



Évaluation d'un kit diagnostic des infections respiratoires basses à l'AP-HM, intérêt et application en médecine générale

Justine Raclot

► To cite this version:

Justine Raclot. Évaluation d'un kit diagnostic des infections respiratoires basses à l'AP-HM, intérêt et application en médecine générale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02383362

HAL Id: dumas-02383362

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02383362>

Submitted on 27 Nov 2019

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

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

**Evaluation d'un kit diagnostic des infections respiratoires basses à l'AP-HM,
intérêt et application en médecine générale**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 11 Octobre 2019

Par Madame Justine RACLOT

Née le 4 juin 1991 à Langres (52)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur FENOLLAR Florence

Président

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Directeur

Madame le Docteur ELDIN Carole

Assesseur

Madame le Docteur AUBRY Camille

Assesseur

**Evaluation d'un kit diagnostic des infections respiratoires basses à l'AP-HM,
intérêt et application en médecine générale**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 11 Octobre 2019

Par Madame Justine RACLOT

Née le 4 juin 1991 à Langres (52)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur FENOLLAR Florence

Président

Monsieur le Professeur LAGIER Jean-Christophe

Directeur

Madame le Docteur ELDIN Carole

Assesseur

Madame le Docteur AUBRY Camille

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

Administrateur provisoire: Georges LEONETTI

Affaires Générales : Patrick DESSI
Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

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

Chargés de mission :

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

Chef des services généraux : Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

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

PROFESSEURS HONORAIRES

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

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

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

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

1974

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

1975

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

1976

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

1977

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

1978

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

1980

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

1981

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

1982

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

1985

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

1986

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

1987

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

1988

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

1989

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

1990

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS EMERITE

2008

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

2009

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

2010

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

2011

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

2012

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

2013

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

2014

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

2015

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

2016

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

2017

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

2018

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

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

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

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS Pascal
PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY Franck
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-Michel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO Patrick
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	TSIMARATOS Michel
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY Lionel
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY Norbert
PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL Vincent
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide Elke
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI Luc
REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
 FILIPPI Simon

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	EBBO Mikael	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil (<i>dispo oct 2018</i>)	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER Noémie
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)

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

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic
GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion
REVIS Joana

ANATOMIE 4201

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)
 BRUDER Nicolas (PU-PH)
 LEONE Marc (PU-PH)
 MICHEL Fabrice (PU-PH)
 VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
 PERRIN Jeanne (PU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

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

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

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

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

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

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

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

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

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

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)
 GOURIET Frédérique (MCU-PH)
 NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

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

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

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

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

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

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

CARDIOLOGIE 5102

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

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

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

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

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002		GUERIN Carole (MCU PH)	
ARGENSON Jean-Noël (PU-PH) BLONDEL Benjamin (PU-PH) CURVALE Georges (PU-PH) FLECHER Xavier (PU PH) <i>PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité</i> ROCHWERGER Richard (PU-PH) TROPIANO Patrick (PU-PH)		CHIRURGIE INFANTILE 5402	
OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)		GUYS Jean-Michel (PU-PH) JOUVE Jean-Luc (PU-PH) LAUNAY Franck (PU-PH) MERROT Thierry (PU-PH) VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) FAURE Alice (MCU PH) PESENTI Sébastien (MCU-PH)	
CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702		CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503	
BERTUCCI François (PU-PH) CHINOT Olivier (PU-PH) COWEN Didier (PU-PH) DUFFAUD Florence (PU-PH) GONCALVES Anthony PU-PH) HOUVENAEGHES Gilles (PU-PH) LAMBAUDIE Eric (PU-PH) SALAS Sébastien (PU-PH) VIENS Patrice (PU-PH)		CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH) GUYOT Laurent (PU-PH)	
SABATIER Renaud (MCU-PH) TABOURET Emeline (MCU-PH)		FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)	
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103		CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004	
COLLART Frédéric (PU-PH) D'JOURNO Xavier (PU-PH) DODDOLI Christophe (PU-PH) GARIBOLDI Vlad (PU-PH) MACE Loïc (PU-PH) THOMAS Pascal (PU-PH)		CASANOVA Dominique (PU-PH) LEGRE Régis (PU-PH)	
FOUILLOUX Virginie (MCU-PH) GRISOLI Dominique (MCU-PH) TROUSSE Delphine (MCU-PH)		BERTRAND Baptiste (MCU-PH) HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)	
CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104		GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201	
ALIMI Yves (PU-PH) AMABILE Philippe (PU-PH) BARTOLI Michel (PU-PH) BOUFI Mourad (PU-PH) MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH) PIQUET Philippe (PU-PH) SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)		BARTHET Marc (PU-PH) BERNARD Jean-Paul (PU-PH) <i>BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre</i> DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH) GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH) GRANDVAL Philippe (PU-PH) GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH) SEITZ Jean-François (PU-PH) VITTON Véronique (PU-PH)	
HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202		GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)	
LEPIDI Hubert (PU-PH)		GENETIQUE 4704	
<i>ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité</i> PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)		DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003	
BERBIS Philippe (PU-PH) GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH) GROB Jean-Jacques (PU-PH) RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)		BEROUD Christophe (PU-PH) KRAHN Martin (PU-PH) LEVY Nicolas (PU-PH) MONCLA Anne (PU-PH) SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)	
DUSI		NGYUEN Karine (MCU-PH) TOGA Caroline (MCU-PH) ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)	
COLSON Sébastien (MCF)		ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404	
BRUE Thierry (PU-PH) CASTINETTI Frédéric (PU-PH) CUNY Thomas (MCU PH)		GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403	
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601		AGOSTINI Aubert (PU-PH) BOUBLI Léon (PU-PH) BRETTELLE Florence (PU-PH) CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH) COURBIERE Blandine (PU-PH) CRAVELLO Ludovic (PU-PH) D'ERCOLE Claude (PU-PH)	
AUQUIER Pascal (PU-PH) BOYER Laurent (PU-PH) GENTILE Stéphanie (PU-PH) <i>SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre</i> THIRION Xavier (PU-PH)			
BERBIS Julie (MCU-PH) LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH) RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)			
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section) TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)			

IMMUNOLOGIE 4703	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701
KAPLANSKI Gilles (PU-PH) MEGE Jean-Louis (PU-PH) OLIVE Daniel (PU-PH) VIVIER Eric (PU-PH) FERON François (PR) (69ème section) BOUCRAUT Joseph (MCU-PH) CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH) DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH) DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH) ROBERT Philippe (MCU-PH) VELY Frédéric (MCU-PH) BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)	BLAISE Didier (PU-PH) COSTELLO Régis (PU-PH) CHIARONI Jacques (PU-PH) GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH) MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH) VEY Norbert (PU-PH) DEVILLIER Raynier (MCU PH) GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH) LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH) LOOSVELD Marie (MCU-PH) SUCHON Pierre (MCU-PH) POGGI Marjorie (MCF) (64ème section) MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603 BARTOLI Christophe (PU-PH) LEONETTI Georges (PU-PH) PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH) PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH) TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH) BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)
MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503	
BROUQUI Philippe (PU-PH) LAGIER Jean-Christophe (PU-PH) PAROLA Philippe (PU-PH) STEIN Andréas (PU-PH) MILLION Matthieu (MCU-PH)	
MEDECINE D'URGENCE 4805	
KERBAUL François (PU-PH) MICHELET Pierre (PU-PH)	
MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905
BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH) DISDIER Patrick (PU-PH) DURAND Jean-Marc (PU-PH) <i>FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre</i> GRANEL/REY Brigitte (PU-PH) HARLE Jean-Robert (PU-PH) ROSSI Pascal (PU-PH) SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH) EBBO Mikael (MCU-PH)	BENSOUSSAN Laurent (PU-PH) VITON Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)	
ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)	
BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein) GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps) JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)	
NUTRITION 4404	NEUROCHIRURGIE 4902
DARMON Patrice (PU-PH) RACCAH Denis (PU-PH) VALERO René (PU-PH) <i>ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité</i> BELIARD Sophie (MCU-PH) MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)	DUFOUR Henry (PU-PH) FUENTES Stéphane (PU-PH) REGIS Jean (PU-PH) ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH) SCAVARDA Didier (PU-PH) CARRON Romain (MCU PH) GRAILLON Thomas (MCU PH)
ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH) FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH)

OPHTALMOLOGIE 5502		PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904	
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) <i>Disponibilité</i> MATONTI Frédéric (PU-PH) <i>Disponibilité</i>		DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)	
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501		PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803	
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) MICHEL Justin (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) <i>DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité</i> REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)		BLIN Olivier (PU-PH) <i>FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre</i> MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH)	
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502		PHILOSOPHIE 17	
RANQUE Stéphane (PU-PH)		LE COZ Pierre (PR) (17ème section)	
CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)		MATHIEU Marion (MAST)	
PEDIATRIE 5401		PHYSIOLOGIE 4402	
ANDRE Nicolas (PU-PH) CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH)		BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGÉON Fabienne (PU-PH) GABORIT Bénédicte (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)	
COZE Carole (MCU-PH) FABRE Alexandre (MCU-PH) OVAERT Caroline (MCU-PH) TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)		BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BONINI Francesca (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) <i>DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)</i> DELLIAUX Stéphane (MCU-PH) REY Marc (MCU-PH)	
PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903		RUEL Jérôme (MCF) (69ème section) THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)	
BAILLY Daniel (PU-PH) LANCON Christophe (PU-PH) NAUDIN Jean (PU-PH)			
PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16			
AGHABABIAN Valérie (PR)		PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101	
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302		ASTOUL Philippe (PU-PH) BARLESI Fabrice (PU-PH) CHANEZ Pascal (PU-PH) <i>CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre</i> GREILLIER Laurent (PU PH) REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)	
BARTOLI Jean-Michel (PU-PH) CHAGNAUD Christophe (PU-PH) CHAUMOITRE Kathia (PU-PH) GIRARD Nadine (PU-PH) GORINCOUR Guillaume (PU-PH) JACQUIER Alexis (PU-PH) MOULIN Guy (PU-PH) PANUEL Michel (PU-PH) PETIT Philippe (PU-PH) VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH) VIDAL Vincent (PU-PH)		MASCAUX Céline (MCU-PH) TOMASINI Pascale (MCU-PH)	
REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802		THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804	
GAINNIER Marc (PU-PH) GERBEAUX Patrick (PU-PH) PAPAZIAN Laurent (PU-PH) ROCH Antoine (PU-PH)		AMBROSI Pierre (PU-PH) VILLANI Patrick (PU-PH)	
HRAIECH Sami (MCU-PH)		DAUMAS Aurélie (MCU-PH)	
RHUMATOLOGIE 5001		UROLOGIE 5204	
GUIS Sandrine (PU-PH) LAFFORGUE Pierre (PU-PH) PHAM Thao (PU-PH) ROUDIER Jean (PU-PH)		BASTIDE Cyrille (PU-PH) KARSENTY Gilles (PU-PH) LECHEVALLIER Eric (PU-PH) ROSSI Dominique (PU-PH)	

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Jean Christophe LAGIER, pour m'avoir permis de poursuivre ma formation en infectiologie

A Madame le Professeur Florence FENOLLAR qui a eu la gentillesse d'accepter de présider ce jury et de m'accueillir l'année prochaine dans son laboratoire.

A nos hommes, mon frère, mon Pierrot qui veillent sur moi depuis là-haut ...

Table des matières

I. INTRODUCTION	2
1. Epidémiologie	2
2. Pathogènes	3
3. Outils diagnostics actuels	4
4. Intérêt du diagnostic microbiologique	5
5. Objectif de l'étude	6
II. MATERIELS ET METHODES	7
1. Population étudiée	7
2. Composition du kit diagnostic	7
2. Méthodes d'analyses microbiologiques	9
Technique de culture bactérienne (a)	9
Techniques sérologiques (b)	10
Techniques antigéniques (c)	11
Techniques de biologie moléculaire virale et bactérienne (d)	12
2. Recueil des données	13
3. Méthodes d'analyse statistique	14
III. RESULTATS	15
1. Répartition des kits pneumonie	15
2. Evaluations des examens microbiologiques réalisés	16
3. Diagnostic microbiologique	19
4. Co-infections au cours des pneumonies	23
III.DISCUSSION	25
IV. CONCLUSION	30
V. ABREVIATIONS	33
V. ANNEXE	34
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	37

I. INTRODUCTION

1. Epidémiologie

La pneumonie aiguë, définie comme une infection du parenchyme pulmonaire d'évolution rapide, est une des pathologies infectieuses les plus fréquentes et les plus sévères. Il s'agit de la 5^{ème} cause de décès toutes causes confondues dans le monde et la 1^{ère} cause de décès par maladie infectieuse. On estime à 2,74 millions le nombre de décès par pneumonie aiguë en 2015 (1) dont 922 136 décès d'enfants de moins de 5ans (soit 15% des décès des enfants de cet âge) (2). Le nombre d'années de vie « perdues » (défini par DALYs : Disability Adjusted Life Years) qui en résulte est estimée à 103 millions (1). Au vu de ces données, la pneumonie aiguë reste de nos jours un problème de santé publique international et sa prise en charge une des priorités des organismes de santé mondiaux tels que l'OMS.

La France n'est pas épargnée avec une incidence d'infections respiratoires basses évaluée à 200 000 cas par an (3) et une mortalité estimée à 19,1 pour 100 000 habitants en 2012 (mais atteignant des taux à 490 pour 100 000 habitants chez les patients âgés de plus de 60 ans et 2900 pour 100 000 habitants chez les patients âgés de plus de 85 ans) (4).

En réponse au vieillissement de la population et à l'augmentation des maladies chroniques associées, l'incidence des pneumonies aiguës ne fait que croître. Au Royaume Uni, le nombre d'hospitalisations pour pneumonie aiguë a augmenté de 34% de 1997 à 2005 (5). Actuellement les infections respiratoires basses engendrent en France environ 20 millions de consultations médicales par an.

De plus, l'impact en terme de morbidité est majeur : les infections respiratoires sont la première cause de consommation d'antibiotiques en France (67% des prescriptions d'antibiotiques). Les infections respiratoires basses représentent quant à elle un quart de cette consommation (6). Elles sont également responsables de 9% des arrêts de travail de moins de 6 mois.

Les médecins généralistes sont souvent les premiers professionnels de santé concernés par les pneumonies puisque ces infections représentent 5% des motifs de consultation en médecine de ville (7) et l'incidence des pneumonies est de 6,7 pour 1000 habitants (8).

La prise en charge des pneumonies aiguës est actuellement un réel enjeu de santé publique en France ; le rôle du médecin généraliste en sa qualité de premier acteur et coordinateur de la chaîne de soins y est majeur.

2. Pathogènes

Les pathogènes responsables des pneumonies aiguës varient selon les conditions de vie, le terrain (âges extrêmes de la vie), la présence ou non de comorbidités (immunodépression, affection pulmonaire sous-jacente, troubles de la déglutition, tabagisme), les antécédents d'hospitalisation récente ou non (définissant l'origine communautaire ou nosocomiale de la pneumonie aiguë) ou encore le statut vaccinal de chaque patient.

L'origine bactérienne est actuellement l'étiologie la plus fréquente (9). *Streptococcus pneumoniae*, responsable de 55,8% des décès par infections respiratoires basses des enfants de moins de 5 ans dans le monde(10) est encore le principal pathogène documenté au cours des pneumonies aiguës (11 ; 12), notamment en Europe (9). On peut également citer *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, certaines bactéries intra cellulaires : *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae*, *Coxiella burnetti* et *Légionella pneumophila* comme principaux germes pourvoyeurs de pneumonies.

Concernant l'étiologie virale, le rhinovirus, le Virus Respiratoire Syncytial (VRS), les virus de la grippe A et B, le virus para influenzae et le métapneumovirus (13 ; 12) sont les plus fréquemment retrouvés.

Dans la littérature, des études épidémiologiques récentes soulignent l'augmentation de la prévalence des pneumonies aiguës d'origine virales. Elles sont souvent polymicrobiennes

et également associées dans certains cas à une infection bactérienne, remettant en doute la pathogénicité de ces virus respiratoires (11 ; 13).

3. Outils diagnostics actuels

L'ensemble des arguments cliniques, radiologiques et biologiques détenus par le clinicien sont très peu discriminants concernant l'étiologie microbiologique (14), élément essentiel dans la décision thérapeutique. Initialement, la culture bactérienne et les tests sérologiques étaient les seules techniques d'identification réalisables. Après les années 2000, de nouveaux moyens diagnostics se sont développés : la recherche d'antigènes urinaires dirigés contre le pneumocoque et la légionelle (15 ; 16), puis les techniques par PCR (Polymerase Chain Reaction). Il s'agit de techniques de biologie moléculaire permettant de sélectionner et d'amplifier en très grande quantité des fragments d'ADN cibles. Dans le cadre du diagnostic microbiologique, ce procédé permet d'identifier un pathogène par détection d'une séquence spécifique d'ADN qui lui est propre, et ce sur l'ensemble des prélèvements biologiques (sang, crachat, liquide pleural, écouvillon nasopharyngé).

Actuellement, le (les) pathogène(s) sont identifiés dans 30 à 40% des cas de pneumonies aiguës (17 ; 18 ; 12). Plusieurs études ont mis en évidence la possibilité d'augmenter de façon considérable le nombre de diagnostics microbiologiques par l'utilisation combinée et systématique des techniques de culture, de sérologie et de PCR (19 ; 11). Dans l'étude de Gadsby et Al. (19), un diagnostic microbiologique était établi dans 83% cas avec la technique par PCR contre 32% sans cette technique.

Ces méthodes diagnostiques, de réalisation simple et accessibles (pratiquées dans l'ensemble des laboratoires biologiques), ne font cependant l'objet d'aucune recommandation officielle (20). Elles ne sont pas pratiquées en médecine de ville et le sont de manière encore trop aléatoire en médecine hospitalière et notamment aux urgences, où l'afflux de patients présentant une pneumonie aiguë est pourtant majeur.

4. Intérêt du diagnostic microbiologique

La prise en charge thérapeutique actuelle des pneumonies aiguës, comme pour la plupart des pathologies infectieuses, est basée sur une antibiothérapie probabiliste adaptée au contexte clinique (pneumonie communautaire ou liée aux soins), aux antécédents du patient ainsi qu'à la sévérité du tableau clinique. Cette antibiothérapie peut être adaptée dans un second temps lorsque le diagnostic microbiologique est établi. Cela permet de réduire la consommation d'antibiotiques à spectre large et donc de diminuer la pression de sélection qui induit des résistances bactériennes. Cela permet également de limiter les effets secondaires tels que les colites à *Clostridium difficile*, complication pouvant être mortelle.

La lutte contre la surconsommation d'antibiotiques (responsable d'une augmentation de la mortalité, d'hospitalisations ainsi que de dépenses de santé à l'échelle mondiale) est une des priorités nationales et internationales actuelle. L'Union Européenne s'est engagée dans cette voie dès 2001, suivi de l'OMS en 2016 (20) en établissant des recommandations sur l'usage des antibiotiques.

Actuellement, la France est le 4ème pays européen le plus consommateur d'antibiotiques (22) avec 29 doses thérapeutiques quotidiennes pour 1000 habitants en 2012 (23). La majorité des prescriptions sont réalisées en médecine de ville et représentent 93% de la consommation totale d'antibiotiques en France (22). 80% de ces prescriptions concernent les infections respiratoires et urinaires (24).

La mise en place d'outils diagnostics en médecine de ville permettrait de guider le clinicien dans sa prise en charge thérapeutique et favoriserait le bon usage des antibiotiques, essentiels à la pérennité de notre arsenal thérapeutique antibactérien actuel.

5. Objectif de l'étude

Des examens microbiologiques regroupés au sein d'un kit diagnostic sont réalisés de manière systématique chez les patients hospitalisés ou consultant à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) pour une pneumonie aiguë. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'intérêt de la réalisation systématique de tests diagnostics microbiologiques au cours des pneumonies aiguës et d'évaluer la faisabilité d'un tel dispositif en médecine de ville.

II. MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive monocentrique à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) du 1^{er} janvier 2013 au 30 juin 2019 sur les prélèvements microbiologiques issus d'un kit diagnostic chez les patients présentant un tableau clinique de pneumonie aiguë.

1. Population étudiée

Tous les patients, sans limite concernant l'âge, présentant des signes cliniques de pneumonie aiguë au Service d'Accueil des Urgences, à l'occasion d'une consultation médicale ou au cours d'une hospitalisation à l'AP-HM et pour lesquels un kit diagnostic de pneumonie aiguë a été réalisé ont été inclus dans cette étude. Les kits étaient prescrits par l'ensemble des médecins de l'AP-HM. Au moins un des examens microbiologiques compris dans le kit devait être réalisé pour que le patient soit inclus dans l'étude. Un consentement écrit a été recueilli pour chaque patient avant la réalisation du kit (annexe Figure 8).

2. Composition du kit diagnostic

Le kit diagnostic nommé « Kit pneumonie » a été créé à l'Institut Hospitalo-Universitaire Marseille Infection en 2013 pour faciliter la prise en charge diagnostique et thérapeutique des pneumonies aiguës à l'AP-HM. La réalisation systématique d'un ensemble exhaustif de prélèvements microbiologiques en cas de cadre nosologique de pneumonie aiguë permet d'homogénéiser les pratiques des cliniciens et de ne pas omettre certains prélèvements microbiologiques qui pourraient apporter un diagnostic étiologique. Les principaux pathogènes responsables de pneumonies aiguës sont recherchés dans ce kit. L'ensemble des examens microbiologiques sont réalisés aux laboratoires de bactériologie, virologie et biologie moléculaire de l'IHU Marseille Méditerranée. Voici l'ensemble des examens microbiologiques réalisés de façon systématique.

TABLEAU 1: COMPOSITION DU KIT PNEUMONIE

KIT PNEUMONIE		
Analyse microbiologique	Pathogènes recherchés	Type de prélèvements
Culture bactérienne (a)		Sang (1 flacon d'hémoculture aérobie + 3 flacons d'hémocultures anaérobies)
Sérologie (b)	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>	Sang (tube sec gélosé)
Antigénurie (c)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>	Urines (pot stérile 60mL)
Biologie moléculaire (d) (PCR : Polymerase Chain Reaction)	<u>Mai à octobre :</u> Parechovirus Human métapneumovirus Virus de la grippe A H1N1 Bocavirus Coronavirus E229, OC43, NL63, HKU1 Parainfluenzae Virus 1, 2, 3, 4 <u>Novembre à avril :</u> <i>Bordetella pertussis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <u>Toute l'année:</u> Virus de la grippe A Virus de la grippe B VRS Rhinovirus/Entérovirus Adénovirus <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Expectoration ou aspiration naso-pharyngée (pot stérile 180 mL)/ écouvillon naso-pharyngé (Virocult®)

Certains examens microbiologiques telles que les sérologies *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, HIV sont réalisés lors du diagnostic de pneumonie aiguë sur demande du clinicien. Ils ne sont pas réalisés de manière systématique, ils n'ont donc pas été inclus dans cette étude.

De plus, en cas de pneumonie aiguë dans un contexte d'immunodépression sévère (notamment chez les patients vivant avec le VIH, chez les patients porteurs d'une hémopathie maligne ou d'un cancer solide en cours de chimiothérapie), des examens microbiologiques complémentaires sont réalisés de manière systématique :

- sur prélèvements respiratoires : PCR Cytomégalovirus (CMV), *Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*
- sur prélèvements sanguins : PCR CMV et recherche d'antigène aspergillaire sérique

Nous avons décidé de ne pas inclure ces examens microbiologiques spécifiques qui n'auraient aucune place dans un kit diagnostic standard dédié à la médecine générale.

2. Méthodes d'analyses microbiologiques

Technique de culture bactérienne (a)

Les hémocultures prélevées (1 flacon d'hémoculture aérobie et 1 flacon d'hémoculture anaérobie minimum) étaient mises en incubation jusqu'à 5 jours à 37°C dans un système automatisé de détection microbienne BACT/ALERT® VIRTUO® (Biomérieux, Marcy L'Etoile, France). Lorsqu'une activité microbienne était détectée dans une hémoculture, celle-ci était ensemencée manuellement sur gélose COS (gélose Columbia + 5% de sang de mouton) (Biomérieux) et gélose chocolat Polyvitex (Biomérieux). Les géloses étaient incubées 24 à 48H en aérobie à 37°C sous atmosphère enrichie à 5% de CO₂ pour permettre la culture puis l'identification des germes. En cas d'hémocultures anaérobies, une gélose COS de plus était incubée en anaérobiose à 37°C. Après incubation, les colonies bactériennes étaient identifiées par spectrophotométrie de masse de type MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time of Flight).

En parallèle, une identification bactérienne sur lame par coloration de Gram était réalisée. Les bacilles gram négatifs et les cocci gram positifs en chaînettes identifiés étaient ensuite ensemencés sur des géloses type Mueller-Hinton. Les bacilles gram positifs et les cocci gram positifs identifiés étaient quant à eux ensemencés sur des géloses type Mueller- Hinton enrichi au sang pour réalisation de l'antibiogramme lu à 12H00 puis 24H00 de l'ensemencement.

Techniques sérologiques (b)

Legionella pneumophila

La recherche d'anticorps anti-*Legionella pneumophila* sérotype 1 à 14 était réalisée par immunofluorescence indirecte sur sérum par méthode semi automatisée sur automate IF Sprinter (Euroimmun, Bussy Saint Martin, France) par technique TITERPLANE™ (Euroimmun).

Le seuil de positivité était défini par un taux d'Ig total (IgA, IgG et IgM) supérieur ou égal à 256 (correspondant à la détection d'une immunofluorescence par microscope après 8 dilutions).

Chlamydia pneumoniae

- Avant le 20/09/18, la recherche d'anticorps anti-*Chlamydia pneumoniae* était effectuée par dosage semi-quantitatif d'IgG et d'IgM par immunofluorescence indirecte sur sérum. Le seuil de positivité était défini par un taux d'IgG strictement supérieur à 256 et un taux d'IgM strictement supérieur à 1. Les IgM étaient dosées uniquement lorsque le taux d'IgG était positif.
- Après le 20/09/18, la recherche d'anticorps anti *Chlamydia pneumoniae* était réalisée par une technique automatisée ELISA (Enzyme - Linked ImmunoSorbent Assay) sur sérum sur automate Elispeed® (Euroimmun, Bussy Saint Martin, France).

Un dosage quantitatif des IgG était réalisé. Le seuil de positivité était défini par un taux d'IgG strictement supérieur à 22 UR/ml.

Un dosage semi quantitatif était réalisé pour la détection des IgM. Le seuil de positivité était défini par un ratio d'IgM strictement supérieur à 1.

Mycoplasma pneumoniae

Une technique automatisée immunoluminométrique sur sérum avec analyseur Liaison XL® (DiaSorin, Saluggia, Italie) était utilisée. Le seuil de positivité était défini par un index IgM supérieur ou égal à 20.

Techniques antigéniques (c)

Il s'agissait de test diagnostique rapide pour lesquels les résultats étaient rendus moins de 3H après la réalisation du prélèvement urinaire ou naso-pharyngé.

➤ Détection d'antigènes solubles urinaires de la Légionelle

Une technique automatique d'immunofluorescence via le test Sofia® Legionella FIA était utilisée pour la détection des antigènes urinaires solubles de *Legionella pneumophila* sérotype 1. 120 µL de l'échantillon urinaire étaient prélevés et déposés sur une cassette lue par l'analyseur Sofia®. Celui-ci capte le signal fluorescent émis lorsque l'antigène spécifique de la légionelle se fixe à un anticorps de capture présent sur la cassette. En cas de résultat positif, une deuxième analyse était réalisée pour confirmer le diagnostic. L'échantillon urinaire était chauffé à 100°C durant 5 minutes puis centrifugé. Seul le surnageant était prélevé et une nouvelle recherche d'antigènes solubles était réalisée grâce à cette même technique d'immunofluorescence.

➤ Détection d'antigènes solubles urinaires du Pneumocoque

Le test rapide qualitatif d'immunochromatographie Alere BinaxNOW® S. pneumoniae permettait de détecter les antigènes solubles urinaires spécifiques de *Streptococcus pneumoniae*. Une goutte d'urine issue du prélèvement était déposée sur une membrane du kit contenant des anticorps colorés spécifique du pneumocoque. Après ajout d'un réactif, les complexes antigènes-anticorps étaient visibles à l'œil nu, le résultat était lu par les biologistes.

➤ Détection d'antigènes spécifiques du VRS, de la Grippe A et B

La technique d'immunofluorescence via l'automate SOFIA était également utilisée chez les patients de moins de 5 ans pour le diagnostic rapide d'infection à VRS, Influenza A et B (un test diagnostic rapide par biologie moléculaire était utilisé pour les patients âgés de plus de 5 ans). Le prélèvement initial (écouvillon naso-pharyngé) associé à un réactif de lyse était déposé sur la membrane d'une cassette lue par l'automate après incubation de 15 minutes. Il s'agit de la même technique de détection antigénique que celle réalisée pour la recherche d'antigènes solubles urinaires de Légionelle.

Techniques de biologie moléculaire virale et bactérienne (d)

➤ Diagnostic rapide

Le diagnostic rapide de grippe A, B et VRS pour les enfants de plus de 5 ans et les adultes était réalisé sur écouvillon naso-pharyngé par RT-PCR qualitative via l'automate GeneXpert® (Cepheid, Sunnyvale, Etats Unis) après dépôt de 300 µL du prélèvement initial dilué dans une cassette Xpert® Xpress Flu/RSV.

Dans certaines situations cliniques telles que les pneumonies aiguë hypoxémiantes, un diagnostic étiologique plus rapide pouvait être nécessaire. Une technique qualitative de PCR temps réel multiplex via le panels Pneumonie BIOFIRE® FILMARRAY® (Biomérieux) permettait de détecter 19 pathogènes respiratoires (*Bordetella pertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, adénovirus, coronavirus HKU1, coronavirus NL63, coronavirus 229E, coronavirus OC43, métapneumovirus humain, rhinovirus/entérovirus humain, virus de la grippe A, virus de la grippe A/H1, virus de la grippe A/H1-2009, virus de la grippe A/H3, virus de la grippe B, VRS, virus parainfluenza 1, virus parainfluenza 2, virus parainfluenza 3, virus parainfluenza 4) en 3 heures. La technique de réalisation était simple : prélèvement de 300 µL de l'échantillon initial (écouvillon naso-pharyngé ou expectoration) auquel est ajoutée une solution tampon. L'ensemble est introduit dans la cassette de la station Filmarray qui réalise l'amplification et la détection de l'ADN.

➤ PCR standard

La technique de PCR réalisée pour la majorité des kits diagnostics permettait un diagnostic en moins de 72 heures via une technique manuelle, nettement moins onéreuse que la PCR multiplex.

200 µL de tampon ATL et 4µL de 2 solutions de contrôle interne étaient ajoutés aux 200 µL issu du prélèvement réalisé sur écouvillon naso-pharyngé ou expectoration. L'extraction d'ADN ou d'ARN était ensuite réalisée sur automate EZ1 Advanced XL® (Qiagen). Des sondes d'amorce du kit FTD Respiratory pathogens 21 (TaqMan® technology, Fast Track Diagnostics, Malte) étaient ajoutées à l'extraction de mai à octobre alors que des sondes d'amorces lyophilisées étaient utilisées de novembre à avril. La technique de PCR en temps réel étaient ensuite réalisées sur automate LightCycler® 480 (Roche, Rotkreuz, Suisse).

2. Recueil des données

Dans cette étude, le registre des patients inclut dans la cohorte « kit pneumonie » a été utilisé comme base de données. Cette cohorte a été constituée en 2011 dans le cadre de l'étude : « Amélioration du diagnostic étiologique des pneumonies aux urgences », menée par la section Recherche Clinique et Innovation de l'AP-HM, avec pour investigateur-coordonnateur le Pr. M. Drancourt. Les résultats de l'ensemble des examens microbiologiques réalisés dans ce kit étaient recueillis prospectivement dans le logiciel Nexlab® de TECHNIDATA utilisés par les laboratoires de microbiologies de l'IHU Méditerranée Infection.

Dans cette étude nous avons réalisé une extraction de données de la période 2013 à 2019 à partir du logiciel Nexlab®. Ces données concernaient les résultats microbiologiques, le type de prélèvement, les services d'origines et l'identification du séjour du patient. Nous avons ensuite fusionné la base de données des patients inclus dans la cohorte « kit pneumopathie » avec celle des résultats microbiologiques correspondant à partir des numéros de séjour des dossiers patients informatisés du logiciel aXigate®.

Un contrôle qualité par consultation des dossiers patients informatisés a concerné :

- Les dossiers des patients inscrits dans la cohorte « kit pneumonie » dont le numéro de séjour était erroné.
- Les séjours hospitaliers présentant plusieurs kits réalisés. Un seul examen a été comptabilisé.
- Les résultats discordants pour un même examen au cours d'un même séjour hospitalier.

Un recodage des données a été réalisé générant de nouvelles variables d'analyse pour chaque séjour :

- Pour toutes les hémocultures positives, définition de l'étiologie de la bactériémie : contamination, pneumonie bactériemiant, autre pathologie à l'origine de la bactériémie (tous les dossiers répondant à ce critère ont été étudiés)
- Calcul du nombre d'étiologies retrouvées par kit.
- Définition du type d'infection retrouvé : bactérienne, virale ou mixte

3. Méthodes d'analyse statistique

Une analyse descriptive a été réalisée présentant les estimateurs statistiques habituels (moyenne, variance, médiane, étendue, pourcentage) des différents examens et étiologies retrouvés.

Une analyse de sensibilité a été réalisée lorsque deux examens permettaient la documentation d'une même étiologie.

III. RESULTATS

1. Répartition des kits pneumonie

Du 1er janvier 2013 au 30 juin 2019, 1766 kits pneumonie ont été réalisés à l'AP-HM. Le nombre de kits réalisés chaque année a progressivement augmenté au cours de la période étudiée : 108 kits réalisés en 2013, 177 en 2014, 216 en 2015, 155 en 2016, 293 en 2017, 561 en 2018 et 256 pour le premier semestre 2019. 58% des kits ont été réalisé en période hivernale (de novembre à avril) et ce, pour chaque année (63% des kits en 2013, 55% des kits en 2014, 63% des kits en 2015, 63% des kits en 2016, 55% des kits en 2017 et 55% des kits en 2018). Deux tiers des kits ont été réalisés en période hivernale, de novembre à avril (58% des kits).

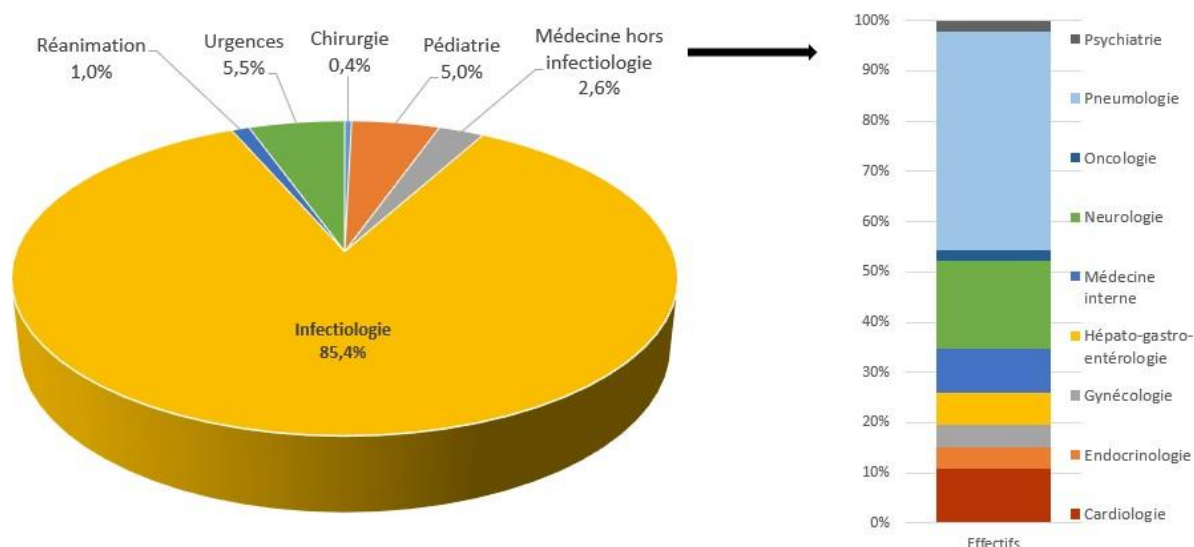
FIGURE 1: EVOLUTION DU NOMBRE DE KITS PNEUMONIE, DE DIAGNOSTICS ET D'EXAMENS REALISES PAR KIT



La majorité de ces prélèvements ont été prescrit par les praticiens des 4 services d'infectiologie de l'AP-HM (service d'hospitalisation de jour pôle infectiologie, service d'hospitalisation de maladies infectieuses chroniques/Centre inter-régional de référence des infections ostéo-articulaires sud-méditerranée, service d'hospitalisation post-urgences et maladies infectieuses aiguës et service d'hospitalisation de maladies infectieuses et tropicales) : 85,4% des kits ont été réalisés à l'IHU. Les autres services prescripteurs sont par ordre décroissant : les services d'urgences adultes, la pédiatrie, les services de médecine hors

infectiologie, la réanimation et enfin la chirurgie avec respectivement 5,5% ; 5,0% ; 2,6% ; 1,0% et 0,4% de kits prescrits. Les services de médecine hors infectiologie comprennent les services de pneumologie, neurologie, cardiologie, médecine interne, hépato-gastro-entérologie, endocrinologie, gynécologie, psychiatrie et oncologie.

FIGURE 2: REPARTITION DE L'UTILISATION DES KITS PNEUMONIE A L'AP-HM

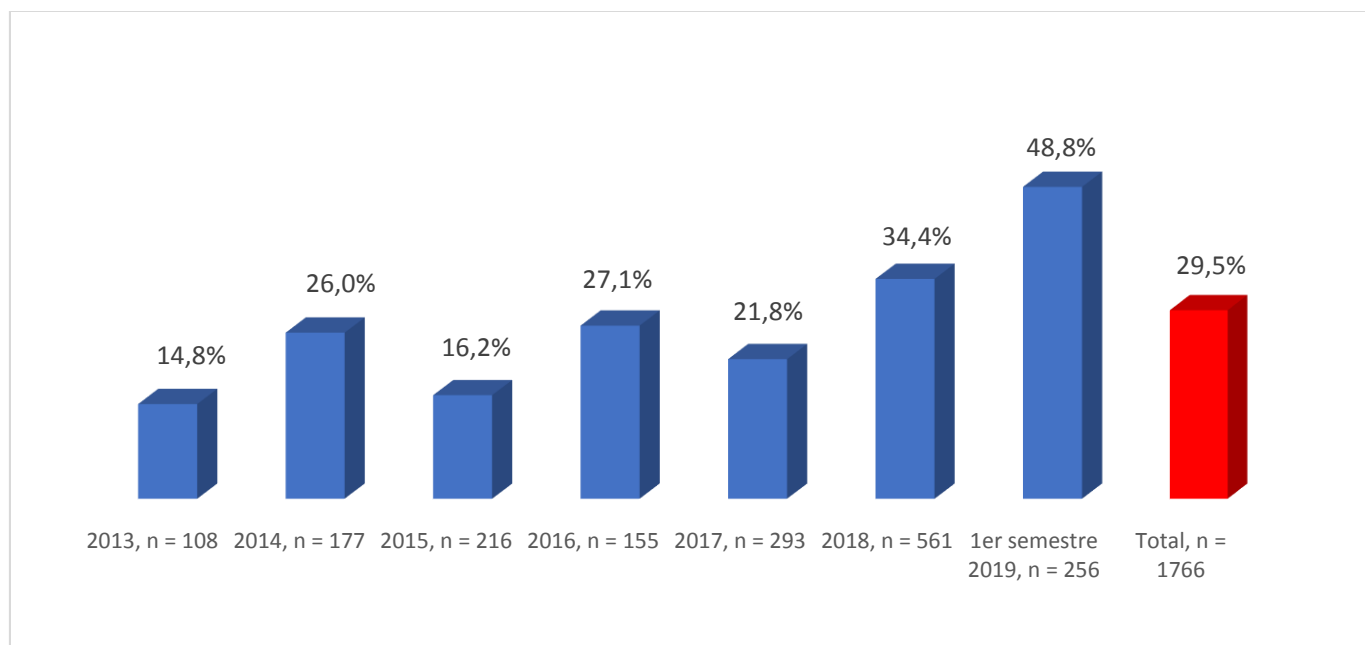


2. Evaluations des examens microbiologiques réalisés

Au total, un diagnostic microbiologique a été retrouvé pour 521 patients soit 29,5% des patients ayant réalisés le kit pneumopathie durant la période d'étude. Le nombre de diagnostics étiologiques par année a progressivement augmenté : il était de 16 en 2013 (soit 3,1% des diagnostics étiologiques), 46 en 2014 (soit 8,8 %), 35 en 2015 (soit 6,7%), 42 en 2016 (soit 8,1%), 64 en 2017 (soit 12,3%), 193 en 2018 (soit 37,0%) et 125 durant le premier semestre 2019 (soit 24,0%). Le nombre de diagnostics microbiologiques a donc été multiplié par 12 en 5 ans. (Figure 1)

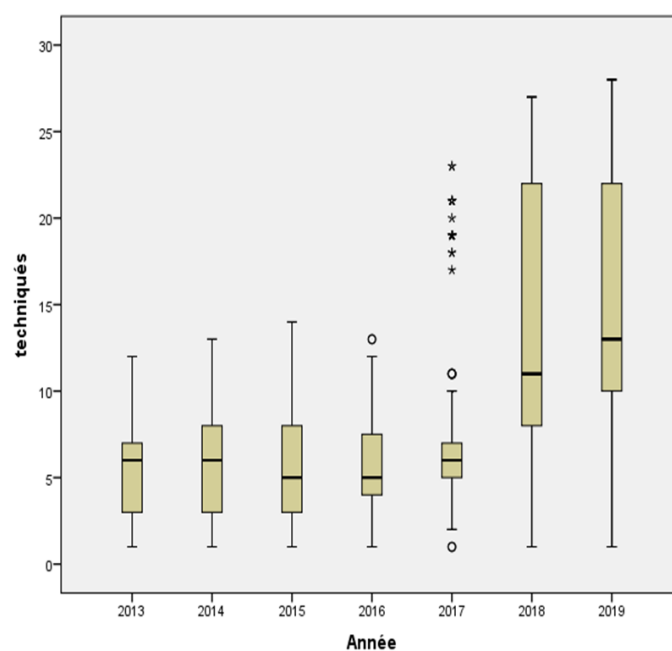
En rapportant le nombre de diagnostics aux nombres de kits réalisés par année, cela représente 14,8% de diagnostics en 2013, 26,0% en 2014, 16,2% en 2015, 27,1% en 2016, 21,8% en 2017, 34,4% en 2018 et 48,8% pour le premier semestre de 2019. Le pourcentage de diagnostics étiologiques rapporté au nombre de kits réalisés par année a donc été multiplié par plus de 3 durant la période étudiée.

FIGURE 3: EVOLUTION DU NOMBRE DE DIAGNOSTICS ETIOLOGIQUES EN FONCTION DU NOMBRE DE KITS REALISES PAR ANNEES



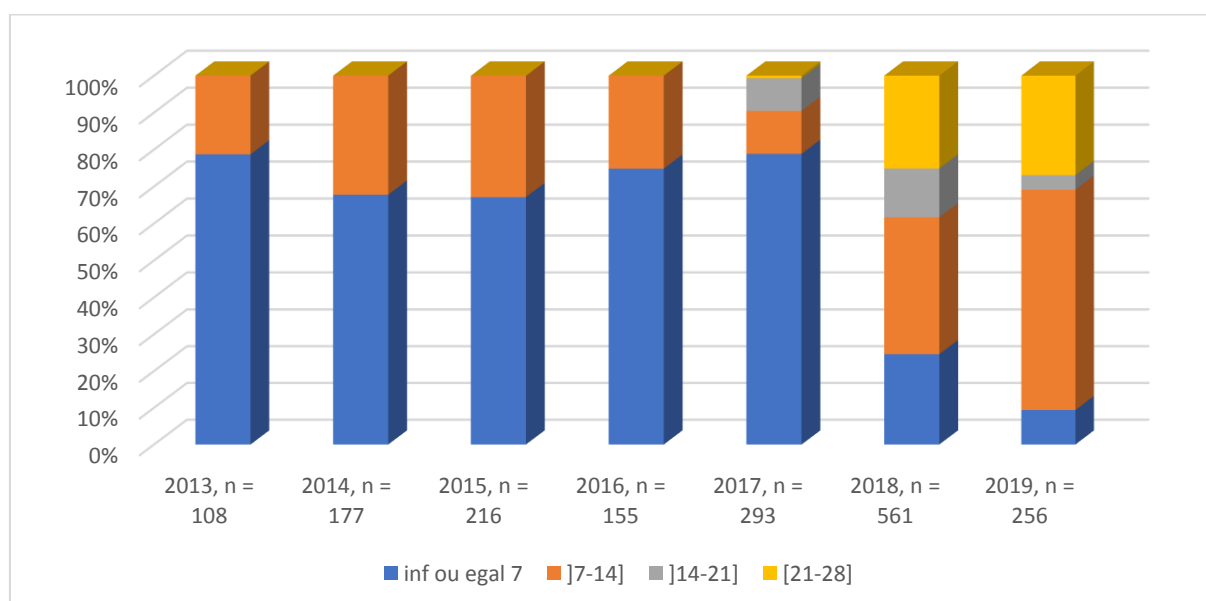
Concernant le nombre d'examens réalisés par kit sur la période étudiée, celui-ci était en moyenne de 10 mais variaient énormément selon les années. En 2013, le nombre moyen d'examens réalisés par kit était de 5 alors qu'il était de 13 et 15 en 2018 et 2019 (Figure 1). Le nombre moyen d'examens réalisés par kit a donc triplé entre 2013 et 2019. Concernant la médiane d'examens réalisés par kit, celle-ci était de 8 pour la totalité des kits étudiés. Cependant elle était initialement de 6 en 2013 et a progressivement augmenté jusqu'à doubler en 2019 avec une valeur de 13.

FIGURE 4: MEDIANE ET MOYENNE DU NOMBRE D'EXAMENS REALISE PAR KIT



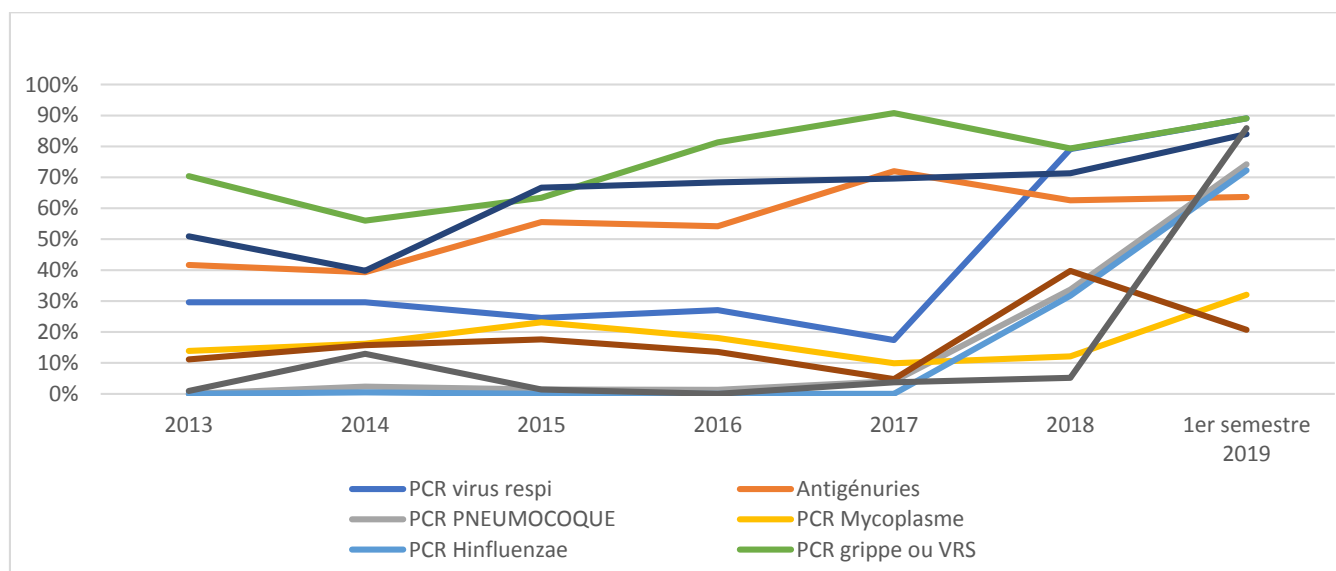
En 2013, dans 79% des kits, moins de 8 examens microbiologiques était réalisés. En 2018 cela représentait 25% des kits, et en 2019 9% des kits. A l'inverse, en 2013, aucun kit n'était composé de plus de 14 examens. En 2018, 13% des kits était composé de 15 à 21 examens et 25% des kits était composé de plus de 20 examens. En 2019, 4% des kits était composé de 15 à 21 examens et 27% des kits était composé de plus de 20 examens.

Figure 5: Répartition du nombre d'examens réalisé par kit



L'évolution de la réalisation au cours du temps de chaque examen microbiologique a été analysée. Le nombre d'examen techniques n'a fait que croître de 2013 à 2019 pour l'ensemble des examens inclus dans ce kit.

FIGURE 6: EVOLUTION DE LA REALISATION DES DIFFERENTS EXAMENS MICROBIOLOGIQUES



3. Diagnostic microbiologique

La principale cause de pneumonie aiguë retrouvée était la grippe A avec 137 cas (dont 3 cas de grippe H1N1) retrouvés de 2013 à 2019 ; cela représente 9,8% des cas de pneumonies aiguës pour lesquels une PCR grippe A a été réalisée.

TABLEAU 2: ETIOLOGIES DES PNEUMONIES AIGUËS

Etiologie	Nombre de cas	Pourcentage total, N= 1766	Pourcentage en fonction du nombre d'examens techniques
<i>Haemophilus influenzae</i> , n = 364	40	2,3%	11,0%
Grippe A, n = 1391	137	7,8%	9,8%
Dont Grippe A H1N1, n = 15	3		
Rhinovirus/Enterovirus, n = 880	68	3,9%	7,7%
<i>Streptococcus pneumoniae</i> , n = 1211	89	5,0%	7,3%
VRS, n = 1226	60	3,4%	4,9%
Parainfluenzae, n = 365	15	0,8%	4,1%
Parainfluenzae 3, n = 13	11	0,7	84,6
Parainfluenzae 4, n = 13	2	0,1	15,4
Parainfluenzae non sérotypés	2		
Grippe B, n = 1392	56	3,2%	4,0%
Coronavirus, n = 311	10	0,6%	3,2%
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , n = 1095	33	1,9%	3,0%
Métapneumovirus, n = 861	22	1,2%	2,6%
<i>Legionella pneumophila</i> , n = 1494	36	2,0%	2,4%
Adénovirus, n = 729	6	0,3%	0,8%
Bocavirus, n = 280	2	0,1%	0,7%
<i>Chlamydia pneumoniae</i> , n = 1151	5	0,3%	0,4%
<i>Bordetella pertussis</i> , n = 395	1	0,1%	0,3%
<i>Staphylococcus aureus</i> , n = 292	1	0,06%	0,3%
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , n = 292	1	0,06%	0,3%
n : Nombre de kits avec examens spécifiques du pathogène réalisés			

Streptococcus pneumoniae était le 2^{ème} pathogène et la bactérie la plus identifiée avec 89 cas. Il s'agissait de la 4^{ème} étiologie de pneumonie (7,3%) lorsque le nombre de cas était rapporté au nombre de kits pour lesquels le pneumocoque avait été recherché. L'antigénurie était positive pour 58 patients (soit dans 5,6% des cas où elle a été réalisée et dans 74% des cas d'infections à pneumocoque où elle avait été techniquée). La PCR était positive pour 33 patients (soit dans 8,2% des cas où elle a été réalisée et dans 72% des cas d'infections à pneumocoque où elle avait été techniquée), et les hémocultures pour 6 patients (soit dans 21% des cas d'infections à pneumocoque où elles ont été réalisées) (annexe tableau 5).

Ce sont ensuite le rhinovirus et l'entérovirus (PCR unique pour ces 2 virus) qui ont été identifiés avec un total de 68 cas soit 7,7% des infections respiratoires basses pour lesquelles ces virus ont été recherchés, suivi du VRS et du virus de la grippe B avec respectivement 60 cas (soit 4,9%) et 56 cas (soit 4,0%).

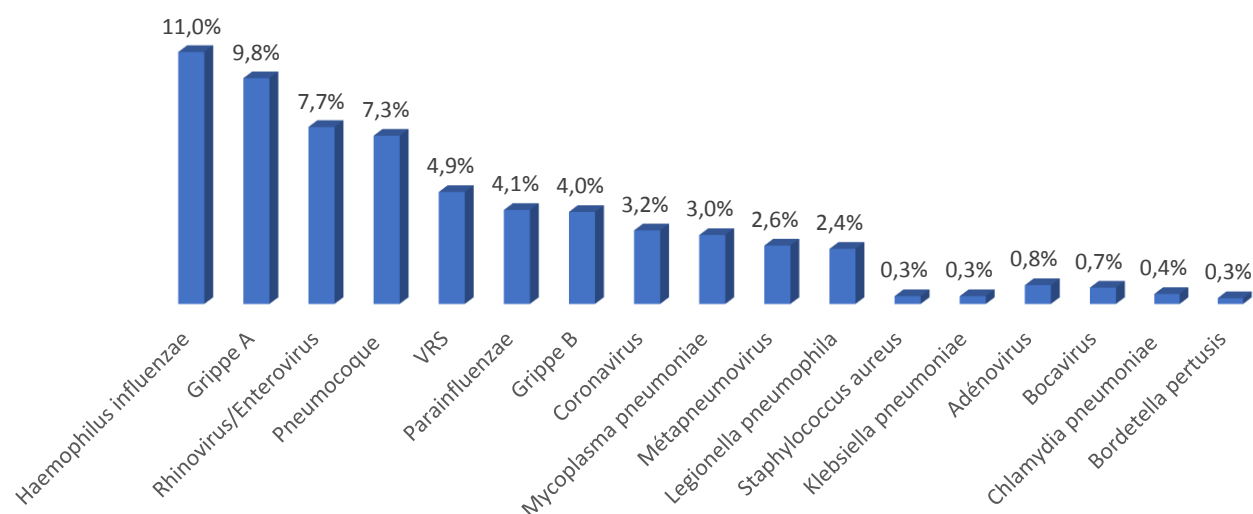
Durant la période d'étude, 40 cas d'infections à *Haemophilus influenzae* ont été identifiés. Il s'agit de la 6^{ème} étiologie et de la 2^{ème} bactérie retrouvée par rapport au nombre total de cas rapportés mais la 1^{ère} lorsque ceux-ci sont rapportés au nombre de PCR *Haemophilus influenzae* réalisé (11,0%). Une seule des infections à *Haemophilus influenzae* a été bactériémiante.

L'infection à *Mycoplasma pneumoniae* a quant à elle été diagnostiquée dans 33 cas (soit 3,0%). La PCR était positive pour 14 des cas (soit dans 4,6% des cas où elle a été réalisée et dans 82 % des cas d'infections à *Mycoplasma pneumoniae* où elle a été techniquée). La sérologie était positive pour 22 des cas (soit dans 2,3% des cas où elle a été réalisée et dans 73% des cas d'infections à *Mycoplasma pneumoniae* où elle a été techniquée) (annexe tableau 6).

Legionella pneumophila a été retrouvé dans 36 cas de pneumonies aiguës (soit 2,3%). L'antigénurie était positive pour 16 des cas (soit 1,5% des antigénuries réalisées et 57% des cas d'infections à *Legionella pneumophila* avec antigénurie techniquée). La sérologie était positive pour 20 des cas (soit 1,7% des sérologies réalisées et 63% des sérologies réalisées en cas d'infection à *Legionella pneumophila*) (annexe tableau 7).

Enfin les pourcentages d'infections respiratoires basses documentées à métapneumovirus, virus parainfluenzae, coronavirus, adénovirus, *Chlamydia pneumoniae*, bocavirus, *Bordetella pertussis*, *Klebsiella pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* sont respectivement de 2,6% (soit 22 cas), 4,1% (soit 15 cas), 3,2% (soit 10 cas), 0,8% (soit 6 cas), 0,4% (soit 5 cas), 0,7% (soit 2 cas), 0,3% (soit 1 cas), 0,3% (soit 1 cas) et 0,3% (soit 1 cas). Concernant les pneumonies aiguës documentées au virus parainfluenzae, seuls les sérotypes 3 et 4 ont été retrouvés (respectivement 11 et 2 cas). Pour les pneumonies aiguës documentées à coronavirus, le sérotype E22 a été retrouvé dans 4 cas, le sérotype OC43 dans 5 cas, le sérotype NL63 dans 1 cas et le sérotype KU1 également dans 1 cas. Aucune infection à parechovirus n'a été retrouvée sur l'ensemble des kits analysés.

FIGURE 7 : REPARTITION DES ETIOLOGIES EN FONCTION DU NOMBRE D'EXAMENS TECHNIQUES, N= 1766



Concernant les hémocultures 54 sont revenues positives sur les 292 réalisées. Parmi ces hémocultures positives, seules 7 d'entre elles étaient liées à la pneumonie bactériémiant (6 positives à *Streptococcus pneumoniae*, 1 positive à *Klebsiella pneumoniae*, 1 positive à *Staphylococcus aureus* et 1 positives à *Haemophilus influenzae*). Les autres étaient liées à une contamination (pour 17 hémocultures) ou une bactériémie secondaire à une autre pathologie (pour 30 hémocultures).

TABEAU 3: AUTRES BACTERIES ISOLEES DANS LES HEMOCULTURES

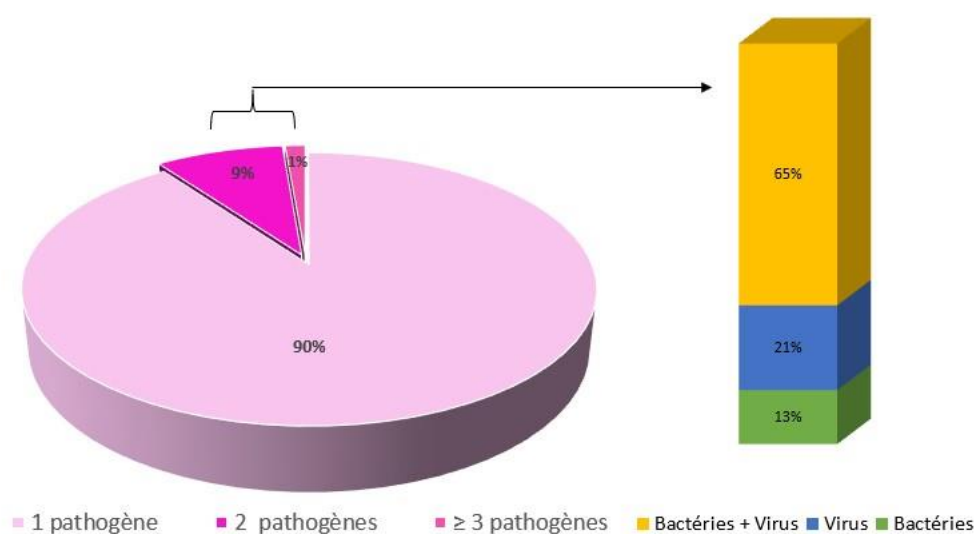
Bactériémie liée à une autre pathologie, (n = nombre de cas)	Contamination, (n = nombre de cas)
<i>Escherichia coli</i> , n= 11	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , n= 12
<i>Streptococcus intermedius</i> , n= 2	<i>Staphylococcus capitis</i> , n= 4
<i>Enterococcus faecalis</i> , n= 2	<i>Staphylococcus hominis</i> , n= 5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n= 2	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> , n= 1
<i>Enterobacter cloacae</i> , n= 1	
<i>Streptococcus pyogenes</i> , n= 1	
<i>Streptococcus agalactiae</i> , n= 1	
<i>Yersinia enterocolitica</i> , n= 1	
<i>Acinetobacter ursingii</i> , n= 1	
<i>Bacillus cereus</i> , n= 1	
<i>Brucella melitensis</i> , n= 1	
<i>Bacteroides ovatus</i> , n= 1	
<i>Eggerthella lenta</i> , n= 1	
<i>Rhizobium radiobacter</i> , n= 1	
<i>Neisseria subflava</i> , n= 1	

4. Co-infections au cours des pneumonies

Parmi l'ensemble des pneumonies aiguës pour lesquelles un diagnostic microbiologique avait été posé, un seul pathogène était retrouvé dans 90% des cas (469 patients). Parmi les 10% de cas où l'infection respiratoire basse était plurimicrobienne, 2 pathogènes différents ont été retrouvés pour 45 patients (soit 9%) et plus de 2 pathogènes ont été retrouvés pour 7 patients (soit 1% des cas).

Au total, 62,4% des infections documentées (soit 325 diagnostics) étaient virales, 31,1% (soit 162 diagnostics) étaient bactériennes et 6,5 % (soit 34 diagnostics) mixtes (annexe tableau 4). Lorsque plusieurs pathogènes étaient en cause, il s'agissait dans 65% des cas d'infections mixtes bactériennes et virales, dans 21% des cas d'infections uniquement virales et dans 13% des cas d'infections uniquement bactériennes.

FIGURE 8 : REPARTITION DES ETIOLOGIES MIXTES



Concernant les infections mixtes, *Streptococcus pneumoniae* était la 1^{ère} bactérie documentée : 58% des infections mixtes (soit 20 cas) ce qui représentait 22% du total des pneumonies à *Streptococcus pneumoniae*. *Haemophilus influenzae* représentait 23% des infections mixtes (8 cas) soit 20% des pneumonies à *Haemophilus influenzae* et *Legionella pneumophila* était responsable de 21% des infections mixtes (7 cas) soit 19 % des pneumonies à *Legionella pneumophila*. *Bordetella pertussis* et *Staphylococcus aureus* ont également été

documenté au cours des pneumonies d'étiologies mixtes. Entérovirus/rhinovirus étaient les virus les plus documentés dans les pneumonies d'étiologies mixtes avec 11 cas documenté (soit 32% des infections mixtes) ce qui représente 16% des pneumonies à enterovirus/rhinovirus. Le virus de la grippe A était ensuite majoritairement documenté avec 10 cas de pneumonies mixtes (soit 29% des infections mixtes) ce qui représente 7% des pneumonies liées au virus de la grippe A. Métapneumovirus, VRS, bocavirus, le virus de la grippe B, coronavirus, adénovirus et parainfluenzae ont également été retrouvé.

III.DISCUSSION

Au total, l'analyse des 1766 kits pneumonie réalisée du 1er janvier 2013 au 30 juin 2019 à l'AP-HM, majoritairement en période hivernale, a mis en évidence 521 diagnostics étiologiques, ce qui représente 29,5% des cas d'infections respiratoires basses pour lesquels un kit a été réalisé. Les données de la littérature sont très variables à ce sujet, le taux de diagnostic étiologique est généralement inférieur à 50% (12 ; 25) même si, dans certaines études, le pourcentage de diagnostic étiologique peut atteindre 90% (11).

Nous avons mis en évidence une augmentation franche du nombre de diagnostics étiologiques au cours des années (193 diagnostics étiologiques en 2018 contre 16 en 2013) correspondant à une augmentation du nombre de kits réalisés et d'examens techniqués. La réalisation de kits diagnostics systématiques et exhaustifs a permis d'augmenter de façon considérable le nombre de diagnostics microbiologiques au sein de l'AP-HM et semble prometteur s'il venait à s'étendre aux pratiques de médecine de ville.

Lors de l'analyse des différents services hospitaliers prescripteurs de ces examens nous avons remarqué que seuls 5,5% des kits ont été réalisés aux urgences alors qu'il s'agit d'un service de soins primaires par lequel transite la majorité des patients atteints d'une infection respiratoire basse. Le manque d'informations des praticiens dans les services d'urgences ainsi que le manque de temps imparti pour la réalisation de ces examens et la diversité de type de prélèvements nécessaire à la réalisation d'un kit complet sont autant d'écueils pouvant expliquer cette faible participation.

Parmi les pneumonies aiguës documentées 62,4% d'entre elles étaient dues à une infection virale, 31,1% à une infection bactérienne et 6,5% à une infection mixte (bactérienne et virale). Des données similaires ont été retrouvées dans la littérature (12).

Streptococcus pneumoniae reste la plus fréquente des bactéries documentées (89 cas dont 6 associés à une bactériémie) dans notre étude, soulignant l'importance de la vaccination anti-pneumococcique chez les enfants et les personnes à risque, notamment en cette période de controverse sur le bien-fondé de la vaccination. *Haemophilus influenzae* est la 2^{ème} bactérie la plus documentée et la 6^{ème} cause de pneumonie aiguë. Etant donné sa fréquence et sa résistance à l'amoxicilline, 1^{ère} antibiothérapie recommandée en cas de pneumonie aiguë sans

signe de complication, une recherche plus systématique par PCR sur prélèvement respiratoire devrait être réalisée. Les infections à *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* et *Chlamydia pneumoniae* restent quant à elles peu documentées. Les pneumonies aiguës à Mycoplasme représentent 33 cas de pneumonies et 3% des cas de pneumonies aiguës parmi les patients ayant réalisés une sérologie et/ ou une PCR. La sérologie *Mycoplasma pneumoniae* a une sensibilité de 73% alors que celle de la PCR atteint 82%. Il pourrait donc être envisageable de poursuivre le dépistage des infections à *Mycoplasma pneumoniae* uniquement par PCR, afin de limiter le coût et le nombre de prélèvements dans ce kit. De la même façon, la recherche de *Legionella pneumophila* s'effectue par deux méthodes diagnostiques différentes : sérologie et antigénurie. Les sensibilités de ces examens sont équivalentes dans notre étude : 57% pour l'antigénurie et 62% pour la sérologie. Il pourrait être envisageable de poursuivre le dépistage uniquement par antigénurie. Concernant les pneumonies documentées à *Chlamydia pneumoniae*, celle-ci sont tellement peu nombreuses (5 cas) que l'intérêt d'un dépistage systématique de ce pathogène est remis en question dans notre étude. Il en est de même pour les pneumonies documentées à *Bordetella pertusis* qui sont très peu fréquentes. Un dépistage à réaliser en cas de forte suspicion clinique et non systématique pourrait être envisagé. Dans la littérature, d'autres pathogènes non recherchés dans notre kit sont documentés fréquemment. Il s'agit de *Coxiella burnetti*, qui apparaît comme le 4^{ème} pathogène responsable de pneumonies aiguës d'une cohorte de patients non hospitalisés dans l'étude de Catia CILLONIZ (25). La sérologie *Coxiella burnetti* s'effectue sur demande du praticien, il pourrait être intéressant de réaliser cet examen de manière systématique étant donné que sa prise en charge thérapeutique diffère de l'antibiothérapie recommandée en France par la SPILF (20). De même, d'autres études mettent en évidence la fréquence des pneumonies à *Moraxella catarrhalis* (11), la recherche par PCR sur prélèvement respiratoire de ce pathogène pourrait également être envisagée.

Concernant les pneumonies virales, le virus de la grippe A reste le 1^{er} pourvoyeur de pneumonies aiguës avec 137 cas de grippe A, ce qui représente 9,8% des pneumonies pour lesquelles la recherche de grippe A a été effectuée. Ce chiffre correspond aux gripes A compliquées d'une pneumonie pour lesquelles un kit pneumonie a été réalisé et non au nombre total de gripes A recensé à l'AP-HM puisque celui-ci était de 4065 cas au cours de notre étude. Parmi les 1766 kits réalisés, 1391 recherches de grippe A par PCR sur écouvillon

rhino-pharyngé ont été réalisées. Il s'agit de l'examen du kit le plus fréquemment réalisé avec des résultats disponibles en moins de 3 heures. Ce test de diagnostic rapide participe à la lutte contre la surconsommation d'antibiotiques en limitant l'introduction initiale d'antibiothérapies probabilistes, ce qui en fait un outil intéressant pour la médecine ambulatoire. Le rhinovirus, l'entérovirus, le VRS et le virus de la grippe B sont les autres virus les plus fréquemment retrouvés dans notre étude. Aucune pneumonie à parechovirus n'a été documentée, la réalisation d'une recherche systématique de ce pathogène ne semble pas pertinente.

Les co-infections représentaient 10% des pneumonies aiguës documentées. Parmi celles-ci *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, entérovirus/rhinovirus et le virus de la grippe A sont les principaux pathogènes documentés, résultats concordants à ceux précédents. Les données de la littérature sont quant à elles assez disparates avec des taux fluctuants de 2 à 35% en fonction des études (11 ; 25 ; 12). La documentation tant de co-infections interroge sur la pathogénicité des virus et bactéries étudiés et introduit la notion de portage. L'ensemble des germes documentés chez un même patient sont-ils tous responsable de la pathologie pulmonaire ou certains d'entre eux correspondent-ils à un simple portage asymptomatique, font-ils parti de la flore commensale du patient ? Seule la réalisation de tests similaires sur des patients asymptomatiques nous permettrait d'évaluer la réelle pathogénicité des micro-organismes identifiés et de d'évaluer la fréquence des portages asymptomatiques de chaque germe dans un environnement donné, comme souligné dans *Epidemiologic studies need asymptomatic controls* de Dubourg G et al (26). Certaines techniques actuelles de détection microbiologique telle que la PCR geneXpert® utilisée dans les diagnostics rapides nous permettent d'identifier la présence de matériel génétique de micro-organismes, indicateur de la rencontre avec un germe donné et non pas la présence de ce germe à un instant T.

De plus, parmi ces co-infections, 65,4% étaient mixtes ce qui représente 34 cas de pneumonies aiguës soit 9,5% des infections respiratoires basses virales et 17,3% des infections respiratoires basses bactériennes. La problématique est similaire : l'infection virale est-elle responsable de la pneumonie à laquelle s'ajoute une greffe bactérienne ? Est-elle un facteur favorisant l'infection bactérienne par lésion du parenchyme pulmonaire ou s'agit-il d'un simple portage sans aucune pathogénicité ? L'intérêt d'une antibiothérapie dans ce contexte

peut être débattue. La balance bénéfice/risque notamment concernant le risque d'infection à *Clostridium difficile* induit par l'instauration d'une antibiothérapie doit être évaluée au cas par cas.

Enfin, seuls 7 cas de pneumonies aiguës se sont compliqués d'une bactériémie : 4 cas de pneumonie à Pneumocoque, 1 cas de pneumonie à *Haemophilus influenzae*, 1 cas de pneumonie à *Staphylococcus aureus* et 1 cas de pneumonie à *Klebsiella pneumoniae*. Ce faible taux de pneumonies bactériémiantes est retrouvé dans la littérature (27).

La rentabilité de ce kit diagnostic hospitalier pourrait donc être améliorée d'une part simplement par la réalisation plus rigoureuse de l'ensemble des examens microbiologiques et d'autre part en supprimant certains examens et en en associant d'autres. Les sérologies *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* et *Chlamydia pneumoniae* apportent peu d'informations complémentaires et pourraient être abandonnées. Les PCR *Haemophilus influenzae* et *Streptococcus pneumoniae* pourraient être réalisées toute l'année. Une PCR *Moraxella catarrhalis* sur écouvillon naso-pharyngé ainsi qu'une sérologie *Coxiella burnetti* pourraient également incrémenter le kit. La réalisation d'un tel kit diagnostic pourrait s'étendre et s'adapter facilement à la médecine de ville. La réalisation d'examens de diagnostic rapide (réponse dans les 3 heures) comme les antigénuries Légionnelle et Pneumocoque permettrait d'adapter immédiatement le traitement antibiotique. La recherche d'une infection par le virus de la grippe saisonnière doit être réalisé afin d'initier d'une part un traitement anti viral pour les patients à risque de complications (personnes âgées de plus de 64 ans, femmes enceintes, patients atteints d'insuffisance respiratoires chroniques ect...) et d'autre part de mettre en place rapidement des mesures de protection telles que l'éviction scolaire pour les enfants ou l'isolement respiratoire pour les personnes âgées institutionalisées. Concernant la recherche des autres virus respiratoires par PCR, étant donné la fréquence des co-infections bactériennes et le délai d'obtention des résultats, il ne semble pas judicieux de les appliquer en médecine générale. Il en est de même pour les hémocultures puisqu'elles reviennent très rarement positives et qu'il s'agit, pour la majorité, d'infections sévères qui nécessitent dans la plupart des cas une hospitalisation.

Notre étude a recueilli les résultats microbiologiques de l'ensemble des pneumonies aiguës de patients hospitalisés ou ayant consultés à l'hôpital, comprenant notamment les pneumonies liées aux soins dont les étiologies diffèrent de celles rencontrées en médecine de

ville. L'absence de rigueur dans la réalisation des examens, responsable de données microbiologiques incomplètes dans certains kits, peut également impacter la prévalence de certains pathogènes ainsi qu'entraîner une sous-estimation du nombre de pneumonies liées aux germes dont les examens microbiologiques sont moins réalisés. Seules les PCR sur crachats ont été recueillies dans notre étude. Etant donné le faible nombre d'ECBC réalisés, les résultats des cultures bactériologiques de ces crachats n'ont pas été inclus dans notre étude. Ces examens auraient pu nous permettre d'augmenter le nombre de diagnostics étiologiques finaux.

IV. CONCLUSION

Au cours de notre étude, la réalisation d'un kit systématique en cas de pneumonie aiguë a permis le diagnostic étiologique de 30% des infections respiratoires basses. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et le virus de la grippe A sont les principaux pathogènes documentés. L'optimisation de ce kit et son adaptation à la médecine de ville permettrait une amélioration de la prise en charge des patients en limitant notamment le recours aux antibiothérapies probabilistes excessives et leurs complications telles que les colites à *Clostridium difficile*. Nous proposons donc une version optimisée pour les cliniciens hospitaliers et une version adaptée à la médecine de ville (tableau 4 et 5). Le nombre élevé de co-infections, 10% des diagnostics étiologiques, interroge sur la réelle pathogénicité de certains micro-organismes identifiés au cours ces infections, notamment pour les virus. L'étude actuelle du microbiote humain et la réalisation systématique de tests microbiologiques sur des patients contrôles asymptomatiques sont autant de solutions pouvant améliorer nos connaissances médicales actuelles.

TABLEAU 4 : NOUVEAU KIT PNEUMONIE PROPOSE POUR L'AP-HM

NOUVEAU KIT PNEUMONIE AP-HM		
Analyse microbiologique	Pathogènes recherchés	Type de prélèvements
Culture bactérienne		Sang (1 flacon d'hémoculture aérobie + 3 flacons d'hémocultures anaérobies)
Sérologie	<i>Coxiella burnetti</i>	Sang (tube sec gélosé)
Antigénurie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>	Urines (pot stérile 60mL)
Biologie moléculaire (PCR : Polymerase Chain Reaction)	<u>Mai à octobre :</u> Human métapneumovirus Virus de la grippe A H1N1 Bocavirus Coronavirus E229, OC43, NL63, HKU1 Parainfluenzae Virus 1, 2, 3, 4 <u>Toute l'année:</u> Virus de la grippe A Virus de la grippe B VRS Rhinovirus/Entérovirus Adénovirus <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Expectoration ou aspiration naso-pharyngée (pot stérile 180 mL)/ écouvillon naso-pharyngé (Virocult®)

TABEAU 5 : KIT PNEUMONIE PROPOSE POUR LES MEDECINS GENERALISTES

KIT PNEUMONIE Médecine Générale		
Analyse microbiologique	Pathogènes recherchés	Type de prélèvements
Sérologie	<i>Coxiella burnetti</i>	Sang (tube sec gélosé)
Antigénurie	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Legionella pneumophila</i>	Urines (pot stérile 60mL)
Biologie moléculaire (PCR : Polymerase Chain Reaction)	<u>En période épidémique:</u> Virus de la grippe A Virus de la grippe B VRS <u>Toute l'année:</u> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Expectoration ou aspiration naso-pharyngée (pot stérile 180 mL)/ écouvillon naso-pharyngé (Virocult®)

V. ABREVIATIONS :

HIV : Human Immunodeficiency viruses

IHU : Institut Hospitalo-Universitaire

Ig : Immunoglobuline

PCR : Polymerase Chain Reaction

AP-HM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

VRS : Virus Respiratoire Syncytial

SPILF : Société de Pathologies Infectieuses de langue Française

V. ANNEXE

FIGURE 9 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Recherche clinique	Etude POC PNEUMONIE	N°RCB : 2012-A01589-43				
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT						
Titre de l'étude : Amélioration du diagnostic étiologique des pneumonies aux urgences Promoteur : AP-HM, Direction Recherche Clinique et Innovation, 80 rue Brochier 13354 Marseille cedex 5 Investigateur coordonnateur : Pr. M. Drancourt, Tél: 04 91 38 55 19, Mail : michel.drancourt@ap-hm.fr						
Je soussigné(e), certifie: 1.Avoir lu et compris la notice d'information qui m'a été remise. 2.Avoir eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Médecin Investigateur. 3. Avoir compris la possibilité qui m'est réservée de refuser ma participation à cette recherche sans avoir à justifier ma décision. Cela ne remettra pas en cause la qualité des soins ultérieurs. 4. Avoir eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales. 5. Avoir été informé(e) que cette recherche a reçu l'avis favorable du CPP Sud Méditerranée I et l'autorisation de l'ANSM, que le promoteur de la recherche a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société SHAM. 6. Avoir été informé(e) que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, seront anonymisées. 7. Avoir été informé(e) que mon consentement ne décharge en rien l'investigateur ni le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi. 8. Avoir été informé(e) que je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à cette recherche. 9. Avoir été informé(e) que j'ai le droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations que détient l'investigateur. 10. Avoir été informé(e) que les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé. Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement de participer à cette étude : <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 20px;"> <tr> <th style="width: 60%; text-align: center;">Participant</th> <th style="width: 40%; text-align: center;">Médecin investigateur</th> </tr> <tr> <td style="height: 150px; vertical-align: bottom; padding: 10px;"> Date : - - Signature : </td> <td style="height: 150px; vertical-align: bottom; padding: 10px;"> Date : - - Signature : </td> </tr> </table>			Participant	Médecin investigateur	Date : - - Signature :	Date : - - Signature :
Participant	Médecin investigateur					
Date : - - Signature :	Date : - - Signature :					
Formulaire de consentement	1/1	Version 4 du 13/04/2015				

NOTICE D'INFORMATION

Titre de l'étude : Amélioration du diagnostic étiologique des pneumonies aux urgences

Promoteur : AP-HM, Direction Recherche Clinique et Innovation, 80 rue Brochier 13354 Marseille cedex 5

Investigateur coordonnateur : Pr. M. Drancourt, Tél: 04 91 38 55 19, Mail : michel.drancourt@ap-hm.fr

Madame, Mademoiselle, Monsieur,

Le médecin qui vous prend en charge vous propose de participer à une étude de recherche biomédicale. Il est important de lire attentivement cette notice avant de prendre la décision de participer ou non à cette étude. N'hésitez pas à lui demander des explications.

Le médecin qui vous prend en charge vous procurera l'ensemble des soins conformes aux données actuelles des connaissances médicales pour assurer au mieux le diagnostic, le traitement, et la guérison de votre maladie. Le diagnostic de votre maladie repose sur des prélèvements qui sont nécessaires mais peuvent être invasifs.

Le but de cette étude est de savoir si le diagnostic de la maladie dont vous souffrez, peut être simplement réalisé en analysant un écouvillon pharyngé (qui est un prélèvement non invasif dénué de risque) en plus des prélèvements utilisés habituellement en routine. Bien que les résultats de cette recherche ne puissent pas assurément modifier dès aujourd'hui votre prise en charge, l'amélioration des connaissances sera au bénéfice des futurs patients. La durée totale de cette étude est prévue pour 3 ans. Votre participation à cette étude ne durera que le temps du prélèvement de l'écouvillon.

Concrètement, pour réaliser cette étude, le médecin qui vous prend en charge vous fera un écouvillonnage pharyngé. Il s'agit d'un **prélèvement NON-INVASIF, indolore et dénué de risque. En dehors de cet écouvillon supplémentaire, cette étude n'entraînera AUCUN geste médical ou intervention supplémentaire.** Les données recueillies dans le cadre de cette étude et vous concernant seront **ANONYMISEES** au laboratoire.

Comme tous les projets de recherches biomédicales, conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique (articles L1121-1 et L1126-6 du code de santé publique) :

- Cette recherche a obtenu un avis favorable du comité de protection des personnes (CPP) sud méditerranée 1 et une autorisation de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM),
- Le promoteur a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la société hospitalière d'assurances mutuelles (SHAM),
- Les personnes ayant subi un préjudice au cours d'une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès (1) du tribunal de grande instance (article L.1126-7 du code de la santé publique) lorsque la responsabilité du promoteur est engagée (dans les conditions prévues par l'article L.1121-10, al.1er du code de la santé publique) ou (2) des commissions régionales de conciliations et d'indemnisation des accidents médicaux (article L.1142-3) au cas échéant (dans les conditions prévues par l'article L.1121-10, al.2 du code de la santé publique),
- Vous pourrez être informé des résultats globaux de cette recherche auprès de votre médecin,
- Vous pourrez être informé au cours ou à l'issue de la recherche, des informations que détient l'investigateur.

Nous vous précisons que vous êtes en droit d'accepter ou non votre participation à cette étude. Si vous refusez, cela n'affectera en rien la prise en charge médicale. Si vous acceptez de participer à cette étude après avoir lu toutes ces informations, vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.

Vous pouvez retrouver l'ensemble de ces informations en consultant gratuitement le site méditerranée infection à www.mediterranee-infection.com.

Pr Michel Drancourt

TABEAU 6 : TYPES DE PATHOGENES

	Pathogènes			Total (%)
	Bactéries, n (%)	Virus, n (%)	Bactéries + Virus, n (%)	
Etiologie unique	155 (33,0)	314 (67,0)	0	469 (100)
Etiologies multiple	7 (13,5)	11 (21,2)	34 (65,4)	52 (100)
Total des diagnostics étiologiques	162 (31,1)	325 (62,4)	34 (6,5)	521 (100)

TABEAU 7: MOYENS DIAGNOSTIC DES PNEUMONIES A *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

PCR	Malade	Non malade	Total
Positive	33	0	33
Négative	13	355	368
	46	355	
Sensibilité (%)	72		
Antigénurie	Malade	Non malade	Total
Positive	58	0	58
Négative	20	967	987
	78	967	
Sensibilité (%)	74		

TABEAU 8: MOYENS DIAGNOSTICS DES PNEUMONIES A *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

PCR	Malade	Non malade	
Positive	14	0	14
Négative	3	290	293
	17	290	
Sensibilité (%)	82		
Sérologie	Malade	Non malade	
Positive	22	0	22
Négative	8	929	937
	30	929	
Sensibilité (%)	73		

TABEAU 9: MOYENS DIAGNOSTICS DES PNEUMONIES A *LEGIONELLA PNEUMOPHILA*

Sérologie	Malade	Non malade	
Positif	20	0	20
Négatif	12	1114	1126
	32	1114	1146
Sensibilité (%)	63		
Antigénurie	Malade	Non malade	
Positif	16	0	16
Négatif	12	1021	1033
	28	1021	1049
Sensibilité (%)	57		

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5666185/pdf/main.pdf>
- (2) <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>
- (3) Matthieu Schuers, Louise Rossignol, Cédric Laouenan, et al. Prise en charge des infections respiratoires basses en soins primaires en France : une étude transversale. Exercer la revue francophone de médecine générale. 2016.
- (4) www.ecosante.fr/
- (5) Caroline L, Trotter,* James M. Stuart, Robert George, and Elizabeth Miller. Increasing Hospital Admission for Pneumonia, England. Emerging Infectious Diseases. 2008 May; No. 5, Vol. 14.
- (6) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
- (7) A Taytard, JP Daures, PH Arsac, JL Chirumberro, JP Grignet et al. Prise en charge des infections respiratoires basses en médecine générale. Revue Maladies respiratoires. 2001 ; 18 ; 163-170
- (8) H. Partouche H, A. Lepoutre, C. Buffel du Vaurea, T. Poissona, L. Toubianac, S. Gilberg. Incidence of all-cause adult community-acquired pneumonia in primary care settings in France. Medecine et Maladies Infectieuses. 2018 Sep;48(6):389-395
- (9) Daniel M. Musher, Michael S. Abers and John G. Bartlett. Evolving Understanding of the Causes of Pneumonia in Adults, With Special Attention to the Role of Pneumococcus. Clinical Infectious Disease. 2017 nov; 017;65(10):1736–44.
- (10) GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Infectious Diseases. 2017 Nov;17(11):1133-1161.
- (11) Johansson N, Kalin M, Tiveljung-Lindell A, Giske CG, Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods, Clin Infect Dis. 2010 Jan 15;50(2):202-9
- (12) Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. New England Journal Medicine. 2015 Jul 30;373(5):415-27

- (13) Díaz A, Barria P, Niederman M, Restrepo MI, Dreyse J, Fuentes G, Couble B, Saldias F. Etiology of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Chile: the increasing prevalence of respiratory viruses among classic pathogens. *Chest*. 2007 Mar;131(3):779-787
- (14) Hopstaken RM1, Stobberingh EE, Knottnerus JA, Muris JW, Nelemans P, Rinkens PE, Dinant GJ. Clinical items not helpful in differentiating viral from bacterial lower respiratory tract infections in general practice, *Journal of Clinical Epidemiology*. 2005 Feb;58(2):175-83
- (15) Rosón B, Fernández-Sabé N, Carratalà J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Contribution of a urinary antigen assay (Binax NOW) to the early diagnosis of pneumococcal pneumonia. *Clinical Infectious Disease*. 2004 Jan 15;38(2):222-6
- (16) Sinclair A, Xie X, Teltscher M, Dendukuri N. Systematic review and meta-analysis of a urine-based pneumococcal antigen test for diagnosis of community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*, *J Clin Microbiol*. 2013 Jul;51(7):2303-10
- (17) <http://omg.sfm.org/content/donnees/top25.php#>
- (18) Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJ, Little P, Goossens H; The ESAC Project Group. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Quality Safety*. 2011 Sep;20(9):764-772.
- (19) Gadsby NJ, Russell CD, McHugh MP, Mark H, Conway Morris A, Laurenson IF, Hill AT, Templeton KE. Comprehensive Molecular Testing for Respiratory Pathogens in Community-Acquired Pneumonia, *Clinical Infectious Disease*. 2016 Apr 1;62(7):817-823
- (20) http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/_documents/consensus/2010-infVRB-spilf-afssaps.pdf
- (21) https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf
- (22) <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evolution-des-consommations-d-antibiotiques-en-France-entre-2000-et-2015-Point-d-Information>
- (23) <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Surveillance-antimicrobial-consumption-Europe-ESAC-Net-2013-14.pdf>
- (24) Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, David Mant, Alastair D Hay. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal* 2010 ; 340:c2096.

- (25) Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Marcos MA, Esquinas C, Gabarrús A, Mensa J, Torres A. Microbial aetiology of community-acquired pneumonia and its relation to severity. *Thorax*. 2011 Apr;66(4):340-6.
- (26) Dubourg G, Fenollar F. Epidemiologic studies need asymptomatic controls. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015 Aug ;21(8):e51-2
- (27) Corbo J, Friedman B, Bijur P, Gallagher EJ. Limited usefulness of initial blood cultures in community acquired pneumonia. *Emergency Medicine Journal*. 2004 Jul ; 21(4):446-8

SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RESUME

Titre : Evaluation d'un kit diagnostic des infections respiratoires basses à l'AP-HM, intérêt et application en médecine générale.

Introduction : La pneumonie aiguë est une des pathologies infectieuses les plus fréquentes et les plus sévères. La prise en charge thérapeutique actuelle est basée sur une antibiothérapie probabiliste qui peut être adaptée lorsque le diagnostic microbiologique est établi. La mise en place d'outils diagnostics en médecine de ville permettrait de guider le clinicien dans sa prise en charge thérapeutique et favoriserait le bon usage des antibiotiques. Le but de cette étude est d'évaluer l'intérêt de la réalisation systématique d'examens microbiologiques à visée diagnostique en cas de pneumonies et la faisabilité d'un tel dispositif diagnostic en médecine de ville.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive monocentrique à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM) du 1er janvier 2013 au 30 juin 2019 sur les prélèvements microbiologiques issus d'un kit diagnostic chez les patients présentant un tableau clinique de pneumonie aiguë. Les kits étaient constitués de différents examens microbiologiques : sérologies, PCR sur écouvillons rhinopharyngés, hémocultures, antigénuries.

Résultats : 1766 kits pneumonie ont été réalisés, 521 diagnostics microbiologiques ont été établis soit dans 29,5% des cas. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, le virus de la grippe A, le rhinovirus/entérovirus ont été les plus documentées (respectivement 89, 40, 137 et 68 cas). 52 co-infections ont été documentées (soit 10% des pneumonies documentées) dont 34 cas d'infections mixtes.

Conclusion : Un tiers des pneumonies a été documenté. Le nombre de co-infections et notamment d'infections mixtes (bactériennes et virales) est très élevé. Proposition d'un nouveau kit diagnostic adapté aux résultats microbiologiques retrouvés et à la médecine de ville qui pourrait améliorer la prise en charge thérapeutique des pneumonies aiguës en médecine ambulatoire.

Mots-clés : infections respiratoires basses ; diagnostic microbiologique ; épidémiologie ; médecine générale