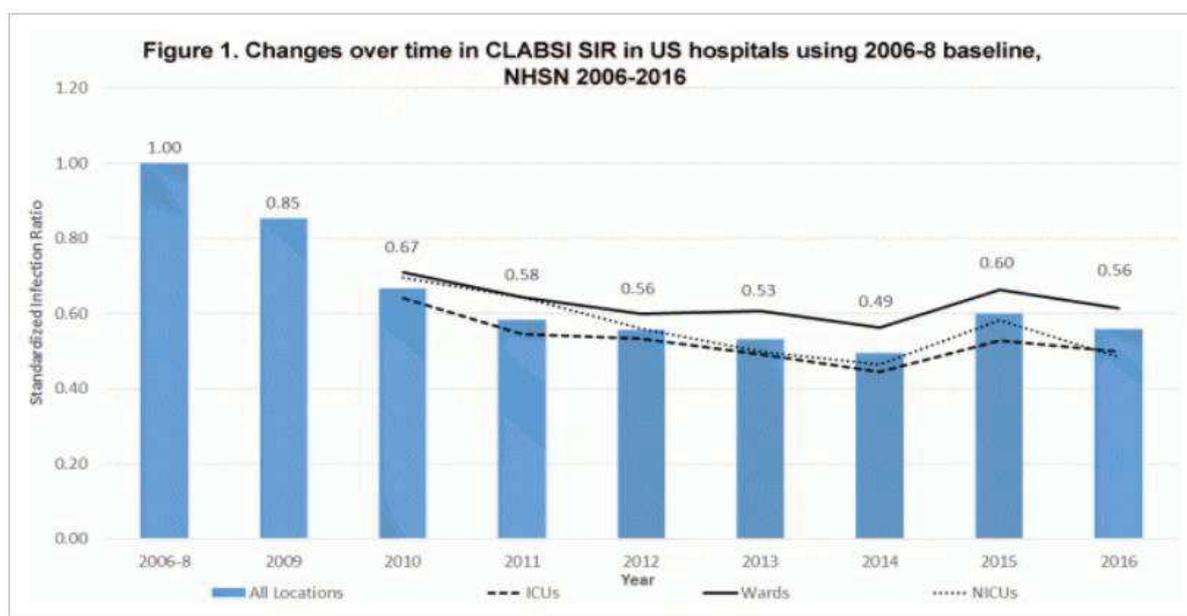


Figure 9 : Evolution des infections liées aux cathéters de 2006 à 2016 aux Etats Unis selon le Center of disease control and prévention

Les staphylocoques à coagulase négative sont responsables à plus de 30 % de ces infections (Figure 10).

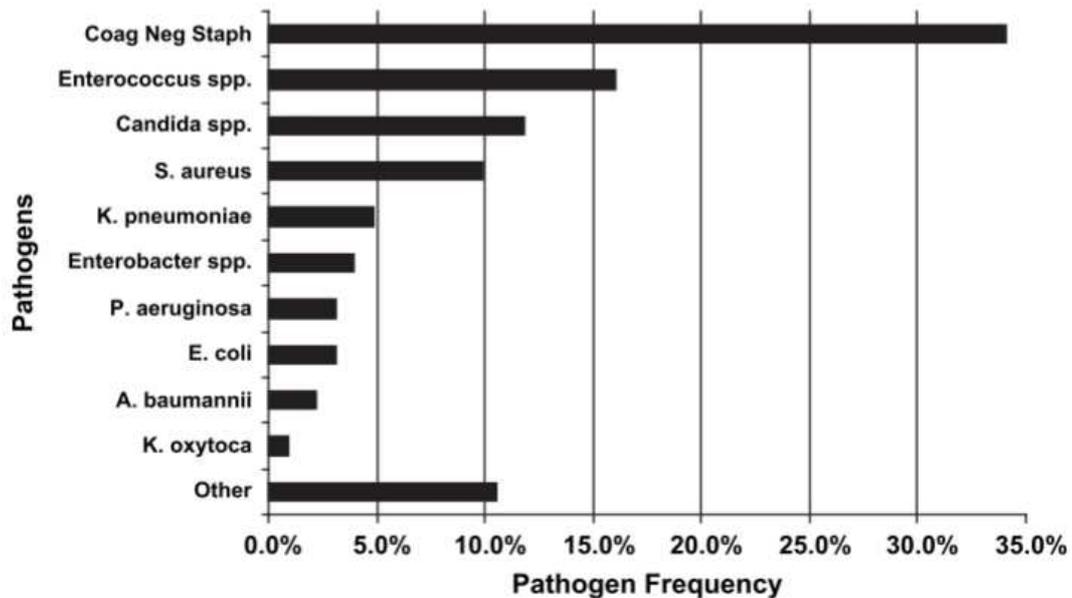


Figure 10 : Proportion des pathogènes retrouvés dans les infections liés aux cathéters entre 2006 et 2007 selon la National healthcare Safety Network (77).

Certains facteurs de risque d'infection liés aux cathéters ont été identifiés (78):

- L'hospitalisation prolongée
- La durée pendant laquelle le cathéter est en place
- Neutropénie
- Nutrition parentérale exclusive
- Manipulation excessive des cathéters
- Colonisation cutanée importante

Le sexe féminin ainsi que le site d'implantation sous clavier des cathéters seraient des facteurs protecteurs (79).

### C. Infections d'autres matériels étrangers

En France, les *Staphylocoque epidermidis* représentent 28% des infections nosocomiales liées à des dispositifs invasifs (Figure 11)

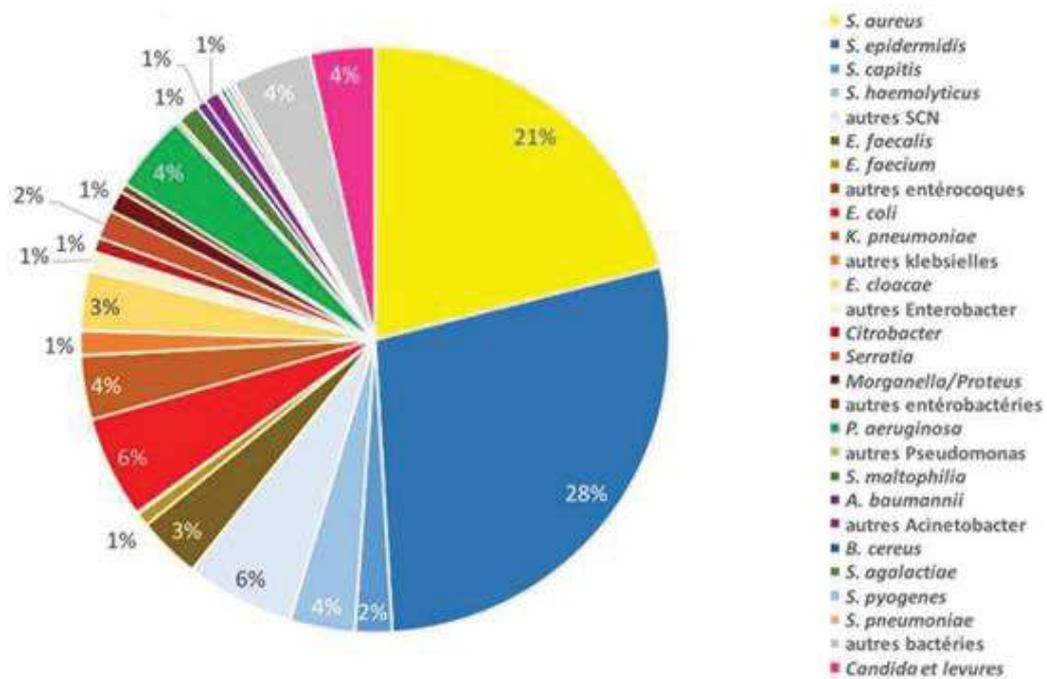


Figure 11 : Proportion des germes impliqués dans les infections nosocomiales liées au matériel étranger(80)

Le mécanisme physiopathologique repose sur la contamination du matériel étranger par la flore cutanée avec formation de biofilm et diffusion dans l'organisme.

L'infection sur matériel de prothèse est un problème de santé publique, avec une augmentation de la mortalité et des dépenses de santé. Aux Etats unis, le coût lié à ces infections est estimé à 900 millions de dollars en 2012 (81). Le taux d'infection sur prothèse est de plus de 2% pour les prothèses de hanches et de genoux (82). Les staphylocoques à coagulase négative sont responsables de 30 à 45 % de ces infections sur matériel étranger (83).

L'endocardite sur valve prothétique est en augmentation. Actuellement elle concerne 20 à 30% de l'ensemble des endocardites, avec un taux d'infection

nosocomiale allant de 7 à 30 % selon les études (84). Les staphylocoques à coagulase négative sont ici aussi des germes prépondérants. Ils sont majoritaires dans les infections précoces de valve mécanique, survenant dans l'année post opératoire (84).

Les staphylocoques à coagulase négative sont également retrouvés dans les infections de prothèses vasculaires, de dispositifs d'assistance cardiaque, de stents coronaires, de systèmes de dérivation de liquide céphalo rachidien et de cathéters de dialyse péritonéale (7).

#### **D. Interaction entre *Staphylococcus epidermidis* et les thérapeutiques de réanimation**

*Staphylococcus epidermidis* représente donc le germe le plus fréquemment rencontré au cours des infections par cathéter veineux central en réanimation. Certains médicaments, en dehors des anti-infectieux, ont montré une activité antibiotique ou *a contrario* stimulante vis à vis des staphylocoques à coagulase négative.

Parmi les médicaments avec un rôle antibiotique présents en réanimation, on peut citer les neuroleptiques, les antihistaminiques et certains anesthésiques qui altèrent la perméabilité de la membrane bactérienne (85).

A l'inverse, certaines classes médicamenteuses ont montré un effet stimulant sur la croissance bactérienne et du biofilm, notamment les catécholamines. *In vitro* la noradrénaline stimulerait la croissance de bactéries Gram positives et Gram négatives (86). Plusieurs études corroborent ces résultats, et l'étendent à

l'adrénaline, la dobutamine, la dopamine et l'isuprénaline, avec un effet dose-dépendant (87)(88)(89).

De plus, la croissance bactérienne est dépendante du fer (90). Or les catécholamines possèdent une structure dihydroxybenzoyl, capable de former des complexes avec le fer ferrique. En présence de transferrine, le médicament retire le fer lié à la transferrine et le transmet à la bactérie, agissant ainsi comme un sidérophore (87).

# **Patients et Méthodes**

## I. Caractéristiques de l'étude

### A. Type d'étude

Il s'agit d'une étude cas témoins rétrospective, monocentrique, longitudinale, quantitative et analytique.

### B. Critères d'inclusion

Les patients « cas » retenus pour cette étude devaient présenter au moins deux hémocultures positives à staphylocoque epidermidis, en l'espace de 48 heures, entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2017 lors de leur hospitalisation dans deux services de réanimations strasbourgeois :

- Service de médecine intensive-réanimation du Nouvel Hôpital Civil
- Service de médecine intensive-réanimation de l'hôpital de Hautepierre.

Les patients devaient réunir les caractéristiques suivantes :

- Age supérieur ou égal à 18 ans
- Présence d'au moins deux hémocultures positives à staphylocoque epidermidis, de même souche, en moins de 48 heures d'intervalle.
- Prélèvements positifs durant l'hospitalisation en réanimation médicale
- Admis entre 2012 et 2017 inclus.

Les patients « témoins » retenus devaient présenter zéro ou une hémoculture positive à *Staphylococcus epidermidis* entre le 1er Janvier 2012 et le 31 décembre 2017 lors de leur hospitalisation dans les deux mêmes services de réanimation

médicale. Les contaminations (une seule hémoculture positive à *Staphylococcus epidermidis*) ont donc été acceptées dans le groupe « témoins ».

Les patients « témoins » étaient appariés au groupe « cas » selon :

- Le score de sévérité SOFA lors de l'admission (écart toléré : 1 point maximum)
- Les principales caractéristiques épidémiologiques :
  - o Âge (écart toléré : 5 ans maximum),
  - o Sexe.

### **C. Critères d'exclusions**

Étaient exclus du groupe « cas » les patients présentant au moins une des caractéristiques suivantes :

- Âge inférieur à 18 ans
- Hospitalisation en réanimation chirurgicale
- Co-infection par un autre micro-organisme, suspectée ou documentée, de façon concomitante aux deux prélèvements microbiologiques visés dans les critères d'inclusion ( $\pm$  48 heures).

Les patients du groupe « témoins » étaient exclus suivant les caractéristiques suivantes :

- Âge inférieur à 18 ans
- Hospitalisation en réanimation chirurgicale

- Nombre d'hémocultures positives à *Staphylococcus epidermidis* supérieure à une en l'espace de 48h
- Prélèvement microbiologique positif autre qu'une hémoculture positive unique à *Staphylococcus epidermidis*, et de façon concomitante (en l'espace de 48 heures).

#### **D. Lieu de l'étude**

Le recueil des données a concerné tous les patients hospitalisés dans les services de réanimation médicale du Nouvel Hôpital Civil et de l'hôpital de Hautepierre entre 2012 et 2017 inclus.

## **II. Déroutement de l'étude et mode de recueil des données**

Le recueil des données s'est étalé sur 3 ans entre janvier 2017 et janvier 2019.

La liste des patients présentant des hémocultures positives au cours de leur séjour en réanimation médicale entre les années 2012 et 2017 (groupe "témoins" et groupe "cas") a été recueillie grâce au plateau technique de microbiologie des hôpitaux universitaires de Strasbourg, via une requête dans le logiciel GLIMS.

Ont été tout d'abord analysés les patients du groupe "cas", ayant au moins deux hémocultures positives à staphylocoque epidermidis en 48 heures sur des sites de prélèvements différents. Pour chaque patient une vérification des critères d'inclusion a été effectuée en analysant les données cliniques, biologiques et

microbiologiques dans les logiciels ICCA, DxCare et Serveur de résultats. Lorsque deux hémocultures étaient positives, une vérification temporelle (48 heures d'intervalle) et spatiale (deux sites de prélèvement différents) était réalisée. Les patients présentant deux hémocultures positives issues du même site de prélèvement étaient exclus. Les patients présentant une co infection étaient également exclus. Ces données avaient été enregistrées de façon prospective dans le cadre du PMSI. Les données concernant le suivi des patients au cours de l'hospitalisation ont été recueillies via les mêmes logiciels.

Ont ensuite été traitées les données des patients ayant zéro ou une hémoculture positive. Les patients étaient appariés au groupe " témoins " selon leur score de gravité (SOFA, IGS II), la durée d'hospitalisation, l'âge et le sexe, afin d'obtenir des groupes comparables. Une fois les patients sélectionnés, une vérification des critères d'inclusion était effectuée en analysant les données des logiciels ICCA, DxCare et Serveurs de résultats. Les données cliniques, biologiques et microbiologiques étaient ensuite recueillies avec les mêmes programmes.

### **III. Données recueillies**

Ont été recueillis :

Les caractéristiques épidémiologiques des patients lors de l'admission en réanimation :

- Age
- Sexe
- Antécédents :
- Insuffisance cardiaque

- Insuffisance respiratoire chronique
- Insuffisance rénale chronique
- Cirrhose
- Cancer
- Immunosuppression
- Transplantation
- Diabète
- Obésité
- Portage de BLSE
- Diagnostic médical d'admission

Les caractéristiques épidémiologiques lors du séjour :

- Durée d'hospitalisation en réanimation
- Durée d'hospitalisation aux hôpitaux universitaires de Strasbourg
- Le délai entre l'admission et le premier prélèvement positif.

Les caractéristiques cliniques des patients durant les 48 premières heures d'hospitalisation :

- Scores de gravité : SOFA et IGS II
- Température maximale
- Pressions artérielle systolique et moyenne minimales
- Le score JAAM
- La présence d'un coma

Les caractéristiques cliniques des patients dans les 48 heures entourant le premier prélèvement positif à staphylocoque epidermidis :

- Scores de gravité : SOFA
- Température maximale
- Pressions artérielles systoliques et moyennes minimales
- La nécessité de majoration ou de réintroduction de noradrénaline
- La nécessité de ré intubation
- L'introduction d'antibiothérapie visant les Cocci Gram positifs.

Les caractéristiques cliniques de patients au cours du séjour :

- Insuffisance rénale aiguë
- Insuffisance hépatique aiguë
- Coagulation intra-vasculaire disséminée
- Insuffisance respiratoire aiguë (définie par un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 200 mmHg)
- Le développement d'une infection nosocomiale dans les suites

Les thérapeutiques mises en place au cours du séjour :

- Les traitements vasopresseur : noradrénaline, dobutamine, adrénaline
- La ventilation mécanique et sa durée
- L'épuration extra-rénale
- La mise en place d'une sédation
- Le conditionnement des patients : nombre de cathéters (en cathéter.jours ; par exemple : un cathéter en place durant 3 jours = 3 cathéter.jour), leur localisation), sondage urinaire, trachéotomie.

Les caractéristiques biologiques des patients dans les 48 premières heures d'hospitalisation :

- La mise en place d'une sédation
- Numération formule sanguine : hémoglobine, plaquette, formule leucocytaire, dont nombre de lymphocytes circulants
- Biochimie : créatininémie, CRP, PCT, lactatémie
- pH et bicarbonate.

Le taux de lymphocytes et de monocytes entre J3 et J5 de l'admission.

Les caractéristiques biologiques des patients dans les 48 heures entourant le premier prélèvement positif à *Staphylococcus epidermidis* :

- Formule leucocytaire et lymphocytes
- Biochimie : créatinémie, CRP, PCT, lactatémie

Les caractéristiques microbiologiques à l'admission si le patient était admis pour sepsis :

- Caractère communautaire ou nosocomial
- Type de germe
- Antibiothérapie utilisée
- Localisation du germe
- Germe associé et sa localisation

Les caractéristiques microbiologiques au moment des prélèvements à *Staphylocoque epidermidis*

- Caractère communautaire ou nosocomial
- Profil de résistance du germe à la méticilline, vancomycine et linézolide
- Germe associé et localisation.

Les données de suivi des patients

- Date des dernières nouvelles et durée de suivi
- Caractéristiques liées au décès le cas échéant : au cours du séjour, après le séjour, à 7 jours, 28 jours, 6 mois et 1 an

#### **IV. Statistiques**

Concernant les statistiques analytiques, les comparaisons de variables qualitatives ont été réalisées grâce au test du X<sup>2</sup>. La population étudiée ne suivant pas la loi normale, les comparaisons de variables qualitatives ont été réalisées grâce au test de Welch quand les effectifs étaient suffisants et par le test de Mann Withney quand les effectifs étaient réduits.

Une analyse multivariée par régression logistique a été effectuée pour éliminer des facteurs de confusion.

# Résultats

## I. Comparaison du groupe « cas » et du groupe « contrôle ».

### A. Constitution des groupes de patients

#### i. Taille de l'échantillon du groupe "cas"

Comme l'indique le diagramme de flux (Figure 12), 553 patients présentant au moins un prélèvement positif à Staphylocoque à coagulase négative ont été analysés sur d'une période allant de 2012 à 2017 dans les deux réanimations médicales (services de médecine-intensive-réanimation) strasbourgeoises. Parmi eux, 136 prélèvements ont été écartés car positifs à d'autres staphylocoques à coagulase négative que *Staphylococcus epidermidis*. Il restait 417 prélèvements positifs à *Staphylococcus epidermidis*. Après analyse des prélèvements microbiologiques de chaque patient, 72 répondaient aux critères de septicémie à *Staphylococcus epidermidis*. Dix patients ont été exclus car ils présentaient une co-infection par un autre micro-organisme. La population "cas " comporte au total 62 patients infectés à *Staphylococcus epidermidis* sans co-infections.

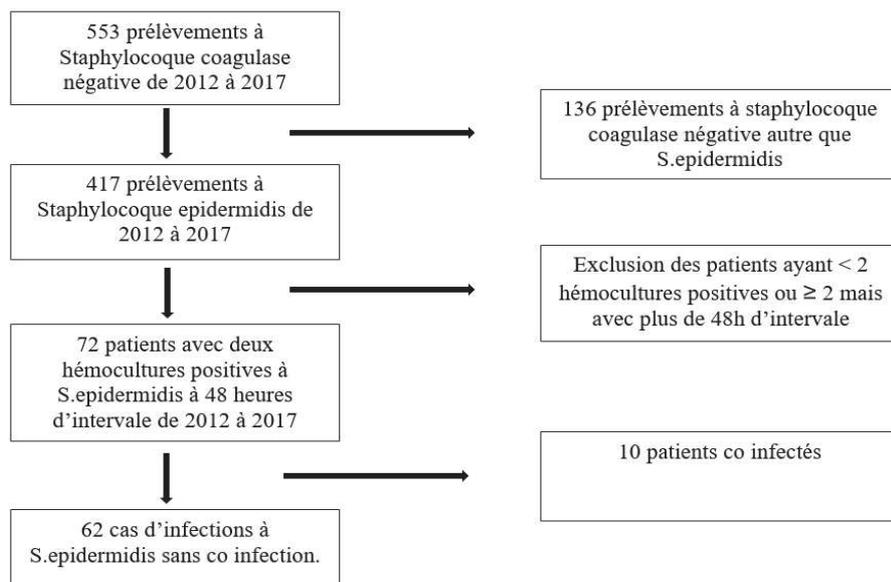


Figure 12 : diagramme de flux

## ii. Constitution du groupe « contrôle »

Conformément à la méthodologie choisie, un groupe « contrôle » de même effectif (62 patients) a été constitué, par appariement de chaque patient « cas » à un patient « contrôle ».

Le tableau 1 montre les caractéristiques du groupes « cas » et du groupe « contrôle », et confirme que les groupes étaient comparables sur l'âge, le sexe et le score de gravité SOFA à l'admission. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant les antécédents cardiaques, respiratoires, hépatiques, rénaux, ainsi que sur le diabète. Les patients du groupe « cas » étaient significativement plus immunodéprimés que dans le groupe « contrôle » ( $p < 0.001$ ). Les patients étaient aussi plus souvent atteints d'un cancer évolutif ( $p < 0.001$ ). Enfin il y avait significativement plus de patients transplantés d'organe dans le groupe « cas » que dans le groupe « contrôle » ( $p < 0.05$ ).

	Groupe "contrôle" (n = 62)	Groupe "cas" (n = 62)	p
Age	66.9 (±14.6)	65.2 (±12.1)	0.48
Sexe féminin	26 (42%)	26 (42%)	1
Score IGS II	61.4 (±19.6)	55.4 (±24.0)	0.13
Score SOFA	9.00 (±4.11)	9.32 (±4.78)	0.69
Obésité	21 (34%)	14 (23%)	0.16
Insuffisance cardiaque chronique	28 (45%)	28 (45%)	1
Insuffisance hépatique chronique	3 (4.8%)	8 (13%)	0.11
Insuffisance respiratoire chronique	20 (32%)	12 (19%)	0.1
Insuffisance rénale chronique	17 (27%)	13 (21%)	0.4
Diabète	25 (40%)	24 (39%)	0.85
Cancer évolutif	9 (15%)	26 (42%)	<b>&lt;0.001</b>
Transplantés	2 (3.2%)	10 (16%)	<b>0.015</b>
Immunosuppression	14 (23%)	34 (55%)	<b>&lt;0.001</b>

Tableau 1: caractéristiques générales. Résultats exprimés en effectif (%) ou en Moy±écart-type. Abréviations : SOFA : sepsis-related organ failure ; IGS : indice de gravité simplifié.

## B. Motifs d'admissions

Les Figure 13 et Figure 14 représentent la distribution des motifs d'admission dans les groupes « cas » et « contrôle ».

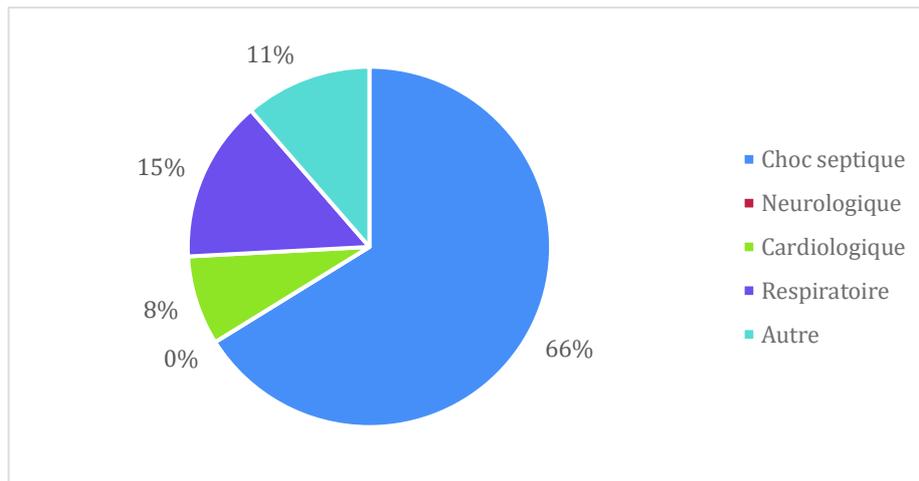


Figure 13: motifs d'admission groupe "cas"

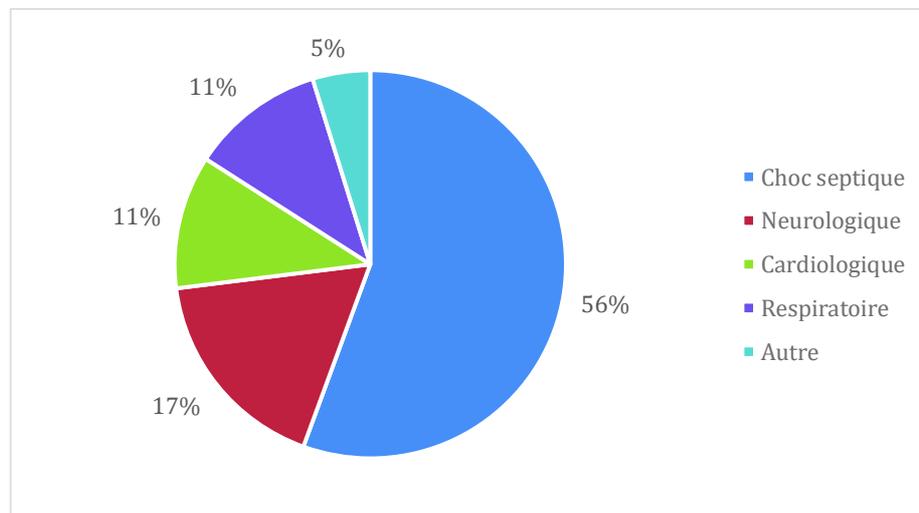


Figure 14 : motifs d'admission groupe "contrôle"

Le choc septique représentait le motif d'admission majoritaire dans les deux groupes. La proportion de patients admis pour choc septique n'était pas significativement différente dans les deux groupes. Les patients du groupe

« contrôle » étaient significativement plus souvent admis pour motifs neurologiques que ceux dans le groupe « cas » (17% *versus* 0 % ;  $p < 0.001$ ).

### C. Biologie d'admission

Le tableau 2 compare les résultats biologiques des groupes « cas » et « contrôle » à l'admission.

	Groupe "contrôle" (n = 62)	Groupe " cas " (n = 62)	p
Hémoglobine (g/dL)	9.24 ( $\pm 1.58$ )	8.70 ( $\pm 2.24$ )	0.12
Plaquettes G/L	173 ( $\pm 117$ )	128 ( $\pm 104$ )	<b>0.024</b>
Créatinine mol/L)	205 ( $\pm 191$ )	208 ( $\pm 169$ )	0.93
PCT	18.4 ( $\pm 41.6$ )	17.2 ( $\pm 37.5$ )	0.9
CRP	153 ( $\pm 130$ )	179 ( $\pm 124$ )	0.26
Lactate	5.63 ( $\pm 5.46$ )	4.94 ( $\pm 4.85$ )	0.46
Leucocytes/mm <sup>3</sup>	10429 ( $\pm 6409$ )	12300 ( $\pm 24917$ )	0.57
Lymphocytes/mm <sup>3</sup>	942 ( $\pm 852$ )	886 ( $\pm 1041$ )	0.77
Monocytes/mm <sup>3</sup>	631 ( $\pm 413$ )	789 ( $\pm 821$ )	0.24
pH	7.24 ( $\pm 0.147$ )	7.27 ( $\pm 0.130$ )	0.15
Bicarbonate	17.7 ( $\pm 6.58$ )	17.5 ( $\pm 5.14$ )	0.89

Tableau 2 : biologie d'admission. Résultats exprimés en effectif (%) ou Moy $\pm$ écart-type. Abréviations : PCT : procalcitonine ; CRP : protéine C réactive.

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour les éléments biologiques du syndrome inflammatoire à l'admission (CRP, PCT). Les patients des deux groupes étaient lymphopéniques (942 /mm<sup>3</sup> et 846 /mm<sup>3</sup>), sans différences significatives. Le nombre de plaquettes étaient significativement plus bas dans le groupe « cas » que dans le groupe « contrôle » (p<0.05).

Au risque de 5%, en ajustant sur CIVD, nous n'avons pas pu montrer de relation statistiquement significative dans l'analyse multivariée entre les groupes « cas » et « contrôle » et le nombre de plaquettes à l'admission.

	Odds-Ratio	p
Plaquettes (G/l)	0.969 [0.931; 1.01]	0.1
CIVD	1.37 [0.578; 3.22]	0.47

**Tableau 3: analyse multivariée entre les groupes "cas" et "contrôle". Résultats exprimés en odd ratio [interval de confiance à 95%]**

#### **D. Défaillances d'organe et traitement**

Le tableau 4 décrit les défaillances d'organe à l'admission, les défaillances hémodynamiques, ainsi que les traitements administrés dans les deux groupes.

	Groupe "contrôle" (n = 62)	Groupe "cas" (n = 62)	p
<b>Défaillances d'organes</b>			
PAM minimum (mmHg)	50.7 (±14.6)	50.1 (±14.9)	0.82
PAS minimum (mmHg)	73.3 (±18.7)	72.6 (±21.9)	0.85
T° maximum	38.1 (±1.20)	38.0 (±1.18)	0.92
CIVD	17 (27%)	26 (42%)	0.089
Coma	16 (26%)	13 (21%)	0.52
Insuffisance rénale aiguë	50 (81%)	53 (85%)	0.47
Insuffisance hépato cellulaire	24 (39%)	36 (58%)	<b>0.031</b>
Insuffisance respiratoire aiguë	39 (63%)	41 (66%)	0.71
<b>Traitements</b>			
Épuration extra rénale	26 (42%)	31 (50%)	0.37
Ventilation invasive	53 (85%)	44 (71%)	0.0502
Durée ventilation mécanique (j)	14.5 (±16.3)	23.3 (±43.2)	0.14
Adrénaline	14 (23%)	9 (15%)	0.25
Dobutamine	17 (27%)	18 (29%)	0.84
Noradrénaline	49 (79%)	56 (90%)	0.081

**Tableau 4 : défaillance d'organe et traitements. Résultats exprimés en effectif ( %) ou en Moy ±écart type. Abréviations : T°: température ; CIVD : coagulation intra-vasculaire disséminé ;PAM : pression artérielle moyenne ; PAS : pression artérielle systolique.**

Les signes généraux d'admission étaient similaires dans les deux groupes. Il y avait significativement plus de défaillance hépatique aiguë dans le groupe « cas » dans le groupe « contrôle » ( $p < 0.05$ ). Il y avait une différence, mais non significative, sur le recours à la ventilation mécanique entre les deux groupes avec plus de patients ventilés dans le groupe « contrôle » que dans le groupe « cas » (85% contre

71%,  $p = 0.0502$ ). La durée de ventilation mécanique était similaire entre les deux groupes.

Un nombre plus important de patients, mais non significatif, était traité par noradrénaline dans le groupe « cas » (90% contre 79%,  $p=0.081$ )

## E. Evolution

Le tableau 5 compare l'évolution des patients des groupes « cas » et « contrôle ».

	Groupe "contrôle" (n = 62)	Groupe "cas" (n = 62)	p
Durée séjour réa (j)	18.5 ( $\pm 18.5$ )	34.6 ( $\pm 67.9$ )	0.076
Durée suivi (j)	395 ( $\pm 535$ )	309 ( $\pm 488$ )	0.44
Décès J7	12 (19%)	14 (23%)	0.66
Décès J28	21 (36%)	22 (35%)	0.99
Décès 6 mois	28 (50%)	27 (50%)	1
Décès 1 an	31 (66%)	29 (55%)	0.25
Décès pendant le séjour	19 (31%)	21 (34%)	0.7

Tableau 5 : Evolution des patients. Résultats exprimés en Moy $\pm$ ecart-type. Abréviations : J : jours

## II. Comparaison du groupe « cas » et du sous-groupe « contamination ».

Au sein du groupe « contrôle », 30 patients ont présenté au cours de leur séjour une seule hémoculture positive à *Staphylococcus epidermidis*, répondant ainsi à la définition d'une contamination. Les caractéristiques des patients ont donc pu être comparées entre les cas (infections avérées à *S epidermidis*) et les contaminations.

### A. Motifs d'admission du groupe « contamination »

La Figure 15 montre la répartition des motifs d'admissions dans le groupe « contamination ».

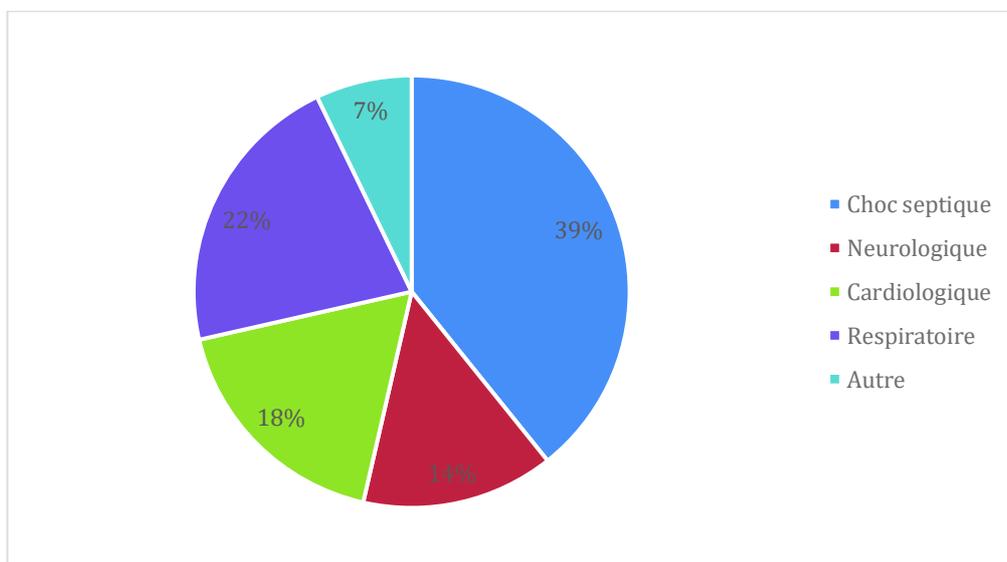


Figure 15: motifs d'admission groupe "contamination"

Les patients du groupe « cas » étaient admis plus fréquemment pour choc septique que ceux du sous-groupe « contamination » (66% contre 36%,  $p < 0.01$ ).

## B. Caractéristiques générales des groupes « cas » et « contamination »

Le tableau 6 reprend les caractéristiques principales du groupe « cas » et les compare à celles du sous-groupe « contamination ».

	Groupe «cas» (n = 62)	Groupe «contamination» (n = 30)	p
Age	65.2 (±12.1)	67.0 (±15.4)	0.32
Sexe Féminin	26 (42%)	9 (30%)	0.27
Score IGS II	55.4 (±24.0)	56.6 (±20.6)	0.89
Diabète	24 (39%)	13 (43%)	0.67
Obésité	14 (23%)	12 (40%)	0.082
Immunosuppression	34 (55%)	4 (13%)	<b>&lt;0.001</b>
Cancer évolutif	26 (42%)	4 (13%)	<b>&lt;0.01</b>
ATCD transplantation	10 (16%)	0 (0%)	<b>0.027</b>
ATCD cardio- vasculaires	28 (45%)	14 (47%)	0.89
ATCD Cirrhose	8 (13%)	1 (3.3%)	0.26
ATCD respiratoires	12 (19%)	7 (23%)	0.66

Tableau 6: caractéristiques générales des patients. Résultats exprimés en effectif (%) ou en Moy±cart-type. Abréviations : ATCD : antécédents.

Comme pour les résultats précédents, les patients du groupe « cas » étaient significativement plus immunodéprimés que dans le sous-groupe « contamination » ( $p < 0.001$ ). Ils étaient également plus souvent atteints d'un cancer évolutif ( $p < 0.01$ ). Le nombre de patients transplantés d'organe était plus important dans le groupe « cas » que dans le sous-groupe « contamination » ( $p < 0.05$ ).

### C. Biologie d'admission des groupes « cas » et « contamination ».

Le tableau 7 compare les principaux résultats biologiques à l'admission des patients du groupe « casé » et ceux du sous-groupe « contamination ».

	Groupe "cas" (n = 62)	Groupe "contamination" (n = 30)	p
Hémoglobine (g/dl)	8.70 (±2.24)	9.11 (±1.58)	0.26
Plaquettes (G/l)	128 (±104)	185 (±109)	<b>0.011</b>
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	12300 (±24917)	10268 (±6704)	0.6
Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	886 (±1041)	1238 (±1008)	<b>0.013</b>
Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	789 (±821)	600 (±363)	0.85
Polynucléaires neutrophiles (/mm <sup>3</sup> )	8523 (±6428)	10609 (±8490)	0.53
Créatininémie (µmol/mL)	208 (±169)	215 (±241)	0.54
Lactate	4.94 (±4.85)	5.38 (±5.98)	0.63
CRP (mg/l)	179 (±124)	143 (±131)	0.092
PCT	17.2 (±37.5)	5.43 (±7.48)	0.051
pH	7.27 (±0.130)	7.24 (±0.178)	0.59
Bicarbonate	17.5 (±5.14)	19.0 (±7.45)	0.14

Tableau 7 : Biologie d'admission. Résultats exprimés en Moy±écart-type. Abréviations : CRP : protéine C réactive ; PCT : procalcitonine.

Les patients du groupe « cas » étaient plus thrombopéniques que ceux du sous-groupe « contamination » ( $p < 0.05$ ). Le nombre de lymphocytes à l'admission était plus significativement plus bas dans le groupe « cas » que dans le groupe « contamination » ( $p < 0.05$ ).

Dans l'analyse multivariée, au risque de 5%, en ajustant sur CIVD, nous n'avons pas pu montrer de relation statistiquement significative entre le nombre de plaquette et les groupes « cas » et contamination ».

#### **D. Défaillances d'organes et traitements**

Le tableau 8 compare les défaillances d'organes à l'admission du groupe « cas » et du sous-groupe « contamination ».

	Groupe "cas" (n = 62)	Groupe "contamination" (n = 30)	p
<b>Défaillances d'organes</b>			
Score SOFA	9.32 (±4.78)	8.43 (±4.88)	0.43
PAM minimum (mmHg)	50.1 (±14.9)	56.3 (±12.4)	0.064
PAS minimum (mmHg)	72.6 (±21.9)	80.1 (±16.2)	0.09
T° max	38.0 (±1.18)	38.2 (±1.37)	0.75
CIVD	26 (42%)	7 (23%)	0.081
Coma	13 (21%)	7 (23%)	0.8
Insuffisance rénale aiguë	53 (85%)	23 (77%)	0.3
Insuffisance hépato cellulaire	36 (58%)	12 (40%)	0.1
Insuffisance respiratoire aiguë	41 (66%)	18 (60%)	0.57
<b>Traitements</b>			
Noradrénaline	56 (90%)	19 (63%)	<b>&lt;0.01</b>
Adrénaline	9 (15%)	7 (23%)	0.3
Dobutamine	18 (29%)	11 (37%)	0.46
Épuration extra rénale	31 (50%)	14 (47%)	0.76
Ventilation invasive	44 (71%)	25 (83%)	0.2
Durée de ventilation mécanique (j)	23.3 (±43.2)	15.4 (±16.6)	0.71
Sédations	38 (61%)	25 (83%)	<b>0.033</b>

**Tableau 8 : défaillances d'organes et traitements. Résultats exprimés en effectif (%) ou Moy±écart-type. Abréviations : PAS : pression artérielle systolique ; PAM pression artérielle moyenne**

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes concernant les défaillances d'organes. Il y avait plus de CIVD dans le groupe « cas » que dans le groupe « contamination » mais de manière non significative (42 % *versus* 23 %,  $p=0.081$ ).

Un traitement par noradrénaline était plus significativement plus utilisé dans le groupe « cas » que dans le sous-groupe « contamination ». Une sédation était plus fréquemment instaurée à l'admission chez les patients du sous-groupe « contamination » ( $p<0.05$ ).

### E. Evolution

Le tableau 9 décrit l'évolution des patients du groupe « cas » et du sous-groupe « contamination ».

	Groupe "cas" (n = 62)	Groupe "contamination" (n = 30)	p
Durée séjour réanimation	34.6 ( $\pm 67.9$ )	20.3 ( $\pm 19.9$ )	0.77
Durée suivit	309 ( $\pm 488$ )	441 ( $\pm 553$ )	0.49
Décès J7	14 (23%)	6 (20%)	0.78
Décès J28	22 (35%)	10 (36%)	0.98
Décès 6 mois	27 (50%)	15 (54%)	0.76
Décès 1 an	29 (55%)	15 (54%)	0.92
Décès pendant le séjour	21 (34%)	11 (37%)	0.79

Tableau 9 : évolution des patients. Résultats exprimés en effectif (%) ou Moy  $\pm$  écart-type. Abréviations : J : jours

Il n'y avait pas de différence significative sur la mortalité entre les deux groupes.

## F. Conditionnement des patients

Le tableau 10 compare le conditionnement des patients du groupe « cas » à ceux du groupe « contamination ».

	Groupe "cas" (n = 62)	Groupe "contamination" (n = 30)	p
Cathéter.jour	67.1 (±110)	39.6 (±42.2)	0.62
Dispositif invasif	60 (97%)	27 (90%)	0.33
VVC hors dialyse	61 (98%)	29 (97%)	0.55
Site fémoral	39 (63%)	13 (43%)	0.076
Site jugulaire	46 (74%)	25 (83%)	0.33
Site sous clavier	25 (40%)	12 (40%)	0.98
Cathéter dialyse	29 (47%)	15 (50%)	0.77
Sonde d'intubation	44 (71%)	25 (83%)	0.2
Trachéotomie	8 (13%)	3 (10%)	1
Sonde urinaire	61 (98%)	29 (97%)	0.55

**Tableau 10 : conditionnement des patients. Résultats exprimés en effectifs (%) ou Moy ± écart-type. Abréviations : VVC : voie veineuse centrale.**

Il y avait plus de cathéter central inséré dans la veine fémorale chez les patients du groupe « cas » que chez ceux du groupe « contamination » sans différence significative (63% contre 43%, p=0.076).

## G. Comparaison du groupe « cas » et du sous-groupe « contamination » au cours de l'épisode infectieux

### i. Etat clinique et modifications thérapeutiques

Le tableau 11 compare l'état clinique et les modifications apportées au traitement durant l'épisode infectieux à *Staphylococcus epidermidis*.

	Groupe "cas" (n = 62)	Groupe "contamination" (n = 30)	p
<b>Clinique</b>			
Score SOFA	9.35 (±5.22)	8.03 (±6.12)	0.28
PAM minimum	51.8 (±12.8)	55.7 (±14.6)	0.28
PAS minimum	76.6 (±20.1)	80.2 (±17.4)	0.44
T° max	38.1 (±1.07)	38.1 (±1.21)	0.74
<b>Modifications thérapeutiques</b>			
Réintubation	23 (37%)	10 (33%)	0.72
Modification antibiotique	50 (81%)	14 (47%)	<b>&lt;0.001</b>

**Tableau 11 : Etat clinique et modifications thérapeutiques. Résultats exprimés en effectifs (%) ou Moy ± écart-type. Abréviations : SOFA : sepsis-related organ failure ; PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne.**

L'antibiothérapie était plus fréquemment modifiée dans le groupe « cas » que dans le sous-groupe « contamination » ( $p < 0.001$ ).

La Figure 16 compare la reprise de la noradrénaline entre les deux groupes.

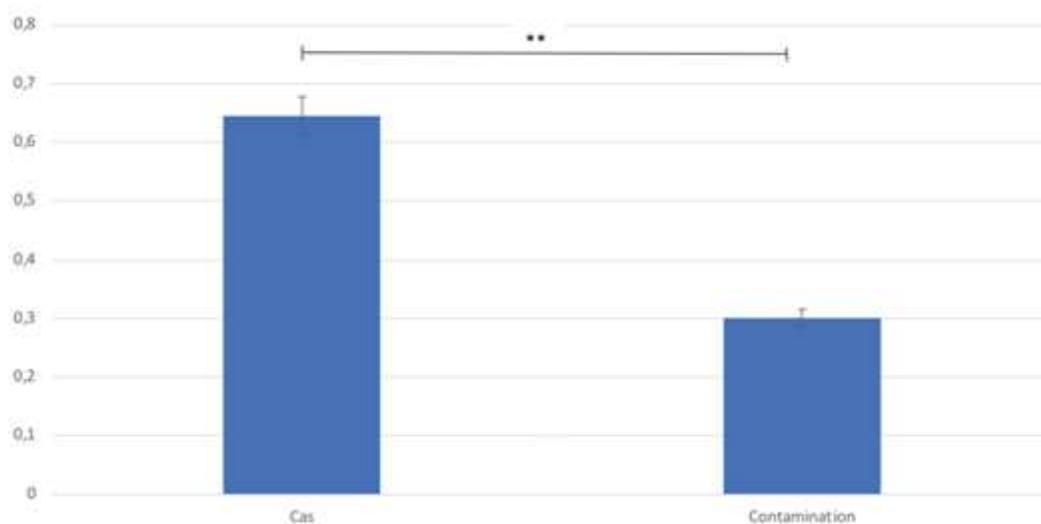


Figure 16 : reprise ou majoration de la noradrénaline. Résultats donnés en pourcentage

## ii. Biologie

Le tableau 12 compare les résultats biologiques au moment de l'épisode infectieux entre les deux groupes.

	Groupe "cas" (n = 62)	Groupe "contamination" (n = 30)	p
Créatinine ( $\mu\text{mol/L}$ )	166 ( $\pm 161$ )	199 ( $\pm 242$ )	0.67
CRP	129 ( $\pm 88.6$ )	107 ( $\pm 83.9$ )	0.31
PCT	7.94 ( $\pm 12.6$ )	5.09 ( $\pm 7.77$ )	0.15
Lactate	3.69 ( $\pm 4.07$ )	5.57 ( $\pm 6.71$ )	0.98
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> )	9713 ( $\pm 5848$ )	11686 ( $\pm 8586$ )	0.51
Lymphocytes (/mm <sup>3</sup> )	842 ( $\pm 642$ )	1376 ( $\pm 1059$ )	<b>0.013</b>
Monocytes (/mm <sup>3</sup> )	823 ( $\pm 646$ )	645 ( $\pm 462$ )	0.5
Polynucléaires neutrophiles (/mm <sup>3</sup> )	9619 ( $\pm 5483$ )	8687 ( $\pm 4970$ )	0.38

Tableau 12 : biologie pendant l'épisode infectieux. Résultats exprimés en effectifs (%) ou Moy  $\pm$  écart-type. Abréviations : CRP : protéine C réactive ; PCT : procalcitonine.

La Figure 17 reprend l'évolution du nombre de lymphocytes chez les patients du groupe « cas » et ceux du sous-groupe « contamination ».

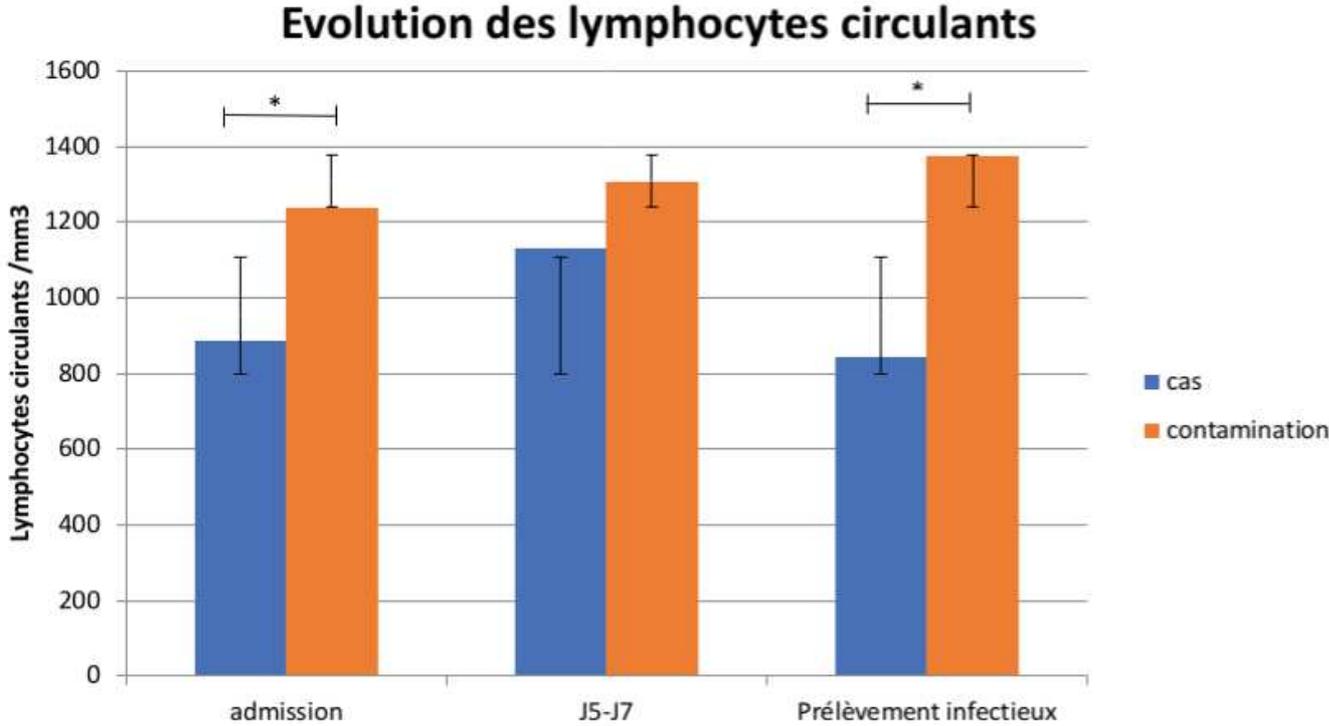


Figure 17 : Evolution du nombre de lymphocytes au cours de l'hospitalisation

## H. Analyse microbiologique

Le tableau 13 compare les données microbiologiques entre les deux groupes.

	Groupe "cas" (n = 62)	Groupe "contamination" (n = 30)	p
Durée admission-prélèvement	10.1 (±19.3)	7.13(±9.85)	0.53
Infection nosocomiale <sup>a</sup>	46 (74%)	24 (80%)	0.54
Infection nosocomiales suite	22 (36%)	13 (46%)	0.35
Linézolide Sensible	43 (70%)	27 (93%)	<b>0.016</b>
Méticilline sensible	9 (15%)	3 (10%)	0.74
Portage BLSE	20 (32%)	14 (47%)	0.18

Tableau 13 : Analyse microbiologique. Résultats exprimés en effectifs (%) ou Moy ± écart-type. Abréviations : BLSE : béta lactamase à spectre élargi. <sup>a</sup> infection nosocomiale à *S epidermidis*

Le nombre de *Staphylococcus epidermidis* résistant au Linézolide était significativement plus important dans le groupe « cas » que dans le sous-groupe « contamination » ( $p < 0.05$ ).

# Discussion

Dans cette étude rétrospective, 124 patients étaient répartis dans deux groupes de même effectif. Nos premiers résultats ont souligné le lien entre l'immunodépression et la survenue d'une infection à *S epidermidis* au cours du séjour en réanimation. En effet, parmi les 62 patients ayant développé une bactériémie vraie à *Staphylococcus epidermidis*, 55 % d'entre eux avaient des antécédents d'immunosuppression, incluant 16 % de patients transplantés d'organe et 42 % de patients porteur d'un cancer évolutif, ce qui représentait une proportion significativement plus élevée que dans le groupe « contrôle ». Cette différence significative était retrouvée lors de la comparaison des patients présentant une bactériémie à *Staphylococcus epidermidis* et ceux où le prélèvement positif correspondait à une contamination. Le taux d'incidence pour les patients transplantés d'organe solide est concordant avec celui retrouvé dans la littérature (91). Dans notre étude, les patients atteints de cancer incluaient les patients porteurs de cancers solides et les hémopathies malignes. Dans la littérature, le taux d'incidence de bactériémies à *Staphylococcus epidermidis* chez les patients atteints d'hémopathie maligne est de 38,5% (92). Celui des bactériémies à staphylocoques à coagulase négative chez les patients atteints de tumeurs solide se situe aux alentours de 15% (93).

Notre définition de l'immunosuppression regroupait les pathologies oncologiques évolutives, les traitements immunosuppresseurs, les patients transplantés d'organe et les patients immunodéprimés de manière native. L'antécédent de diabète n'était pas inclus dans la définition d'immunosuppression, ce qui ne semble pas avoir interféré avec les résultats, la proportion de patients diabétiques étant similaire dans les deux groupes.

Ce lien entre infection à *S. epidermidis* et immunodépression est cohérent avec la littérature connue sur le sujet. En effet, l'immunosuppression, l'antécédent de transplantation d'organe et la pathologie oncologique évolutive sont des facteurs de risques liés au développement d'une bactériémie à *Staphylococcus epidermidis* bien identifiés dans la littérature. Les articles de Fey *et al.* (94) et Rogers *et al.*(35) ont été parmi les premiers à faire état de cette relation. Becker *et al.* (2) rapportent les mêmes résultats. Parmi les différents types d'immunosuppression chez l'adulte, le traitement par chimiothérapie, le cancer et la transplantation d'organe ont été particulièrement mis en avant (12). L'étude de Horasan *et al.*(95) rapporte une relation entre la neutropénie chez le patient cancéreux et la bactériémie à *Staphylocoque epidermidis*. La relation avec la neutropénie n'est pas retrouvée dans notre étude car l'effectif des patients du groupe "cas" comporte des patients non cancéreux, et des patients atteints de cancer évolutif sans être dans une phase de neutropénie post-chimiothérapie, ce qui rend l'effectif des patients en neutropénie post-chimiothérapie trop faible pour objectiver cette relation dans notre étude.

Concernant les facteurs liés à cette immunodépression, la comparaison du groupe "cas" et du sous-groupe "contamination" a montré une cinétique différente concernant le taux de lymphocytes circulants. En effet, nous avons observé une différence significative du nombre de lymphocytes circulants à l'admission avec une moyenne de 886/mm<sup>3</sup> dans le groupe "cas" et de 1238/mm<sup>3</sup> dans le groupe "contamination", cette lymphopénie initiale pouvant être en lien avec la proportion plus élevée de chocs septiques parmi les motifs d'admission chez les patients du groupe « cas ». En effet le choc septique est lui-même pourvoyeur d'une lymphopénie (96). Cette différence tendait à s'atténuer entre le 5<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour et

n'était alors plus significative, avec une tendance à l'augmentation du taux de lymphocytes dans les deux groupes. Puis cette différence était à nouveau objectivée au moment du prélèvement positif à *Staphylococcus epidermidis*, avec une moyenne de 842/mm<sup>3</sup> dans le groupe "cas" (nouvelle baisse du taux de lymphocytes au moment de la bactériémie) et 1376 /mm<sup>3</sup> dans le groupe "contamination" (stabilisation du taux de lymphocytes au moment du prélèvement). Deux liens peuvent être évoqués concernant cette lymphopénie significative concomitante de l'infection à *S epidermidis* : *i.* la majoration de la lymphopénie peut avoir précédé et favorisé la survenue de l'infection à *S epidermidis*, ou *ii.* la lymphopénie est une conséquence du sepsis induit par *S epidermidis*. L'exploration de ces hypothèses est rendue difficile par le caractère rétrospectif de l'étude, et nécessiterait une étude prospective.

Dans l'analyse des groupes "cas" et "contrôle", il n'y a pas de différence significative dans le nombre de lymphocytes circulants à l'admission. Cependant les patients sont lymphopéniques. Ce résultat peut s'expliquer par la proportion importante de chocs septiques comme motif d'admission, ce dernier étant responsable une lymphopénie (96). Ce résultat est appuyé par l'analyse en sous-groupe où le nombre de lymphocyte circulant est significativement plus élevé dans le groupe "contamination" où l'on compte moins de choc septique.

Une des hypothèses de l'étude est que le développement d'une infection à *Staphylococcus epidermidis* puisse être favorisé par un état d'immunosuppression secondaire à l'affection aiguë à l'origine du séjour en réanimation. Cet état d'immunosuppression est parfois appelé à la phase précoce « *compensatory anti inflammatory response syndrome* »(43) ou « *persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrom* » si cet état d'immunosuppression se

prolonge (97). Le fait que les patients du groupe “cas” aient un taux de lymphocytes circulant significativement plus bas que ceux du sous-groupe “contamination” au moment de l’épisode infectieux appuie cette hypothèse.

Néanmoins cette différence peut aussi s’expliquer par le fait que les patients du groupe “cas” semblent développer un nouvel état de choc durant cet épisode infectieux (voir plus loin), qui pourrait à nouveau entraîner une lymphopénie. Le taux de lymphocytes circulant entre J5 et J7 ne diffère pas entre les deux groupes. Ce résultat irait plus à l’encontre du “*persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrom*”, qui est responsable d’une lymphopénie persistante.

Parmi les arguments en faveur de la lymphopénie induite par le sepsis à *S epidermidis*, on remarque que l’épisode infectieux à *S epidermidis* est concomitant d’une atteinte hémodynamique significative. En effet, lors de l’épisode infectieux à *Staphylococcus epidermidis*, il y avait une reprise ou une majoration de la noradrénaline significativement plus fréquente dans le groupe des patients avec une bactériémie à *Staphylococcus epidermidis* : 65 % dans le groupe « cas » vs. 30% dans le groupe « contamination ». La mise en évidence de cette atteinte hémodynamique concomitante de l’infection à *S epidermidis* est une donnée nouvelle, plaidant en faveur d’une virulence plus importante de certaines souches de *S epidermidis*. En effet, en dehors de quelques *case reports*, aucune série de fait mention, dans la littérature d’un état de choc septique induit par *S epidermidis*.

Cette atteinte hémodynamique doit cependant être nuancée. En effet, dans l’analyse en sous-groupe, il y avait significativement plus de patients admis pour choc septiques dans le groupe “cas” (66%) que dans le groupe “contamination” (37%). Par conséquent, un traitement par noradrénaline avait été utilisé plus

fréquemment dans le groupe "cas". Ainsi, le fait que les patients du groupe "contamination" aient été significativement moins admis pour choc septique peut constituer un facteur de confusion. De plus, cette atteinte hémodynamique au moment des prélèvements microbiologiques chez les patients du groupe « cas » ne s'accompagne pas d'une surmortalité significative, ce qui nuance également la gravité de l'infection à *S epidermidis*.

D'autre part, notre travail soulève la question d'un impact de l'administration de noradrénaline elle-même sur le développement d'une infection à *S epidermidis*. Deux articles font état d'une relation entre l'administration de noradrénaline et la croissance de *Staphylococcus epidermidis* (87,88). Notre étude, compte-tenu de son caractère rétrospectif, ne permet pas de conclure si la noradrénaline est un des facteurs à l'origine de l'infection à *Staphylococcus epidermidis*, ni d'en préciser les mécanismes. En effet, la précision des mécanismes nécessiterait l'analyse des facteurs de virulence, tels que l'analyse du profil toxinique, ou encore la recherche de *small colony variants*.

En effet, les données récentes sur les *small colony variants* (98), ainsi que l'interaction de *Staphylococcus epidermidis* avec le système immunitaire décrite par Foster *et al.* (99) laissent penser que seules certaines souches ciblées sont à l'origine d'une sévérité plus importante au sein des patients présentant une infection à *S epidermidis*.

De façon notable, le taux de mortalité dans notre étude dans le groupe "cas" était de 35% à J28 et 55% à 1 an. Dans l'étude de Wisplinghoff *et al.* (100) sur les infections liées aux cathéters aux Etats unis, le taux de mortalité intra-hospitalier était de 20% pour les infections à Staphylocoque coagulase négative. Dans l'étude de Blot *et al.*(101), le taux de mortalité attribuable aux infections liés aux cathéters à

staphylocoque coagulase négative en réanimation était de 26 %. Cette différence de mortalité pose donc la question de la pathogénicité induite par certaines souches. Cependant, cette différence peut aussi s'expliquer par le fait que nous avons inclus des patients ayant une bactériémie et non une infection liée aux cathéters sans bactériémie, contrairement à la plupart des autres études sur le sujet. De plus, notre taux de mortalité reste élevé par rapport à d'autres études menées en réanimation (102), ce qui peut être en lien avec les comorbidités préexistantes dans le groupe « cas ». Les 42% de patients atteints de pathologies néoplasiques évolutives constituent un argument dans ce sens.

Le nombre de plaquettes à l'admission ne différait pas entre les groupes après analyse multivariée et prise en compte de la présence d'une coagulation intravasculaire disséminée. Il y avait néanmoins une différence dans l'analyse des groupes et dans l'analyse en sous-groupe concernant la fréquence d'une CIVD avec un taux plus élevé mais non significatif dans le groupe "cas" (42%), avec  $p=0.08$  dans les deux analyses. La CIVD a été décrite dans les "*toxic shock syndrom*" due à *Staphylococcus aureus* (108) mais pas à *Staphylococcus epidermidis*. Cette non-significativité peut être secondaire à un manque de puissance de l'étude, et la recherche de toxines ou de super antigènes pourrait être intéressante dans les cas de CIVD chez les patients atteints de bactériémies à *Staphylococcus epidermidis*.

Le nombre d'insuffisance hépato cellulaire aiguë était plus important dans le groupe "cas" que dans le groupe "contrôle" ( $p<0.05$ ). Il n'y a, à notre connaissance, pas de littérature décrivant une proportion plus élevée d'insuffisance hépatique aiguë chez les patients infectés à *Staphylococcus epidermidis*. Les connaissances actuelles font état de deux pathologies différentes à savoir : "acute liver failure" (109)

et “acute on chronic liver failure” (110), avec de multiples définitions. Ce résultat pourrait être la conséquence d’un biais de sélection des patients dans nos critères de définition d’insuffisance hépatique aiguë. De plus nous n’avons pas inclus l’antécédent de transplantation hépatique comme antécédent de maladie hépatique chronique, ce dernier étant non différent entre les deux groupes. Une séparation des deux entités d’insuffisance hépatique reposant sur des critères plus complets permettrait une meilleure interprétation des résultats.

Concernant les forces de cette étude, des critères d’inclusions stricts ont été retenus, afin de sélectionner une population homogène et de permettre certaines comparaisons. La bactériémie “vraie” a été définie selon les critères décrits par Bates *et al.* (103) et Herwaldt *et al.* (104), qui sont devenus la référence. Alors que les prélèvements positifs à *S epidermidis* sont en majorité considérés comme des contaminations (*cf.* notre graphique de flux), les patients inclus dans le groupe “cas” correspondaient donc à des cas d’infection considérés comme certains, pour lesquels le praticien doit se questionner quant à une modification thérapeutique. Le fait qu’un changement d’antibiotique soit significativement plus fréquent dans notre groupe “cas” en est l’illustration.

Toujours dans un souci d’homogénéité, notre étude s’est focalisée sur *Staphylococcus epidermidis*, en excluant les autres staphylocoques à coagulase négative. Le but de ce choix était de répondre à la fois précisément aux questions impliquant cette espèce. En effet, cette espèce est la plus fréquemment rencontrée (74), et est donc responsable d’une majoration importante du coût des soins (75)

Le choix d'étudier les bactériémies et non les infections localisées liées aux cathéters à *Staphylococcus epidermidis* ou aux autres infections sur matériel étranger a permis d'étudier les conséquences systémiques de l'infection, ce qui a pu contribuer à la mise en évidence d'une atteinte hémodynamique significative concomitante de l'infection à *S epidermidis*.

Le recueil de données sur 5 ans a permis de rassembler des informations récentes, et donc applicable aux données actuelles de la littérature et des pratiques. Plus de 500 dossiers ont été considérés, permettant l'analyse d'un phénomène dont la fréquence est relativement faible, 62 cas d'infection avec bactériémie ayant été retenus finalement.

De plus, une importance particulière a été donnée à la constitution d'un groupe « contrôle » comparable, *via* un appariement sur l'âge, le sexe et le score de gravité. L'efficacité de cet appariement a pu être vérifiée par l'absence de différence entre les groupes sur les variables utilisées pour l'appariement, ainsi que sur les comorbidités, en dehors des facteurs liés à l'immunodépression. De plus, les valeurs de ces variables étaient en faveur d'un échantillon représentatif de la population en réanimation (105).

La comparaison statistique avec le sous-groupe "contamination", bien que discutable sur le plan méthodologique (*cf. infra*), a permis d'étudier une situation clinique que le réanimateur rencontre très fréquemment : faire la différence entre une contamination, très fréquente, et une infection avérée à *S epidermidis*. La conduite à tenir face à un résultat positif d'hémoculture à *Staphylococcus epidermidis* n'est pas codifiée. Ce travail a permis de mettre en évidence des caractéristiques cliniques et biologiques reliées à une bactériémie vraie à cette espèce. Les résultats de cette étude invitent donc à considérer avec attention la possibilité d'une infection avérée à

*S epidermidis* chez les patients présentant une immunodépression préalable, une lymphopénie persistante ou récidivante au moment du prélèvement positif, ou une instabilité hémodynamique au moment du prélèvement positif.

Toutefois, ces résultats doivent être mis en balance avec les limites de l'étude, en particulier du fait de son caractère rétrospectif. Comme évoqué préalablement, le caractère rétrospectif ne permet pas de répondre à la question inhérente à la nature précise du lien existant entre l'infection à *S epidermidis* d'une part, et à l'existence d'une lymphopénie ou du traitement par noradrénaline d'autre part. En effet, ces deux éléments peuvent être cause ou conséquence de l'infection à *S epidermidis*. Le caractère rétrospectif de l'étude ne permet d'ailleurs pas d'analyses génétiques et moléculaires, les souches de *S epidermidis* n'étant pas conservées au-delà de 6 à 12 mois, alors que ce type d'analyses aurait permis la recherche de facteurs de virulences et de *small colony variants*.

De plus, si le recueil des données à caractères épidémiologiques fût facile, un nombre conséquent de données biologiques étaient manquantes, notamment les détails de la numération formule sanguine au moment précis du prélèvement chez certains patients, et donc le compte des lymphocytes circulants.

Le caractère monocentrique de l'étude (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg uniquement) peut quant à lui constituer un biais de sélection. En plus des données épidémiologiques, qui peuvent avoir été influencées par le choix du centre, les habitudes de prise en charge inhérentes à chaque centre ont pu avoir un impact sur les modifications thérapeutiques. Il est donc important de noter que ce travail constitue avant tout une première approche, ciblée dans cette phase sur les services de médecine intensive-réanimation. Ce travail, à ce stade, ne prétend aucunement

généraliser les résultats à l'ensemble des patients de réanimation. Son but principal est donc de cibler les questions qui seront posées dans un travail ultérieur, qui pourrait être étendu à d'autres services. Le recueil des patients ayant été fait uniquement sur dans des service de médecine intensive-réanimation, cela induit une sélection d'une population de patients présentant essentiellement des pathologies médicales, ce qui exclut les patients en phase postopératoire de chirurgie cardiaque et/ou porteurs d'assistance cardiaques, les patients porteurs de dérivation ventriculaires externes, ou porteurs de prothèses vasculaires ou orthopédiques, ces patients étant pris en charge par les réanimations dites "chirurgicales". Les bactériémies à *Staphylococcus epidermidis* ayant pour points de départ ces dispositifs n'ont donc pas été incluses, ce qui mériterait un travail à part entière.

Malgré l'analyse de plus de 500 dossiers dans le seul groupe « cas », le caractère monocentrique reste une des raisons d'un manque de puissance de notre étude, le nombre de patients inclus était relativement faible (62 dans le groupe "cas").

Par ailleurs, la constitution du groupe "contrôle" est critiquable sur le plan méthodologique. En effet, l'appariement, bien qu'il ait été réalisé conformément à la méthodologie choisie, ne permet pas de garantir que les populations « cas » et « contrôle » soient comparables pour les variables autres que le sexe, l'âge, et la gravité à l'admission. Toutefois, en faveur du caractère représentatif de notre population d'étude, on rappelle que les critères d'âge, de sexe et de score de gravités étaient néanmoins en accords avec les moyennes des autres réanimations "médicales"(106) (107).

Par ailleurs, la comparaison du groupe "cas" et du sous-groupe "contamination" est discutable. Tout d'abord, le choix de l'évènement « contamination » est critiquable. En effet, l'évènement « contamination » est

souvent considéré comme anodin d'un point de vue clinique, et la constitution d'un sous-groupe sur la base de cet évènement serait peu pertinente isolément. Toutefois, cet évènement permet de déterminer un temps « t » dans une partie du groupe « contrôle », offrant la possibilité de comparer les caractéristiques des patients à ce temps « t ».

Le choix d'étudier ce sous-groupe a également des limites statistiques. En effet le groupe "cas" comporte 62 patients et le sous-groupe "contamination" en comprend 30. Les groupes ne sont pas comparables sur les motifs d'admissions avec un nombre de choc septique plus importants dans le groupe "cas", pouvant induire un biais de confusion, notamment sur l'utilisation de la noradrénaline et le nombre de lymphocytes circulants car le choc septique est lui-même à l'origine d'une lymphopénie (96).

Cette étude laisse place à plusieurs pistes de réflexion et ouvre plusieurs perspectives. Tout d'abord, afin de préciser les facteurs de risques liés à une infection à *Staphylococcus epidermidis*, il est indispensable de réaliser une étude prospective sur cette thématique.

Cette étude prospective permettrait de préciser les mécanismes de l'immunosuppression favorisant la survenue d'une infection à *S epidermidis*. La question de l'immunosuppression acquise en réanimation est un domaine en évolution. L'immunophénotypage lymphocytaire permettrait d'établir un profil lymphocytaire de ces patients au moment de l'infection à *S epidermidis*. De même il serait intéressant de rechercher les différents témoins de cette immunosuppression, comme les dosages plasmatiques d'IL-10, ou l'expression par les monocytes des

récepteurs HLA-DR, fortement corrélée à la survenue des infections secondaires en réanimation (111).

De plus, notre étude suggère un lien entre la noradrénaline l'admission et la survenue secondaire d'une infection à *Staphylococcus epidermidis*. Le mécanisme sous-jacent évoqué dans la littérature serait un transfert du fer de la transferrine vers la bactérie, favorisant ainsi la croissance bactérienne. L'étude du bilan martial au moment de l'infection serait un indice supplémentaire pour étudier cette théorie.

Enfin, et parallèlement à l'étude des facteurs liés à l'hôte, une étude prospective permettrait l'analyse des souches de *Staphylococcus epidermidis*, afin d'établir le profil génétique, et de rechercher les facteurs de virulence chez les patients infectés. Cette étude viendrait étayer les résultats publiés par Argemi *et al.* (112) sur la pathogénomique, c'est-à-dire la recherche des facteurs de virulence de bactéries en étudiant leur génome. La présence de ces facteurs chez *Staphylococcus epidermidis* est un sujet d'étude innovant, qui permettrait également de rechercher une corrélation éventuelle entre la présence de facteurs de virulence et le profil hémodynamique. De façon notable, Nanoukon *et al.* (31) rapportent avoir isolé une entérotoxine C, similaire à celle produite par *Staphylococcus aureus* dans deux souches de *Staphylococcus epidermidis* responsables de choc septique.

Pour augmenter l'intérêt de l'étude, l'inclusion de patients de réanimation chirurgicale semble indispensable. Les infections de prothèse orthopédiques, vasculaire, de valves cardiaques, d'assistances cardiaques, ou de dérivation de LCR représentent un nombre de cas important, avec des répercussions lourdes médicalement et économiquement.

Enfin, il conviendrait d'étendre l'étude à plusieurs centres pour permettre d'augmenter la puissance de l'étude, ainsi que d'augmenter la validité des résultats.

Une étude prospective permettrait ainsi de rechercher les facteurs de risques de survenue d'une infection à *S epidermidis*, associés à l'hôte et associés au germe, ce qui ouvrirait des perspectives de recherche clinique concernant les traitements à visée antibactérienne et les traitements immunomodulateurs chez les patients de réanimation.

# Conclusion

L'infection à *Staphylococcus epidermidis* est le plus souvent associée aux soins, et entraîne à la fois une morbidité plus importante chez les patients touchés, ainsi qu'une majoration significative du coût des soins. En effet, cette infection est le plus fréquemment rencontrée au cours des infections liées à l'insertion de matériel étranger, majoritairement aux cathéters veineux centraux, mais peut également être rencontrée dans le cadre des infections du site opératoire, précoces ou tardives. Ces infections sont le plus souvent nosocomiales. La bactériémie à *Staphylococcus epidermidis* se rencontre principalement chez les patients immunodéprimés et les mécanismes d'interaction entre la bactérie et le système immunitaire restent mal connus.

Ce travail rétrospectif avait pour but d'étudier les caractéristiques des patients ayant développé une bactériémie à *Staphylococcus epidermidis* en réanimation médicale, puis de les comparer à des patients témoins, non infectés.

La relation entre le déficit immunitaire et la bactériémie à *Staphylococcus epidermidis* a été objectivée dans notre travail. En effet, le groupe des patients infectés à *Staphylococcus epidermidis* comportait significativement plus de patients immunodéprimés, en particulier transplantés d'organe, ou atteints d'une pathologie néoplasique évolutive.

Parmi les mécanismes de l'immunodépression impliqués dans la survenue d'une bactériémie à *Staphylococcus epidermidis*, les patients infectés présentaient une lymphopénie significativement plus marquée, souvent dans le cadre d'une lymphopénie induite par un précédent sepsis. La lymphopénie au cours de l'infection à *Staphylococcus epidermidis* est un des résultats importants de notre étude. L'inclusion d'un plus grand nombre de patients dans une étude prospective permettrait de confirmer cette donnée et de l'approfondir, notamment en étudiant les

sous-types lymphocytaires impliqués, et en s'intéressant aux autres marqueurs d'immunosuppression.

Enfin, la présence d'une bactériémie à *Staphylococcus epidermidis* est fréquemment associée à une initiation, une reprise ou une augmentation de la noradrénaline, et ce de façon concomitante, sans autre infection active associée. Cette donnée constitue l'une des nouveautés de ce travail, car l'infection à *Staphylococcus epidermidis* est habituellement considérée comme peu virulente, et assez peu décrite comme associée à des états de choc septique. La compréhension des mécanismes par lesquels certaines souches seraient davantage pourvoyeuses de défaillances hémodynamiques fait partie des perspectives découlant de ce travail. Ainsi, nous avons pour projet d'étudier, dans la cadre d'une étude prospective, les facteurs de virulence présentés par les différentes souches de *Staphylococcus epidermidis*, en particulier l'expression de certaines toxines.

La relation entre noradrénaline et *Staphylococcus epidermidis* avait jusque-là été évoquée dans le sens d'un rôle facilitant de la noradrénaline sur la croissance bactérienne, et immunosuppresseur. Une étude prospective permettrait également de préciser les mécanismes par lesquels la noradrénaline favorise ou non la survenue de ce type d'infection.

Dans cette même optique, une étude prospective permettrait de cibler les facteurs sur lesquels une intervention à visée immunomodulatrice pourrait être proposée, permettant ainsi une ouverture sur des perspectives de recherche clinique, en vue de diminuer la morbidité et le coût des soins au cours du séjour en réanimation.

Ainsi, ce travail ouvre des perspectives significatives en matière de recherche,  
tant expérimentale que clinique.

Professeur F. MEZIANI  
Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASSBOURG  
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 : 1000246592 0

A Strasbourg, le 4 septembre 2020

Pr Ferhat MEZIANI

Président du jury



VU et approuvé  
Strasbourg, le 10 SEP. 2020  
Administrateur provisoire de la Faculté de  
Médecine, Maïeutique et Science de la Santé  
Professeur Jean SIBILIA



# Références

1. Ogston A. Micrococcus Poisoning. *J Anat Physiol.* oct 1882;17(Pt 1):24-58.
2. Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* oct 2014;27(4):870-926.
3. Fairbrother RW. Coagulase production as a criterion for the classification of the staphylococci. *J Pathol Bacteriol.* 1940;50(1):83-8.
4. Tam K, Torres VJ. Staphylococcus aureus Secreted Toxins & Extracellular Enzymes. *Microbiol Spectr.* mars 2019
5. Euzéby JP. List of Bacterial Names with Standing in Nomenclature: a folder available on the Internet. *Int J Syst Bacteriol.* avr 1997;47(2):590-2.
6. Lamers RP, Muthukrishnan G, Castoe TA, Tafur S, Cole AM, Parkinson CL. Phylogenetic relationships among Staphylococcus species and refinement of cluster groups based on multilocus data. *BMC Evol Biol.* 6 sept 2012;12(1):171.
7. David MD, Elliott T. Coagulase-negative staphylococci. *Br J Hosp Med Lond Engl* 2005. août 2015;76(8):C126-128.
8. Kloos WE, Zimmerman RJ, Smith RF. Preliminary studies on the characterization and distribution of Staphylococcus and Micrococcus species on animal skin. *Appl Environ Microbiol.* janv 1976;31(1):53-9.
9. Otto M. Staphylococcus epidermidis--the « accidental » pathogen. *Nat Rev Microbiol.* août 2009;7(8):555-67.
10. Zhang Y-Q, Ren S-X, Li H-L, Wang Y-X, Fu G, Yang J, et al. Genome-based analysis of virulence genes in a non-biofilm-forming Staphylococcus epidermidis strain (ATCC 12228). *Mol Microbiol.* sept 2003;49(6):1577-93.
11. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis.* nov 2002;2(11):677-85.
12. von Eiff C, Peters G, Heilmann C. Pathogenesis of infections due to coagulase-negative staphylococci. *Lancet Infect Dis.* nov 2002;2(11):677-85.

13. Heilmann C, Hussain M, Peters G, Götz F. Evidence for autolysin-mediated primary attachment of *Staphylococcus epidermidis* to a polystyrene surface. *Mol Microbiol.* juin 1997;24(5):1013-24.
14. Cucarella C, Solano C, Valle J, Amorena B, Lasa I, Penadés JR. Bap, a *Staphylococcus aureus* surface protein involved in biofilm formation. *J Bacteriol.* mai 2001;183(9):2888-96.
15. Tormo MÁ, Knecht E, Götz F, Lasa I, Penadés JR. Bap-dependent biofilm formation by pathogenic species of *Staphylococcus*: evidence of horizontal gene transfer? *Microbiol Read Engl.* juill 2005;151(Pt 7):2465-75.
16. Sadovskaya I, Vinogradov E, Li J, Jabbouri S. Structural elucidation of the extracellular and cell-wall teichoic acids of *Staphylococcus epidermidis* RP62A, a reference biofilm-positive strain. *Carbohydr Res.* 1 juin 2004;339(8):1467-73.
17. Gross M, Cramton SE, Götz F, Peschel A. Key role of teichoic acid net charge in *Staphylococcus aureus* colonization of artificial surfaces. *Infect Immun.* mai 2001;69(5):3423-6.
18. Hell W, Meyer HG, Gatermann SG. Cloning of *aas*, a gene encoding a *Staphylococcus saprophyticus* surface protein with adhesive and autolytic properties. *Mol Microbiol.* août 1998;29(3):871-81.
19. Allignet J, England P, Old I, El Solh N. Several regions of the repeat domain of the *Staphylococcus caprae* autolysin, *AtlC*, are involved in fibronectin binding. *FEMS Microbiol Lett.* 6 août 2002;213(2):193-7.
20. Foster TJ, Geoghegan JA, Ganesh VK, Höök M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Microbiol.* janv 2014;12(1):49-62.
21. Pei L, Flock JI. Lack of *fbe*, the gene for a fibrinogen-binding protein from *Staphylococcus epidermidis*, reduces its adherence to fibrinogen coated surfaces. *Microb Pathog.* oct 2001;31(4):185-93.

22. Trivedi S, Uhlemann A-C, Herman-Bausier P, Sullivan SB, Sowash MG, Flores EY, et al. The Surface Protein SdrF Mediates *Staphylococcus epidermidis* Adherence to Keratin. *J Infect Dis.* 15 2017;215(12):1846-54.
23. Arrecubieta C, Toba FA, von Bayern M, Akashi H, Deng MC, Naka Y, et al. SdrF, a *Staphylococcus epidermidis* surface protein, contributes to the initiation of ventricular assist device driveline-related infections. *PLoS Pathog.* mai 2009;5(5):e1000411.
24. Heilmann C, Schweitzer O, Gerke C, Vanittanakom N, Mack D, Götz F. Molecular basis of intercellular adhesion in the biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Mol Microbiol.* juin 1996;20(5):1083-91.
25. Rohde H, Burdelski C, Bartscht K, Hussain M, Buck F, Horstkotte MA, et al. Induction of *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation via proteolytic processing of the accumulation-associated protein by staphylococcal and host proteases. *Mol Microbiol.* mars 2005;55(6):1883-95.
26. Wang R, Khan BA, Cheung GYC, Bach T-HL, Jameson-Lee M, Kong K-F, et al. *Staphylococcus epidermidis* surfactant peptides promote biofilm maturation and dissemination of biofilm-associated infection in mice. *J Clin Invest.* janv 2011;121(1):238-48.
27. Kahler RC, Boyce JM, Bergdoll MS, Lockwood WR, Taylor MR. Toxic shock syndrome associated with TSST-1 producing coagulase-negative staphylococci. *Am J Med Sci.* nov 1986;292(5):310-2.
28. Kreiswirth BN, Schlievert PM, Novick RP. Evaluation of coagulase-negative staphylococci for ability to produce toxic shock syndrome toxin 1. *J Clin Microbiol.* oct 1987;25(10):2028-9.
29. Queck SY, Khan BA, Wang R, Bach T-HL, Kretschmer D, Chen L, et al. Mobile genetic element-encoded cytolysin connects virulence to methicillin resistance in MRSA. *PLoS Pathog.* juill 2009;5(7):e1000533.
30. Scheifele DW, Bjornson GL, Dyer RA, Dimmick JE. Delta-like toxin produced by coagulase-negative staphylococci is associated with neonatal necrotizing enterocolitis. *Infect Immun.* sept 1987;55(9):2268-73.

31. Nanoukon C, Argemi X, Sogbo F, Orekan J, Keller D, Affolabi D, et al. Pathogenic features of clinically significant coagulase-negative staphylococci in hospital and community infections in Benin. *Int J Med Microbiol IJMM*. janv 2017;307(1):75-82.
32. Méric G, Miragaia M, de Been M, Yahara K, Pascoe B, Mageiros L, et al. Ecological Overlap and Horizontal Gene Transfer in *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. *Genome Biol Evol*. 16 avr 2015;7(5):1313-28.
33. Hiramatsu K, Cui L, Kuroda M, Ito T. The emergence and evolution of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Trends Microbiol*. oct 2001;9(10):486-93.
34. Diekema DJ, Pfaller MA, Schmitz FJ, Smayevsky J, Bell J, Jones RN, et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 mai 2001;32 Suppl 2:S114-132.
35. Rogers KL, Fey PD, Rupp ME. Coagulase-negative staphylococcal infections. *Infect Dis Clin North Am*. mars 2009;23(1):73-98.
36. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent J-L. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care*. 2009;13(1):R15.
37. Finn OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med*. 19 juin 2008;358(25):2704-15.
38. Zou W. Regulatory T cells, tumour immunity and immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. avr 2006;6(4):295-307.
39. Young MR, Newby M, Wepsic HT. Hematopoiesis and suppressor bone marrow cells in mice bearing large metastatic Lewis lung carcinoma tumors. *Cancer Res*. 1 janv 1987;47(1):100-5.
40. Groth C, Hu X, Weber R, Fleming V, Altevogt P, Utikal J, et al. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression. *Br J Cancer*. 2019;120(1):16-25.
41. Flowers CR, Seidenfeld J, Bow EJ, Karten C, Gleason C, Hawley DK, et al. Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults

- treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 févr 2013;31(6):794-810.
42. Holt CD. Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiol Clin*. sept 2017;35(3):365-80.
  43. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med*. déc 2008;29(4):617-25, viii.
  44. Vanzant EL, Lopez CM, Ozrazgat-Baslanti T, Ungaro R, Davis R, Cuenca AG, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. janv 2014;76(1):21-9; discussion 29-30.
  45. Mira JC, Brakenridge SC, Moldawer LL, Moore FA. Persistent Inflammation, Immunosuppression and Catabolism Syndrome. *Crit Care Clin*. avr 2017;33(2):245-58.
  46. Manz MG, Boettcher S. Emergency granulopoiesis. *Nat Rev Immunol*. mai 2014;14(5):302-14.
  47. Cuenca AG, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM, Moreno C, Scumpia PO, Laface DM, et al. A paradoxical role for myeloid-derived suppressor cells in sepsis and trauma. *Mol Med Camb Mass*. avr 2011;17(3-4):281-92.
  48. Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol*. mars 2009;9(3):162-74.
  49. Bronte V, Zanovello P. Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nat Rev Immunol*. août 2005;5(8):641-54.
  50. Mathias B, Delmas AL, Ozrazgat-Baslanti T, Vanzant EL, Szpila BE, Mohr AM, et al. Human Myeloid-derived Suppressor Cells are Associated With Chronic Immune Suppression After Severe Sepsis/Septic Shock. *Ann Surg*. 2017;265(4):827-34.
  51. Stortz JA, Murphy TJ, Raymond SL, Mira JC, Ungaro R, Dirain ML, et al. Evidence for Persistent Immune Suppression in Patients Who Develop Chronic Critical Illness After Sepsis. *Shock Augusta Ga*. 2018;49(3):249-58.

52. Stortz JA, Mira JC, Raymond SL, Loftus TJ, Ozrazgat-Baslanti T, Wang Z, et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018;84(2):342-9.
53. Venet F, Monneret G. Advances in the understanding and treatment of sepsis-induced immunosuppression. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(2):121-37.
54. Landelle C, Lepape A, Voirin N, Tognet E, Venet F, Bohé J, et al. Low monocyte human leukocyte antigen-DR is independently associated with nosocomial infections after septic shock. *Intensive Care Med.* nov 2010;36(11):1859-66.
55. Chéron A, Monneret G, Landelle C, Floccard B, Allaouchiche B. [Low monocytic HLA-DR expression and risk of secondary infection]. *Ann Fr Anesth Reanim.* mai 2010;29(5):368-76.
56. Manjuck J, Saha DC, Astiz M, Eales LJ, Rackow EC. Decreased response to recall antigens is associated with depressed costimulatory receptor expression in septic critically ill patients. *J Lab Clin Med.* févr 2000;135(2):153-60.
57. Randow F, Syrbe U, Meisel C, Krausch D, Zuckermann H, Platzer C, et al. Mechanism of endotoxin desensitization: involvement of interleukin 10 and transforming growth factor beta. *J Exp Med.* 1 mai 1995;181(5):1887-92.
58. Ditschkowski M, Kreuzfelder E, Rebmann V, Ferencik S, Majetschak M, Schmid EN, et al. HLA-DR expression and soluble HLA-DR levels in septic patients after trauma. *Ann Surg.* févr 1999;229(2):246-54.
59. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, Bremer F, Schywalsky M, Schüttler J. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit Care Med.* mai 2002;30(5):1015-23.

60. Venet F, Tissot S, Debard A-L, Faudot C, Crampé C, Pachot A, et al. Decreased monocyte human leukocyte antigen-DR expression after severe burn injury: Correlation with severity and secondary septic shock. *Crit Care Med.* août 2007;35(8):1910-7.
61. Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, Fuller BM, Compton SM, Hotchkiss RS. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. *Shock Augusta Ga.* nov 2014;42(5):383-91.
62. Adrie C, Lugosi M, Sonnevile R, Souweine B, Ruckly S, Cartier J-C, et al. Persistent lymphopenia is a risk factor for ICU-acquired infections and for death in ICU patients with sustained hypotension at admission. *Ann Intensive Care.* déc 2017;7(1):30.
63. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, Paesano R, Valenti P. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *Int J Mol Sci.* 15 sept 2017;18(9).
64. Johnson GM, Lee DA, Regelman WE, Gray ED, Peters G, Quie PG. Interference with granulocyte function by *Staphylococcus epidermidis* slime. *Infect Immun.* oct 1986;54(1):13-20.
65. Spiliopoulou AI, Kolonitsiou F, Krevvata MI, Leontsinidis M, Wilkinson TS, Mack D, et al. Bacterial adhesion, intracellular survival and cytokine induction upon stimulation of mononuclear cells with planktonic or biofilm phase *Staphylococcus epidermidis*. *FEMS Microbiol Lett.* mai 2012;330(1):56-65.
66. Vuong C, Voyich JM, Fischer ER, Braughton KR, Whitney AR, DeLeo FR, et al. Polysaccharide intercellular adhesin (PIA) protects *Staphylococcus epidermidis* against major components of the human innate immune system. *Cell Microbiol.* mars 2004;6(3):269-75.
67. Schommer NN, Christner M, Hentschke M, Ruckdeschel K, Aepfelbacher M, Rohde H. *Staphylococcus epidermidis* uses distinct mechanisms of biofilm formation to interfere with phagocytosis and activation of mouse macrophage-like cells 774A.1. *Infect Immun.* juin 2011;79(6):2267-76.

68. Lai Y, Villaruz AE, Li M, Cha DJ, Sturdevant DE, Otto M. The human anionic antimicrobial peptide dermcidin induces proteolytic defence mechanisms in staphylococci. *Mol Microbiol.* janv 2007;63(2):497-506.
69. Christner M, Franke GC, Schommer NN, Wendt U, Wegert K, Pehle P, et al. The giant extracellular matrix-binding protein of *Staphylococcus epidermidis* mediates biofilm accumulation and attachment to fibronectin. *Mol Microbiol.* janv 2010;75(1):187-207.
70. Magryś A, Deryło K, Bogut A, Olender A, Tchórzewski M. Intraphagolysosomal conditions predispose to *Staphylococcus epidermidis* small colony variants persistence in macrophages. *PloS One.* 2018;13(11):e0207312.
71. Kristian SA, Birkenstock TA, Sauder U, Mack D, Götz F, Landmann R. Biofilm formation induces C3a release and protects *Staphylococcus epidermidis* from IgG and complement deposition and from neutrophil-dependent killing. *J Infect Dis.* 1 avr 2008;197(7):1028-35.
72. Otto M. Phenol-soluble modulins. *Int J Med Microbiol IJMM.* mars 2014;304(2):164-9.
73. Cheung GYC, Rigby K, Wang R, Queck SY, Braughton KR, Whitney AR, et al. *Staphylococcus epidermidis* strategies to avoid killing by human neutrophils. *PLoS Pathog.* 7 oct 2010;6(10):e1001133.
74. Bell T, O'Grady NP. Prevention of Central Line-Associated Bloodstream Infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2017;31(3):551-9.
75. Buetti N, Lo Priore E, Atkinson A, Widmer AF, Kronenberg A, Marschall J, et al. Catheter-related infections: does the spectrum of microbial causes change over time? A nationwide surveillance study. *BMJ Open.* 22 2018;8(12):e023824.
76. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2011;52(9):e162-193.
77. Walz JM, Memtsoudis SG, Heard SO. Prevention of central venous catheter bloodstream infections. *J Intensive Care Med.* juin 2010;25(3):131-8.

78. Marschall J, Mermel LA, Fakhri M, Hadaway L, Kallen A, O'Grady NP, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals: 2014 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. juill 2014;35(7):753-71.
79. Parienti J-J, Mongardon N, Mégarbane B, Mira J-P, Kalfon P, Gros A, et al. Intravascular Complications of Central Venous Catheterization by Insertion Site. *N Engl J Med*. 24 sept 2015;373(13):1220-9.
80. spiadi [Internet]. [cité 13 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.spiadi.fr/results>
81. Nair R, Schweizer ML, Singh N. Septic Arthritis and Prosthetic Joint Infections in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(4):715-29.
82. Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev*. avr 2014;27(2):302-45.
83. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med*. 14 oct 2004;351(16):1645-54.
84. Hill EE, Herijgers P, Herregods M-C, Peetermans WE. Evolving trends in infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. janv 2006;12(1):5-12.
85. Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. sept 1997;40(3):319-27.
86. Freestone PP, Haigh RD, Williams PH, Lyte M. Stimulation of bacterial growth by heat-stable, norepinephrine-induced autoinducers. *FEMS Microbiol Lett*. 1 mars 1999;172(1):53-60.
87. Neal CP, Freestone PP, Maggs AF, Haigh RD, Williams PH, Lyte M. Catecholamine inotropes as growth factors for *Staphylococcus epidermidis* and other coagulase-negative staphylococci. *FEMS Microbiol Lett*. 15 janv 2001;194(2):163-9.
88. Lyte M, Freestone PPE, Neal CP, Olson BA, Haigh RD, Bayston R, et al. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *Lancet Lond Engl*. 11 janv 2003;361(9352):130-5.

89. Stolk RF, van der Poll T, Angus DC, van der Hoeven JG, Pickkers P, Kox M. Potentially Inadvertent Immunomodulation: Norepinephrine Use in Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 01 2016;194(5):550-8.
90. Wooldridge KG, Williams PH. Iron uptake mechanisms of pathogenic bacteria. *FEMS Microbiol Rev.* nov 1993;12(4):325-48.
91. Berenger BM, Doucette K, Smith SW. Epidemiology and risk factors for nosocomial bloodstream infections in solid organ transplants over a 10-year period. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* avr 2016;18(2):183-90.
92. Mert D, Ceken S, Iskender G, Iskender D, Merdin A, Duygu F, et al. Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies. *J Infect Dev Ctries.* 31 août 2019;13(08):727-35.
93. Gudiol C, Aguado JM, Carratalà J. Bloodstream infections in patients with solid tumors. *Virulence.* 19 janv 2016;7(3):298-308.
94. Fey PD, Olson ME. Current concepts in biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis*. *Future Microbiol.* juin 2010;5(6):917-33.
95. Horasan ES, Ersoz G, Tombak A, Tiftik N, Kaya A. Bloodstream infections and mortality-related factors in febrile neutropenic cancer patients. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* mai 2011;17(5):CR304-309.
96. Rimmelé T, Payen D, Cantaluppi V, Marshall J, Gomez H, Gomez A, et al. Immune cell phenotype and function in sepsis. *Shock Augusta Ga.* mars 2016;45(3):282-91.
97. Efron PA, Mohr AM, Bihorac A, Horiguchi H, Hollen MK, Segal MS, et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery. *Surgery.* 2018;164(2):178-84.
98. Proctor RA, von Eiff C, Kahl BC, Becker K, McNamara P, Herrmann M, et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections. *Nat Rev Microbiol.* avr 2006;4(4):295-305.

99. Foster TJ. Immune evasion by staphylococci. *Nat Rev Microbiol.* déc 2005;3(12):948-58.
100. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2004;39(3):309-17.
101. Blot SI, Depuydt P, Annemans L, Benoit D, Hoste E, De Waele JJ, et al. Clinical and economic outcomes in critically ill patients with nosocomial catheter-related bloodstream infections. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2005;41(11):1591-8.
102. Gayat E, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, Jaber S, Damoisel C, et al. Determinants of long-term outcome in ICU survivors: results from the FROG-ICU study. *Crit Care Lond Engl.* 18 2018;22(1):8.
103. Bates DW, Cook EF, Goldman L, Lee TH. Predicting bacteremia in hospitalized patients. A prospectively validated model. *Ann Intern Med.* 1 oct 1990;113(7):495-500.
104. Herwaldt LA, Geiss M, Kao C, Pfaller MA. The positive predictive value of isolating coagulase-negative staphylococci from blood cultures. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* janv 1996;22(1):14-20.
105. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine : Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Crit Care Lond Engl.* 20 avr 2016;20(Suppl 2):94.
106. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* févr 2006;34(2):344-53.
107. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in Intensive Care Unit Patients: Worldwide Data From the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis.* 19 nov 2018
108. Lappin E, Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis.* mai 2009;9(5):281-90.

109. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 26 déc 2013;369(26):2525-34.
110. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut*. 2017;66(3):541-53.
111. Leijte GP, Rimmelé T, Kox M, Bruse N, Monard C, Gossez M, et al. Monocytic HLA-DR expression kinetics in septic shock patients with different pathogens, sites of infection and adverse outcomes. *Crit Care*. 20 mars 2020
112. Argemi X, Hansmann Y, Prola K, Prévost G. Coagulase-Negative Staphylococci Pathogenomics. *Int J Mol Sci*. 11 mars 2019;20(5).