

Dysfonctionnement hématologique dans le sepsis

Hématologie dysfunction in sepsis

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

SP152

Coagulopathie intravasculaire disséminée durant le choc septique : étude comparative du jugement du clinicien par rapport au diagnostic établi à l'aide des scores

A. Berger¹, X. Delabranche¹, M. Schenck Dhi², A. Kouatchet³, P. Guiot⁴, L. Grunebaum⁵, T. Lavigne⁶, F. Meziani¹

¹Service de réanimation médicale, CHU de Strasbourg, hôpital Civil, Strasbourg, France

²Service de réanimation médicale, CHU de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

³Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

⁴Service de réanimation médicale, hôpital Émile-Muller, Mulhouse, France

⁵Laboratoire d'hématologie, CHU de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

⁶Service d'hygiène hospitalière, CHU de Strasbourg, hôpital Civil, Strasbourg, France

Introduction : Le choc septique fait suite à une réaction inflammatoire systémique excessive, qui entraîne une défaillance multiviscérale. La « coagulopathie » qui en résulte, quoique rapportée n'en est pas moins difficile à cerner sur le plan clinique et biologique. Sa prise en compte par les cliniciens passe par une bonne information sur cette pathologie et des outils diagnostiques pertinents au lit du patient.

Patients et méthodes : Étude multicentrique prospective d'une cohorte de 100 patients en choc septique avec une analyse dynamique de l'hémostase au cours de la première semaine (j1, j2, j3, j4, j7) chez les 45 premiers patients, représentant au total 189 prélèvements. Pour chaque prélèvement, nous avons calculé les scores ISTH 2001 « overt » et « non overt » incluant l'antithrombine et JAAM 2005. En l'absence de consensus pour affirmer le diagnostic de CIVD, nous avons retenu le diagnostic si 2 scores étaient positifs. Les résultats biologiques de routine (plaquettes, TP, FV, TCA, fibrinogène, D-dimères et anti-thrombine) sont transmis à 11 médecins seniors de réanimation de 4 hôpitaux pour recueillir leur jugement de manière anonyme. Un test Kappa est réalisé pour étudier la concordance entre le jugement du clinicien et notre référentiel.

Résultats : Dix-neuf patients (42,2 %) présentent une CIVD pour notre référentiel, correspondant à 55 résultats positifs sur les 189 étudiés. L'utilisation du test *kappa* montre une corrélation moyenne ($k = 0,43$, [0,36–0,50]) lorsque les données sont analysées de manière individuelle (point par point), mais une bonne corrélation ($k = 0,89$, [0,86–0,92]) lorsque les réponses des cliniciens sont analysées de manière globale (par patient) par rapport au référentiel. Nous avons une sensibilité de diagnostic de CIVD portée par les cliniciens de 78,8 %, une spécificité de 76,5 %, une VPP de 62,9 % et une VPN de 91,4 %. En cas de CIVD, le diagnostic est porté dès le premier jour de présence que par 75 % des cliniciens en moyenne.

Discussion : Le diagnostic de CIVD est porté dans cette étude lors de la positivité de 2 scores validés. L'étude de la pratique clinique de médecins seniors en réanimation montre la disparité entre leurs réponses et les diagnostics portés par le référentiel de l'étude. On note une sensibilité et une spécificité de réponse qui sont proche de 80 % mais avec une valeur prédictive positive relativement faible avec une tendance au « sur-diagnostic » possiblement en rapport avec un biais lié à la question posée au clinicien : « présence ou non de CIVD ? ». La corrélation entre le diagnostic de CIVD et le référentiel montre une mauvaise corrélation à l'échelon individuel.

Conclusion : Le jugement du clinicien est variable face au diagnostic de CIVD avec une incertitude se traduisant par un diagnostic parfois retardé. L'utilisation quotidienne des scores, et leur concordance, permettrait d'augmenter la performance diagnostique de la CIVD, préalable à la réalisation d'études cliniques sur la CIVD et sa prise en charge.

SP153

Résultats de la réanimation chez les patients d'onco-hématologie avec choc septique d'origine pulmonaire

E. de Montmollin¹, Y. Tandjaoui-Lambiotte², M. Legrand³, J. Lambert², D. Mokart⁴, A. Kouatchet⁵, V. Lemiale¹, F. Pene⁶, F. Bruneel⁷, F. Vincent⁸, S. Chevret², B. Schlemmer¹, E. Azoulay¹

¹Service de réanimation médicale, CHU Saint-Louis, Paris, France

²Service de biostatistique et d'informatique médicale, université Paris VII-Diderot, Paris, France

³Département d'anesthésie et réanimation, CHU Lariboisière, Paris, France

⁴Service de réanimation, institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

⁵Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

⁶Service de réanimation médicale,

CHU Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, site Cochin, Paris, France

⁷Service de réanimation médicocirurgicale, centre hospitalier de Versailles, site André-Mignot, Le Chesnay, France

⁸Service de réanimation médicocirurgicale, CHU Avicenne, Bobigny, France

Introduction : Les patients atteints de pathologies onco-hématologiques représentent une population spécifique en réanimation. Ils sont en effet susceptibles aux infections et au choc septique. Leur mortalité varie de 60 à 80 %. L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) est la principale cause d'admission en réanimation chez les patients d'onco-hématologie. A ce jour aucune étude n'a identifié les facteurs pronostiques chez des malades admis en réanimation avec choc septique et IRA. L'objectif primaire était d'identifier les facteurs à l'admission prédictifs de la mortalité hospitalière dans une population de patients d'onco-hématologie admis en réanimation pour choc septique d'origine pulmonaire. L'objectif secondaire était d'évaluer l'impact pronostique

de la persistance ou de l'apparition des dysfonctions d'organes au cours séjour en réanimation.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une analyse rétrospective multicentrique effectuée dans le Groupe de recherche respiratoire en réanimation onco-hématologique (Grrr-OH). Les patients en choc septique d'origine pulmonaire (documentation microbiologique ou pneumonie clinique) ont été inclus. Les facteurs prédictifs indépendants de mortalité ont été identifiés par un modèle de régression logistique multivariée. L'évaluation de l'impact pronostique de la persistance des défaillances d'organe a été évaluée par les probabilités conditionnelles de survie : la probabilité de survie au jour x représente la probabilité d'être en vie à la sortie d'hospitalisation si la défaillance d'organe persiste au jour x .

Résultats : Deux cent dix-huit patients ont été inclus. Parmi les pathologies hématologiques sous-jacentes, 27,5 % des patients présentaient une leucémie aiguë, 29,8 % un lymphome non hodgkinien, 10,1 % un myélome multiple et 5 % une maladie de hodgkin. Un cancer solide était présent chez 20,4 % des patients. Par définition, 100 % des patients ont reçu des vasopresseurs, 39,4 % ont bénéficié de ventilation non invasive, 78,4 % de ventilation mécanique invasive et 29,8 % d'épuration extra-rénale. 86,7 % des patients étaient neutropéniques et le chiffre moyen de plaquettes était de 41 500/mm³. La mortalité était de 56,4 % en réanimation et de 62,4 % à l'hôpital. En analyse multivariée, les facteurs de mortalité hospitalière étaient un âge > 60 ans (OR : 3,89, $p = 0,0016$), un score de Knaus C ou D (OR : 7,44, $p < 0,001$), le délai entre les 1ers symptômes et l'admission en réanimation (OR : 1,12 par jour de retard d'admission, $p = 0,017$), la présence d'un allo-greffe (OR : 4,87, $p = 0,035$), le score de Glasgow (OR : 0,84 par point, $p = 0,024$), l'utilisation de ventilation non-invasive (OR : 2,83, $p = 0,023$) et l'utilisation de ventilation mécanique invasive (OR : 6,02, $p < 0,001$). L'analyse des probabilités conditionnelles de survie a montré qu'il n'existait pas de seuil de durée de ventilation mécanique, d'épuration extra-rénale ou de traitement vasopresseur au-delà duquel le décès était constant. De même, les délais entre le début du choc septique et l'initiation de la ventilation mécanique ou de l'épuration extra-rénale n'affectaient pas la survie hospitalière.

Conclusion : La survie des patients d'onco-hématologie admis en réanimation pour choc septique d'origine pulmonaire est loin d'être réhabilitaire. Clairement, nous ne sommes plus au temps où ces patients doivent être refusés en réanimation, sauf s'ils sont grabataires ou en soin palliatif du fait de l'évolution inexorable de leur maladie sous-jacente. Cette étude souligne des points importants pour améliorer encore la survie de ces patients. Ainsi, le délai entre les premiers symptômes respiratoires ou hémodynamiques et l'admission en réanimation est un paramètre méritant d'être contrôlé par une admission précoce systématique des patients en IRA ou en sepsis sévère. De même, surtout aujourd'hui où la VM est associée à un pronostic acceptable, il faut rappeler que la VNI est contre-indiquée chez des malades en choc septique et globalement encore discutée dans l'hypoxémie. Enfin, il n'existe pas de durée de persistance des défaillances d'organe au-delà de laquelle la réanimation devient futile, ce qui permet de guider la décision médicale chez ces patients.

SP154

Syndromes myélodysplasiques en réanimation : analyse descriptive et pronostic

F. Vincent¹, F. Gonzalez¹, T. Braun², C. Clec'H¹, P. Karoubi¹, F. Chemouni¹, M. Laouisset¹, L. Adès², C. Gardin², P. Fenaux², Y. Cohen¹

¹Service de réanimation médicochirurgicale, CHU Avicenne, Bobigny, France

²Service d'hématologie clinique, CHU Avicenne, Bobigny, France

Introduction : Les patients atteints de syndromes myélodysplasiques (SMD) sont rarement proposés et admis en réanimation. L'âge souvent avancé des patients, le mauvais pronostic de la maladie hématologique, l'existence de comorbidités fréquentes et le manque de données concernant leur devenir en réanimation expliquent en partie ce constat. Nous avons mené une étude descriptive afin de caractériser cette population et d'en évaluer le pronostic.

Patients et méthodes : Étude rétrospective, incluant de façon consécutive tous les patients porteurs de SMD admis dans une unité de réanimation médico-chirurgicale de 16 lits entre 2003 et 2011. Seul le premier séjour a été analysé. Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques ont été recueillies. Les scores de gravité de réanimation ont été calculés à j1. Le motif d'admission, les caractéristiques hématologiques des SMD, les traitements spécifiques reçus, les diagnostics retenus, les durées de séjour hospitalier avant l'admission, en réanimation et totale ont été colligés. La mortalité en réanimation et hospitalière a été calculée. Les résultats sont exprimés en médiane [interquartiles] pour les variables quantitatives et en nombre (%) pour les variables qualitatives.

Résultats : Trente et un patients ont été inclus, représentant 7,1 % des patients porteurs d'hémopathie maligne admis en réanimation pendant la période d'étude (âge : 70 [62–75] ans, 21 hommes (67,7 %), IGS 2 : 53 [42–63], APACHE II : 31 [23–56], score SOFA à j1 : 8 [5–12]). Deux avaient un antécédent de cancer solide. Dix neuf (61,3 %) souffraient d'un SMD acutisé. Les traitements antérieurement reçus étaient une chimiothérapie conventionnelle chez 20 (64,5 %) et des agents hypométhylants chez 14 (45,2 %). Huit patients (25,8 %) avaient des polynucléaires neutrophiles < 0,5 G/l à l'admission en réanimation. La durée d'hospitalisation avant admission en réanimation était de 4 [0–14] jours. Le type de patient était exclusivement médical. Les motifs d'admission les plus fréquents étaient la détresse respiratoire aiguë (32,3 %) et le sepsis sévère ou choc septique (32,3 %). Le diagnostic retenu était principalement infectieux avec 10 (32,3 %) pneumonies, dont 50 % avec choc septique, 8 (25,8 %) sepsis sévères ou chocs septiques d'origine extrapulmonaire. Une documentation microbiologique était obtenue dans 22,6 % des cas (*Pseudomonas aeruginosa* : 3, entérobactérie : 2, *Aspergillus fumigatus* : 2 (une digestive prouvée, une pulmonaire probable), *Candida* spp. : 1, cocci gram + : 2). Quinze patients (48,4 %) ont nécessité le recours aux catécholamines, 14 (45,2 %) à la ventilation mécanique invasive, et 4 (12,9 %) à l'épuration extrarénale. La durée de séjour en réanimation était de 3 [2–6] jours et hospitalière de 17 [10–35] jours. La mortalité en réanimation était de 41,9 %, la mortalité hospitalière de 54,8 %. En analyse univariée la neutropénie n'était pas un facteur de risque de mortalité en réanimation (OR : 0,86 [0,18–4,14], $p = ns$), de même que l'administration d'une chimiothérapie conventionnelle (OR : 0,69 [0,48–1,571], $p = ns$) ou l'administration d'un agent hypométhylant (OR : 1,80 [0,43–1,80], $p = ns$).

Discussion : Cette étude, malgré le nombre restreint de patients inclus et son caractère monocentrique rétrospectif, permet de caractériser un groupe de patients rarement étudiés malgré la prévalence élevée de ces SMD dans la population générale et l'existence de nouvelles options thérapeutiques.

Conclusion : Le pronostic des patients atteints de SMD, majoritairement de haut risque, admis en réanimation, dans la grande majorité des cas pour une cause infectieuse, reste sombre et la mortalité précoce. Cependant, les progrès thérapeutiques récents, tant sur le plan hématologique que des soins de support, associés à une meilleure connaissance de l'immunodépression de ces patients devraient l'améliorer et inciter les réanimateurs à ne plus les refuser systématiquement.

SP155**Résultats de la réanimation après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

E. Lengline¹, A.S. Moreau¹, F. Pene², F. Blot³, R. Peffault de Latour⁴, A. Buzyn⁵, J.H. Bourhis⁶, S. Chevret⁷, E. Azoulay¹

¹Service de réanimation médicale, CHU Saint-Louis, Paris, France

²Service de réanimation médicale,

CHU Cochin–Saint-Vincent-de-Paul, site Cochin, Paris, France

³Service de réanimation médicochirurgicale, institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

⁴Service de greffe de moelle osseuse, CHU Saint-Louis, Paris, France

⁵Service d'hématologie adulte, CHU Necker–Enfants-Malades, Paris, France

⁶Service d'hématologie clinique, institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

⁷Département de biostatistique et informatique médicale, Inserm UMR 717, CHU Saint-Louis, Paris, France

Introduction : L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est le traitement ultime des hémopathies malignes à haut risque de rechute. Du fait de la toxicité des traitements, du risque infectieux et de la réaction du greffon contre l'hôte (GVH), elle est responsable d'une mortalité élevée. Aussi, la survenue de défaillances vitales est associée à un pronostic péjoratif. De fait, la majorité des patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë ou un état de choc synchrones d'une GVH non contrôlée ne sont plus proposés en réanimation. Nous avons cherché à évaluer l'impact de ces modifications sur le pronostic à court et long terme des patients allogreffés nécessitant une admission en réanimation.

Patients et méthodes : Les données concernant les caractéristiques de la maladie sous-jacente, la greffe, les défaillances et l'utilisation des techniques d'assistance vitale ont été rétrospectivement colligées pour tous les patients adultes admis entre 2005 et 2011 dans 3 centres de réanimation admettant habituellement des allogreffés. Le devenir en réanimation et à long terme a été comparé à une cohorte de 209 patients admis dans les mêmes centres entre 1997 et 2003 en tenant compte de l'impact pronostic respectif des défaillances et des complications liées à la greffe.

Résultats : Deux cent soixante-treize adultes allogreffés ont été inclus. Comparativement à la cohorte 1997–2003, les patients étaient significativement plus âgés (48 [33–56] vs 41 [29–49] ans), 58 % étaient greffés pour une leucémie aiguë ou une myélodysplasie tandis que seulement 3 % l'étaient pour une LMC (vs 16 %), seuls 44 % avaient reçu un conditionnement myélo-ablatif (vs 90 %) et le greffon consistait en des cellules souches périphériques pour 68 % alors que la moelle osseuse était employée dans 67 % des cas précédemment. L'admission en réanimation survenait 64 jours [14–231] après la greffe. Soixante-deux pour cent des patients présentaient une insuffisance respiratoire aiguë, 42 % une insuffisance rénale aiguë, 28 % un choc, et 20 % un coma. Les scores de gravité à l'admission n'étaient pas différents entre les cohortes (SAPS2 : 41 [30–57], SOFA 7 [5–9]) et 42 % des patients nécessitaient une ventilation invasive, 42 % des amines, 20 % une EER et 16 % les 3. Une GVH aiguë de stade > 2 était présente dans 27 % des cas (44 % des cas antérieurs). La survie en réanimation, à l'hôpital et à 1 an était respectivement de 71, 54 et 37 % contre 48, 32 et 21 %. Cette amélioration était principalement due à l'amélioration de survie des patients nécessitant une technique de suppléance vitale : la mortalité hospitalière des patients ventilés passait de 85 à 62 %, la mortalité des patients non ventilés restant égale. De même, elle diminuait de 82 à 62 % pour les patients sous amines, la mortalité des patients sans amines passant de 38 à 31 %. Enfin, ceux admis avec un SOFA > 5 décédaient dans 55 contre 80 % précédemment. Inversement cette dernière n'était que de 30 contre

34 % antérieurement pour les patients avec un SOFA inférieur à 5. Le délai entre la greffe et la réanimation supérieur à 30 jours n'était plus un facteur pronostic à court terme (mortalité hospitalière 44 vs 47 %) de même que la présence d'une GVH au moment de l'admission en réanimation (mortalité en hospitalière 54 contre 45 %) En revanche ce paramètre influence le devenir des patients qui nécessitent une assistance vitale. Ainsi la mortalité hospitalière des patients ventilés avec ou sans GVH et non-ventilés avec ou sans GVH était respectivement de 71, 58, 40 et 28 %. Les mêmes résultats étaient retrouvés avec l'utilisation de catécholamines.

Discussion : Ces résultats soulignent trois nouveautés majeures : a) les récents changements dans les pratiques d'allogreffe se traduisent par des changements dans l'utilisation de la réanimation (moins de patients avec GVH) ; b) les bénéfices en terme de survie ne concernent que les patients intubés ou ceux recevant des amines, suggérant une amélioration des résultats de la réanimation mais pas une baisse de la mortalité liée à la greffe ; c) le bénéfice de la réanimation est supérieur pour les malades les plus graves.

Conclusion : Les patients allogreffés admis en réanimation ont été sélectionnés sur les données de la littérature qui soulignait l'absence de bénéfice de la ventilation ou des amines chez les patients avec GVH sévère ou incontrôlée. Chez ces patients sélectionnés, les résultats de la réanimation sont meilleurs quand une assistance vitale est nécessaire. Ceci n'encourage pas à changer nos critères de sélection par rapport à la GVH, mais incite à une utilisation plus facile de la ventilation et des amines chez les patients ayant une GVH contrôlée ou absente.

SP156**Corticothérapie au cours du choc septique chez les patients d'onco-hématologie**

F. Pène¹, J. Lambert², M. Legrand³, D. Grimaldi¹, D. Mokart⁴, F. Vincent⁵, V. Lemiale³, A. Kouatchet⁶, J.-P. Mira¹, E. Azoulay³

¹Service de réanimation médicale, hôpital Cochin, AP–HP, Paris, France

²Département de biostatistiques, hôpital Saint-Louis, AP–HP, Paris, France

³Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis, AP–HP, Paris, France

⁴Département anesthésie et réanimation, institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

⁵Service de réanimation médicochirurgicale, hôpital Avicenne, AP–HP, Bobigny, France

⁶Service de réanimation médicale et médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

Introduction : Le choc septique demeure grevé d'une mortalité élevée chez les patients d'onco-hématologie, justifiant l'évaluation de stratégies thérapeutiques spécifiques dans cette population à haut risque. La corticothérapie par faibles doses d'hydrocortisone (200–300 mg/j) représente un traitement adjuvant du sepsis dont l'efficacité réelle demeure très controversée. Le bénéfice éventuel d'un tel traitement pourrait cependant être particulièrement marqué dans ce sous-groupe de patients à mortalité élevée.

Patients et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective incluant des patients d'onco-hématologie pris en charge en réanimation pour choc septique sur une période de 8 ans (2002–2009). Les données ont été extraites de trois bases de données indépendantes. Nous avons analysé l'impact d'un traitement par faibles doses d'hydrocortisone sur la mortalité en réanimation, ainsi que sur la susceptibilité à développer des infections nosocomiales. Les variables continues ont été exprimées en médiane et interquartile.

Résultats : Deux cent soixante-deux patients (âge médian 60 ans [50–70], 63 % d'hommes, SAPS2 médian 58 points [48–73]) ont été inclus dans l'étude. Parmi eux, 181 (69 %) étaient porteurs d'hémopathies malignes et 81 (31 %) de tumeurs solides. 116 (45 %) étaient neutropéniques. 195 patients (74 %) ont été traités par hydrocortisone à faibles doses dans le cadre d'un choc septique. À l'admission en réanimation, les caractéristiques des patients traités et non-traités étaient comparables hormis un taux de lactate plus élevé chez les patients traités (2,8 mmol/l [1,5–5,0] vs 2,0 mmol/l [1,1–4,1] respectivement, $p = 0,03$). Un test court à l'ACTH a été préalablement pratiqué chez 144 patients, dont 79 (55 %) étaient non-répondeurs (delta cortisol $< 9 \mu\text{g/dl}$). Les taux de mortalité en réanimation étaient de 51 % chez les patients traités par hydrocortisone et de 48 % chez les non-traités, sans différence significative y compris après ajustement sur le SAPS2 et sur le taux de lactate à l'admission (OR = 1,02, IC 95 % = 0,52–2,00, $p = 0,95$). Les taux d'infections acquises en réanimation étaient de 20 % chez les patients ayant reçu des corticoïdes, et de 9 % chez les autres ($p = 0,05$).

Discussion : La corticothérapie apparaît fréquemment utilisée dans le traitement du choc septique en onco-hématologie. Les données rétrospectives peu probantes d'efficacité et de tolérance dans ce sous-groupe de patients à haut-risque justifient une étude prospective randomisée qui seule permettra d'évaluer de manière fiable le bénéfice et la sécurité de ce traitement.

Conclusion : Dans ce travail rétrospectif, nous n'avons pu mettre en évidence de bénéfice à un traitement par hydrocortisone dans le choc septique des patients d'onco-hématologie. En revanche, la corticothérapie est associée à une tendance à une augmentation du nombre d'infections nosocomiales chez ces patients immunodéprimés.

SP157

Administration d'hémi-succinate d'hydrocortisone lors du choc septique : étude observationnelle française

J. Charpentier, J.-P. Mira

Service de réanimation médicale,

groupe hospitalier Cochin–Broca–Hôtel-Dieu, Paris, France

Introduction : L'administration systématique d'hémi-succinate d'hydrocortisone (HSHC) dans le sepsis sévère reste débattue. Depuis les recommandations de 2010, le traitement par HSHC devrait être réservée aux patients en choc septique ayant des besoins importants en catécholamines, quelque soit le résultat du test à l'ACTH. Cependant, la définition de « besoins importants » reste floue. Ainsi, les raisons de l'administration de cette thérapeutique « dans la vraie vie » sont moins claires. Afin d'apporter un début de réponse à ces questions, nous avons comparé les patients inclus dans l'étude EARSS en fonction du fait qu'ils aient reçu ou non l'HSHC dans le traitement du choc septique.

Patients et méthodes : Tous les patients de l'étude prospective randomisée multicentrique EARSS ont été inclus. Cette étude évaluait l'effet de l'administration précoce d'albumine concentrée sur la mortalité du choc septique. Cette étude étant négative, le bras de randomisation n'a pas été pris en compte. L'administration d'HSHC était systématiquement relevée. Les patients du groupe HSHC avaient reçu au moins une dose d'HSHC. Les patients du groupe contrôle (C) n'ont jamais reçu d'HSHC. Les données ont été comparées en utilisant un test de Mann-Whitney ou un chi 2 selon le type de variable.

Résultats : Entre juillet 2006 et mars 2010, 794 patients ont été analysés dans l'étude EARSS. Le statut HSHC était connu chez 787 patients. Parmi ceux-ci 497 patients ont reçu de l'HSHC (63 %).

Les deux groupes HSHC et C étaient comparables en termes d'âge, de sexe ratio, d'incidence de comorbidités, d'origine du sepsis, d'incidence de bactériémie. Il n'existait pas d'effet-centre. Cependant, les patients recevant de l'HSHC avaient des indices de sévérité significativement plus élevés que les patients du groupe C (IGS2 : 53 [41 ; 67] vs 48 [38 ; 59], SOFA j1 : 10 [8 ; 13] vs 9 [7 ; 11]), avaient plus souvent des suppléances d'organes (dialyse, ventilation mécanique) et avaient des doses plus importantes de noradrénaline. Par ailleurs ces patients recevaient plus souvent de la protéine C activée que les patients « contrôle ». Il n'y avait de différence d'incidence des infections nosocomiales entre les 2 groupes (HSHC 25 %, « contrôle » 21 %, $p = 0,21$). Enfin, la mortalité du groupe HSHC était significativement supérieure à celle du groupe C, 28 vs 20 % ($p < 0,001$).

Discussion : Malgré la controverse actuelle sur la place de l'HSHC dans le choc septique, 66 % des patients inclus dans l'étude EARSS en ont reçu. La décision de prescription semble reposer autant sur les doses de catécholamines administrées (en accord avec les recommandations récentes, mais sans réel cut-off) que sur la gravité des patients (scores de gravité, défaillances d'organes). Dans ce travail, l'impact de l'administration d'HSHC sur le devenir des patients doit être ajusté aux scores de gravité.

Conclusion : Malgré des résultats cliniques controversés, la prescription d'HSHC est encore large chez les patients en choc septique. Du fait des effets secondaires de ce traitement, des recommandations plus précises devraient être données.

SP158

La résistance des macrophages alvéolaires à la tolérance aux endotoxines n'est pas spécifique des endotoxines

F. Philippart¹, C. Fitting², B. Misset¹, J.-M. Cavaillon²

¹Service de réanimation polyvalente,

groupe hospitalier Paris–Saint-Joseph, Paris, France

²Unité cytokines & inflammation, Institut Pasteur de Paris, Paris, France

Introduction : La tolérance aux endotoxines (ou LPS, lipopolysaccharide) [TE] a initialement été mise en évidence par la diminution de la réponse thermique au cours de stimulations répétées par des « pyrogènes bactériens ». Ces effets de la TE ont ensuite été rapportés à une diminution de la production de cytokines proinflammatoires par les macrophages et les monocytes en réponse à des stimulations répétées par le LPS. De plus, le LPS n'est pas le seul agoniste des récepteurs Toll-like (TLR) capable d'induire une TE, d'autres PAMPs (pathogen associated molecular pattern) conduisant à ce phénomène [1]. Notre objectif était d'étudier la réponse in vitro des macrophages alvéolaires (MA) à une double stimulation par le LPS ainsi qu'à une stimulation secondaire par d'autres agonistes des récepteurs Toll-like (TLR) [agoniste TLR2, TLR3 et TLR9] après une stimulation initiale par l'agoniste TLR4. Nous souhaitions également étudier la possibilité d'une tolérance MA lors d'une double stimulation par le même agoniste TLR (homotolérance) ou par deux agonistes différents (cross-tolérance).

Matériels et méthodes : Les cellules d'intérêt étaient des MA primaires issus de souris BALB/c (J). Ces MA ont été stimulés à deux reprises à 24 heures d'intervalle, pour une durée de 20H à chaque fois. Les agonistes TLR utilisés étaient le LPS de *Salmonella abortus equi*, Pam3CSK4, CpG et Poly I : C, agonistes TLR4, TLR2, TLR9 et TLR3 respectivement. Nous avons mesuré la production de TNF en réponse à la seconde stimulation quelle qu'a été la première.

Résultats : Nous avons confirmé l'absence de possibilité de tolérance des MA en réponse au LPS, précédemment objectivé *ex vivo* [2], dans ce modèle exclusivement *in vitro*. Ni la double stimulation par un agoniste TLR2 ni celle par un agoniste TLR9 ne permettent la survenue d'une tolérance. La double stimulation par le même agoniste TLR3 est même responsable d'une augmentation de la production de TNF lors de la seconde stimulation par le poly I : C (« priming »). Les stimulations par deux agonistes TLR différents mettent en évidence un priming lorsque la première stimulation est réalisée par le LPS, le Pam3CSK4 ou le poly I : C, quel que soit l'agoniste utilisé lors de la seconde stimulation. Une stimulation par le CpG est responsable d'un priming de la seconde réponse à l'agoniste TLR2 ou TLR4 mais n'a pas d'effet sur la réponse secondaire à l'agoniste TLR3.

Conclusion : Les MA sont résistants au développement d'une tolérance aux endotoxines que ce soit *ex vivo* ou *in vitro*. Ils sont plus largement résistants au développement d'une tolérance aux agonistes TLR2, 3, 4 et 9. Un effet de « priming » est observé lors de stimulations croisées entre les différents agonistes TLR. Cette particularité du MA suggère un probable rôle du microenvironnement pulmonaire dans la singularité de la réponse.

Références

1. Cavaillon JM (1995) The nonspecific nature of endotoxin tolerance. *Trends Microbiol* 3:320–4
2. Fitting C, Dhawan S, Cavaillon JM (2004) Compartmentalization of tolerance to endotoxin. *J Infect Dis* 189:1295–303