



**HAL**  
open science

# Caractéristiques et impact pronostique des différents types d'immunodépression chez les patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique

Violaine Tolsma

## ► To cite this version:

Violaine Tolsma. Caractéristiques et impact pronostique des différents types d'immunodépression chez les patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00858666

**HAL Id: dumas-00858666**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00858666v1>

Submitted on 5 Sep 2013

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE JOSPEH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

**Année universitaire 2012 /2013**

**Discipline : médecine interne**

**Caractéristiques et impact pronostique des différents types  
d'immunodépression chez les patients admis en réanimation pour sepsis  
sévère ou choc septique**

**THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT**

**Violaine TOLSMA**

**Née le 17/08/1981**

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE  
GRENOBLE**

**Le 2 Septembre 2013**

**DEVANT LE JURY COMPOSE DE**

**Président du jury : M. Jean-François TIMSIT**

**Membres**

**Mme Carole SCHWEBEL**

**Mr Gaëtan GAVAZZI**

**Mr Jacques GAILLAT**

**Directeur de thèse : Mr Jean-François TIMSIT**

**- Institut Albert Bonniot INSERM/UJF U823 équipe 11 « épidémiologie clinique des cancers des voies  
aériennes et des patients de réanimation », Rond point de la Chantourne 38700 La Tronche**

**- Service de réanimation médicale du CHU de Grenoble, Boulevard de la Chantourne 38700 La Tronche**

## RESUME

**Introduction :** les données actuelles sur les patients avec une immunodépression préalable et une infection grave sont limitées. Cette étude a pour objectifs de décrire ces patients lorsqu'ils sont admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique, les comparer aux immunocompétents et évaluer l'impact pronostique du type d'immunodépression.

**Matériel et Méthodes :** étude observationnelle à partir d'une base de données prospective en incluant tous les patients admis pour sepsis sévère ou choc septique de Janvier 1997 à Août 2011 dans 11 services de réanimation. Les patients immunodéprimés ont été classés en 6 profils d'immunodépression. L'analyse pronostique a utilisé un modèle à risque compétitifs (Fine et Gray), la sortie vivant avant J28 étant en compétition avec le décès.

**Résultats :** 1981 patients ont été inclus parmi lesquels 607 (31%) sont immunodéprimés (cancer solide 27%, hémopathie maligne 46%, SIDA 11%, greffe d'organes 9%, pathologie inflammatoire 13%, déficit primitif ou congénital 1%). Le taux de décès à J28 est de 31.3% chez l'immunodéprimé (vs 28.8%). Après ajustement sur les autres facteurs pronostiques, l'immunodépression est un facteur de risque indépendant de décès à J28 (sHR à 1.37 [1.12-1.67]). Analysée en classes, seuls le SIDA (sHR=1.9), l'oncologie solide (sHR=1.8) ou en hématologie (sHR=1.4) non agranulocytaire et l'agranulocytose (sHR=1.7) sont indépendamment associés au pronostic.

**Conclusion :** l'immunodépression est fréquente chez les patients présentant un sepsis sévère ou choc septique. L'analyse de survie montre que certains profils d'immunodépression, outre l'agranulocytose déjà décrite, sont associés à une augmentation du risque de décès

**Mots clés :** immunodépression, sepsis, réanimation, pronostique

## **TITLE**

Characteristics and prognostic impact of different types of immunosuppression in patients admitted to ICU for severe sepsis or septic shock

## **ABSTRACT**

**Introduction:** current data on patients with pre-existing immunosuppression and severe infection are limited. This study aims to describe these patients when admitted to ICU for severe sepsis or septic shock, to compare them with immunocompetent and to evaluate the prognostic impact of the type of immunosuppression.

**Materials and Methods:** we conducted an observational study using a prospective multicenter database. All patients admitted for severe sepsis or septic shock from January 1997 to August 2011 in 11 French ICUs were included. Immunocompromised patients were classified into six profiles of immunosuppression. Prognostic analysis used a competitive risk model (Fine and Gray), in which ICU or hospital discharge being alive before D28 competed with death.

**Results:** 1981 patients were included among whom 607 (31%) were immunocompromised (27% solid cancer, 46% hematological malignancy, 11% AIDS, 9% solid organ transplantation, 13% inflammatory disease, 1% primary or congenital deficiency). The death rate at D28 is 31.3% in immunocompromised (vs. 28.8%). After adjustment on other prognostic factors, immunosuppression (all causes) is an independent risk factor for death at D28 (sHR 1.37 [1.12-1.67]). When we analyzed immunosuppression in classes, only AIDS (sHR = 1.9), solid cancer (sHR = 1.8) or hematology (sHR = 1.4) without agranulocytosis and agranulocytosis (sHR = 1.7) are independently associated with prognosis.

**Conclusion:** immunosuppression is common in patients with severe sepsis or septic shock. Survival analysis shows that some profiles of immunosuppression, in addition to agranulocytosis already described, are associated with an increased risk of death.

**Key words:** immunosuppression, sepsis, ICU, prognosis

Je tiens à remercier,

mon directeur de thèse, le Pr Jean-François Timsit, pour avoir accepté de diriger ce travail puis de présider ce jury, pour votre disponibilité et vos conseils tout au long de la réalisation de cette étude et pour la confiance que vous m'avez accordé, à mes débuts, en m'accueillant au sein du service de réanimation médicale, puis durant tout mon internat ensuite,

chacun des membres du jury pour avoir accepté avec autant d'enthousiasme d'en faire partie,

Carole, pour ce que j'ai eu la chance d'apprendre à tes côtés, de jour comme de nuit,

Gaëtan, pour le plaisir que j'ai eu à travailler avec toi, pour avoir guidé mes premiers pas sur le chemin de la recherche clinique et pour la découverte d'un « *voyage au bout de la nuit* »,

messieurs Jacques Gaillat et Jean-Pierre Bru, pour le bonheur que j'ai eu à me former auprès de vous et pour la confiance que vous me témoignez en m'offrant de revenir travailler dans votre service,

messieurs Aurélien Vesin et Stéphane Ruckly, pour votre aide précieuse et votre disponibilité permanente qui m'ont permis de découvrir, dans la bonne humeur, l'univers des logiciels de statistiques,

madame Hélène Ghelfi, pour ta gentillesse, ta disponibilité, ton écoute et ton aide pendant la réalisation de ce travail et l'ensemble de mon internat,

l'ensemble des médecins réanimateurs, secrétaires et attachés de recherche clinique des centres investigateurs ayant participé à l'étude, pour m'avoir fourni avec gentillesse et rapidité toutes les données dont j'ai eu besoin pour ce travail,

et tous les membres du personnel médical et paramédical des hôpitaux de Grenoble et d'Annecy avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mon internat.

## TABLE DES MATIERES

|   |             |
|---|-------------|
| INTRODUCTION  | pages 6-7   |
| MATERIELS ET METHODES   | pages 8-11  |
| RESULTATS   | pages 12-15 |
| DISCUSSION  | pages 16-20 |
| CONCLUSION  | page 21     |
| TABLEAUX ET FIGURES   | pages 22-34 |
| <u>Figure 1.</u> Flow chart   |             |
| <u>Tableau 1.</u> Description de la population immunodéprimée                               |             |
| <u>Tableau 2.</u> Caractéristiques de la population à l'admission                           |             |
| <u>Figure 2.</u> Sites de l'infection et microorganismes responsables                       |             |
| <u>Figure 3.</u> Courbes d'incidence cumulée du risque de décès entre J0 et J28             |             |
| <u>Tableau 3.</u> Facteurs de risque de décès à J28 (analyse univariée)                     |             |
| <u>Tableau 4.</u> Facteurs de risque de décès à J28 (analyse multivariée)                   |             |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES   | pages 34-36 |
| ANNEXES   | pages 37-40 |
| <u>Annexe 1.</u> Liste des centres dont les données ont été utilisées pour l'étude          |             |
| <u>Annexe 2.</u> Liste des données spécifiques recueillies chez les patients immunodéprimés |             |
| <u>Annexe 3.</u> Comorbidités selon Knaus   |             |
| <u>Annexe 4.</u> SOFA score   |             |
| LISTE DES PU-PH ET MCU-PH 2012/2013   | pages 41-47 |
| SERMENT D'HIPPOCRATE  | page 48     |
| TEXTE DE PAUL VALERY  | page 49     |

## INTRODUCTION

L'infection en réanimation, présente à l'admission ou acquise au cours du séjour, est une préoccupation majeure car elle est fréquente, son incidence ayant augmenté au cours des 20 dernières années (1–4), et un facteur indépendant de mauvais pronostic (5). C'est également une cause de morbidité importante et, par conséquent, d'augmentation des coûts du séjour hospitalier (6). Le sepsis sévère est la première cause de mortalité dans les services de réanimation (à l'exception des services d'Unités de Soins Intensifs Cardiologiques). L'hétérogénéité du sepsis pourrait en parti expliquer que la mortalité associée au sepsis sévère et au choc septique en réanimation reste élevée (actuellement autour de 30%) malgré l'amélioration et l'harmonisation de la prise en charge thérapeutique au cours des dernières années (7,8). En effet, les différents facteurs pronostiques potentiels sont souvent classés en 4 catégories selon le concept PIRO (Prédisposition (9), Infection (10), Réponse inflammatoire (11) et dysfonction d'Organes (12)) proposé en 2001 (13). Des études récentes ont démontré que chacune de ces catégories a un impact sur la survenue du décès dans le cadre de l'infection grave en réanimation (14,15). Parmi les facteurs de prédisposition, l'immunodépression est une comorbidité fréquemment retrouvée car c'est une condition pathologique qui augmente le risque de développer une infection, potentiellement grave (16), et le nombre de patients immunodéprimés a augmenté, ces 20 dernières années, en particulier du fait de l'émergence de nouvelles thérapeutiques (17). Cependant, l'étude de l'immunodépression dans le contexte de l'infection en réanimation présente plusieurs limites. En effet, les causes d'immunodépression ne sont pas toujours précisées ou sont différentes selon les études et toutes les étiologies ne sont pas prises en compte. Par ailleurs, de nombreuses études ne portent que sur une pathologie, telle que le VIH (18) ou l'oncologie (cancer solide ou hémopathie maligne) (19,20), ou un type spécifique d'infection, bactériémie



(21) ou infection pulmonaire (22) en particulier. Enfin, l'impact pronostique de l'immunodépression est toujours évalué de façon globale (toutes causes confondues) mais l'existence d'un impact pronostique dépendant du type d'immunodépression n'est pas connue (23). Cette étude a donc pour objectifs de décrire les patients préalablement immunodéprimés admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique en précisant les pathologies et/ou traitements responsables et les caractéristiques ayant un impact pronostique, puis de les comparer aux patients sans immunodépression, et enfin d'évaluer l'impact pronostique respectif de chaque type d'immunodépression.

## MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle de cohorte à partir d'une base de données informatisée prospective nationale multicentrique de haute qualité, appelée OUTCOMEREA, en utilisant les données provenant de 11 services de réanimation sur la période allant de Janvier 1997 à Août 2011 (date de la dernière mise à jour). La liste des centres est fournie en **annexe 1**.

Cette base a été créée en Décembre 1996 par l'association OUTCOMEREA, composée de médecins réanimateurs. Elle regroupe des données concernant les séjours de patients admis dans des services de réanimation français, à orientation médicale, chirurgicale ou polyvalente, situés dans des centres hospitaliers universitaires ou généraux. Dans chaque service, les praticiens hospitaliers, aidés par des attachés de recherche clinique formés pour cette mission, saisissent quotidiennement dans un e-CRF, à l'aide de logiciels de saisie (VIGIREA devenu ensuite RHEA), pour chaque patient présent, des données cliniques et biologiques à l'admission et au cours du séjour. Ces e-CRF sont ensuite régulièrement rentrés dans la base de données OUTCOMEREA. La base anonyme est transmise à l'entrepôt de données où une sauvegarde est immédiatement réalisée. Une procédure (sous SAS) permet de tester un grand nombre d'incohérence et de renvoyer des demandes de corrections aux médecins référents dans chaque centre avant archivage. La qualité des données est assurée par une implication des médecins référents de chaque centre dans le choix des paramètres saisis, la décision commune de l'ensemble des définitions utilisées, une utilisation commune à des fins de recherche épidémiologiques de la base de données, une interface munie d'alarmes automatiques de saisie et de contrôle, une formation de l'ensemble des personnes participant à la saisie des données et des contrôles de la qualité des données saisis par le biais d'audit avec

nouvelle saisie des données pour un échantillon aléatoire de patients afin d'évaluer la reproductibilité des données (concordance selon le coefficient kappa). Toutes les informations relatives à l'association OUTCOMEREA, la base de données et les publications s'appuyant sur ces données sont disponibles sur le site <http://www.outcomerea.org>.

Pour cette étude, nous avons inclus l'ensemble des patients présentant un sepsis sévère ou un choc septique à l'admission, en sélectionnant tous les séjours de la base qui étaient codés comme sepsis sévère ou choc septique pour les variables initiales suivantes : « symptôme à l'admission » et « diagnostic principal ». Pour chaque patient, des variables permettant de décrire les caractéristiques de la population et susceptibles d'avoir un impact sur la mortalité, ont été recueillies dans la base de données. Elles comprenaient les facteurs de prédisposition : âge, sexe, diabète, comorbidités hépatique, cardiovasculaire, respiratoire et rénale selon Knaus (**annexe 3**); les modalités d'admission en réanimation : type d'admission (médecine, chirurgie urgente, chirurgie programmée), admission directe ou transfert depuis un autre service, durée de séjour à l'hôpital avant l'admission ; la stratégie thérapeutique initiale : limitation ou arrêt thérapeutique à J1 ou au cours du séjour et son délai, antibiothérapie à J1 et son caractère adapté, autre traitement anti infectieux à J1, suppléance ventilatoire par ventilation non invasive (VNI) ou ventilation mécanique invasive (VMI) à J1 ou J2 ; les caractéristiques de l'infection : site infecté, microorganisme responsable, caractère communautaire ou nosocomial (défini par une durée d'hospitalisation de plus de 48 heures avant l'admission en réanimation), présence d'une bactérie multi résistante ; la réponse inflammatoire : évaluée par la présence d'un choc septique (défini par l'existence d'une hypotension artérielle avec administration d'amines vasopressives) ; la dysfonction d'organe : appréciée par la moyenne du SOFA score (**annexe 4**) global, par organe et sans la composante hémodynamique à J1 et J2; le séjour hospitalier : durée de séjour en réanimation et à l'hôpital.

La variable dépendante pour l'étude pronostique correspondait à la survenue du décès en réanimation ou à l'hôpital avant J28, quelle que soit sa cause.

Pour retrouver les patients qui présentaient une immunodépression avant l'admission, quelle que soit sa cause, nous avons recherché tous les patients qui répondaient à au moins un des critères suivants : immunodépression selon le score de Knaus, code SAPS avec VIH ou cancer métastasé ou hémopathie maligne, variable immunodépression (spécifique de la base de données) comprenant aplasie, corticothérapie supérieure à 1 mois ou à 2 mg/kg/j, chimiothérapie, transplantation d'organe solide ou VIH et codes thésaurus correspondant à des pathologies pouvant induire une immunodépression (SIDA, transplantation d'organe, cancer solide, hémopathie maligne, déficit immunitaire primitif ou congénital, agranulocytose ou aplasie) ou à des thérapeutiques immunosuppressives (traitement immunosuppresseur, chimiothérapie, greffe de moelle osseuse). Une variable binaire correspondant à l'existence d'une immunodépression préalable toutes causes confondues a ainsi été créée. Tous les dossiers de ces patients ont ensuite été relus pour préciser la pathologie responsable de l'immunodépression et les traitements associés pouvant induire une immunodépression afin de classer les patients en 6 profils d'immunodépression : VIH, greffe d'organe solide sous immunosuppresseur et/ou corticothérapie, cancer solide +/- chimiothérapie et/ou radiothérapie avec ou sans agranulocytose, hémopathie maligne +/- chimiothérapie et/ou radiothérapie +/- greffe de cellules souches ou de moelle osseuse avec ou sans agranulocytose, pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire sous corticothérapie et/ou immunosuppresseurs et déficit immunitaire primitif ou congénital. De plus, des données complémentaires, spécifiques à chaque maladie ou traitement, permettant d'affiner la description de cette population ont été recherchées. La liste des ces données est fournie en **annexe 2**.

Pour les statistiques descriptives, les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage et les variables quantitatives en médiane, premier et troisième quartiles. Le test

du Chi-2, pour les variables qualitatives, et le test de Mann et Whitney, pour les variables quantitatives, ont été utilisés pour comparer les données entre les patients sans et avec une immunodépression préalable. Pour l'analyse de survie, le critère de jugement était le statut vital à J28 ; le T0 correspondait à l'admission en réanimation et le suivi des patients était censuré après 28 jours. La survenue du décès avant 28 jours (en réanimation ou à l'hôpital après la sortie de la réanimation) était prise en compte quelque soit sa cause. Une analyse univariée a été faite pour identifier les facteurs de risque de décès à J28, pour laquelle un modèle de sous distribution de Fine et Gray a été utilisé dans lequel la sortie vivant du service de réanimation ou de l'hôpital avant J28 était considérée comme un événement en compétition avec la survenue du décès. Pour l'analyse multivariée, toutes les variables associées à la survenue du décès à J28 en analyse univariée avec une p valeur inférieure à 0.25 ont été proposées à une procédure de sélection pas à pas. Là encore un modèle à risques compétitifs de Fine et Gray a été utilisé. Les variables étaient conservées dans le modèle final lorsque leur p valeur restait inférieure à 5%. De plus une stratification sur le centre a été faite. L'immunodépression comme variable binaire (toute cause confondue) puis comme variable en classe (selon le type d'immunodépression), avec pour classe de référence l'absence d'immunodépression, a ensuite été rentrée dans le modèle multivarié. Les éventuelles interactions cliniquement pertinentes entre les variables ont été testées 2 à 2. L'hypothèse de proportionnalité des risques a également été vérifiée pour chaque variable. Un seuil de significativité de 5% a été retenu pour l'ensemble des analyses statistiques. Les logiciels SAS 9.3 (Carry, NC) et R 2.1 (Vienne, Austria) ont été utilisés.

L'étude portant sur les déterminants du pronostic des patients de réanimation a reçu l'accord de l'IRB Clermont-Ferrand-Grenoble qui a jugé le consentement éclairé non nécessaire. L'étude a reçu l'accord du CCTIRS et de la CNIL.

## RESULTATS

Parmi 14 419 patients, 1981 (13.7%) étaient admis en réanimation pour un sepsis sévère ou un choc septique. Les patients ayant une immunodépression préalable, quelle que soit sa cause, représentaient 30,6% de la population totale incluse. L'oncologie était la cause d'immunodépression la plus fréquente avec un cancer solide chez 164 (27%) patients et une hémopathie maligne chez 280 (46.1%). Pour les autres types d'immunodépression, on retrouvait 68 (11.2%) patients avec une infection à VIH, 57 (9.3%) transplantés d'organe solide et 80 (13.2%) patients atteints d'une pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire. Les déficits immunitaires primitifs ou congénitaux étaient très rares (0.9%). Par ailleurs, presque 10% des patients immunodéprimés avaient une association de deux ou trois pathologies. Le taux brut de décès à 28 jours était de 28.8% chez les patients sans immunodépression et de 31.3% chez ceux avec immunodépression (**figure 1**).

L'ensemble des données recueillies décrivant les caractéristiques spécifiques des patients selon leur type d'immunodépression est fournie dans le **tableau 1**.

Pour les patients d'oncologie, la pathologie était de diagnostic récent avant l'admission en réanimation (avec un délai médian de 9 mois pour le cancer solide et 7 mois pour l'oncohématologie). La majorité des ces patients étaient sous chimiothérapie et, le plus souvent, il s'agissait de la première ligne de traitement avec un court délai médian depuis la dernière cure (17 jours). A l'inverse, pour les patients immunodéprimés de type VIH, greffés d'organe solide ou avec une pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire, le délai médian entre le début de la maladie et l'entrée en réanimation était beaucoup plus long (70, 26 et 122 mois respectivement). D'autre part, une proportion importante des patients sous

immunosuppresseurs avaient une corticothérapie associée (65% pour les transplantés d'organe et 75% pour les patients avec une pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire).

Les caractéristiques des patients à l'admission et la comparaison en fonction du statut immunitaire sont présentées dans le **tableau 2**.

Les patients immunodéprimés étaient plus souvent admis pour un motif médical (dans 89% des cas). Ils étaient plus jeunes avec un âge médian de 60 ans [49-70] (vs 68 [53-76]), avaient moins de comorbidités, en particulier de diabète (8.7 vs 18.1%,  $p<.01$ ) et de pathologies hépatique (4.3 vs 7.7%,  $p<.01$ ) ou cardiovasculaire (9.7 vs 14.7%,  $p<.01$ ).

Ils recevaient plus fréquemment une ventilation non invasive (dans 8.7% des cas vs 6,  $p=0.02$ ) et moins souvent une ventilation mécanique invasive (46.6 vs 66.2%,  $p<.01$ ) dans les deux premiers jours d'hospitalisation. L'antibiothérapie initiale était plus large et comportait plus fréquemment un aminoside, pénème, glycopeptide ou macrolide. Cependant la proportion d'adéquation initiale était similaire dans les 2 groupes (55 vs 56%). Les antifongiques et antiviraux étaient également plus souvent utilisés (8.6 vs 0.9% et 15.2 vs 5.3% respectivement,  $p<.01$ ) chez ces patients.

Concernant les causes du sepsis, les sites de l'infection et les pathogènes responsables étaient différents (**figure 2**). Les patients immunodéprimés avaient plus de bactériémie (46.8 vs 30.6%,  $p<.01$ ), d'infection pulmonaire (48.4 vs 23.9%,  $p<.01$ ) ou de voie veineuse centrale (12.5 vs 2.9%,  $p<.01$ ) et moins d'infection urinaire (14.2 vs 18.2%,  $p=0.03$ ). On ne mettait pas en évidence de différence significative pour les autres sites. D'autre part, l'atteinte de plusieurs sites était plus fréquente (50 vs 29.9%,  $p<.01$ ). Chez les patients immunodéprimés, il y avait plus d'infections à *Pseudomonas sp* (13.5 vs 6.6%,  $p<.01$ ), gram négatif autre que entérobactéries (21,6 vs 16,4%,  $p<.01$ ), gram positif autre que le pneumocoque et le staphylocoque (11.5 vs 8.8%,  $p=0.06$ ), anaérobie et mycobactérie. Il y avait également plus

d'infections fongiques et virales (16 vs 8% et 6 vs 2%,  $p < .01$ , respectivement). Les infections sans documentation microbiologique étaient moins fréquentes (24,4 vs 33,3%,  $p < .01$ ) et les infections avec plusieurs germes retrouvés plus fréquentes (43,3 vs 32,4%,  $p < .01$ ). Par contre, il n'y avait pas de différence significative en termes d'infections nosocomiales ou de bactéries multirésistantes.

Les patients immunodéprimés présentaient moins souvent un choc septique initial (50.4% vs 57.4,  $p < .01$ ).

On ne mettait pas en évidence de différence concernant le SOFA score global mais si on regardait le détail par organe du SOFA score, les patients immunodéprimés avaient de façon significative plus de défaillances hématologique et hépatique et moins de défaillances pulmonaire, hémodynamique, neurologique ou rénale.

La durée de séjour en réanimation était significativement plus courte pour les patients immunodéprimés (médiane à 5 jours contre 7,  $p < .01$ ), tandis que la durée de séjour à l'hôpital était comparable avec une médiane à 22 jours dans les 2 groupes.

Les courbes d'incidence cumulée du risque de décès entre J0 et J28 en fonction du statut immunitaire n'étaient pas significativement différentes (**figure 3**). Les facteurs de risque de décès à J28, en analyse univariée, présentés dans le **tableau 3**, étaient l'âge élevé, les comorbidités cardiovasculaire et hépatique, le transfert d'un service hospitalier, la limitation ou l'arrêt thérapeutique le jour de l'admission, le site de l'infection, le caractère nosocomial de l'infection, la présence d'un choc septique, le SOFA score (sans la composante hémodynamique) élevé. D'autre part, l'antibiothérapie initiale adaptée était un facteur protecteur. Ces facteurs restaient associés à la survenue du décès à J28 en analyse multivariée à l'exception du transfert et de la présence d'une infection nosocomiale. Le site de l'infection était un facteur indépendant de mauvais pronostic avec une augmentation du risque de décès



en cas d'infection pulmonaire (subHR à 1.682 [1.171-2.417]) ou intraabdominale (subHR à 1.498 [1.017-2.207]). Après ajustement sur l'ensemble des facteurs pronostiques, on trouvait que l'immunodépression, quelle que soit sa cause, était un facteur de risque indépendant de décès à J28 avec un subHR à 1.368 [1.120-1.672]. D'autre part, on montrait que l'infection par le VIH, le cancer solide (non agranulocytaire), l'oncohématologie (non agranulocytaire) et l'agranulocytose (quelle que soit sa cause) étaient associés, de façon significative, à une augmentation du risque de décès à J28 avec des sub HR à 1.921 [1.077-3.408], 1.808 [1.249-2.616], 1.414 [1.002-1.994] et 1.653 [1.229-2.224] respectivement. Par contre, la greffe d'organe solide, les pathologies inflammatoires ou dysimmunitaires et l'association de plusieurs types d'immunodépressions n'étaient pas significativement associés à un mauvais pronostic. Ces résultats sont présentés dans le **tableau 4**.

## DISCUSSION

Dans cette cohorte de patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique, on retrouve une incidence élevée de l'immunodépression préalable. Les patients immunodéprimés ont un terrain, par ailleurs, plus favorable et les causes de sepsis sont différentes de celles des patients immunocompétents. On retrouve que l'immunodépression, est un facteur indépendant de mauvais pronostic. D'autre part, au sein des causes d'immunodépression, le VIH, l'oncologie (en l'absence d'agranulocytose) et l'agranulocytose (quelle que soit sa cause) sont associés à une augmentation du risque de décès.

Ce travail présente l'intérêt d'étudier spécifiquement l'immunodépression préexistante chez les patients de réanimation avec un sepsis sévère ou un choc septique, en s'intéressant en même temps à toutes les causes d'immunodépression, ce qui n'a encore jamais été réalisé. D'autre part, la taille de la base de données utilisée permet d'obtenir une cohorte importante de patients immunodéprimés, en particulier pour les pathologies peu étudiées comme les maladies inflammatoires ou dysimmunitaires. La relecture de tous les dossiers de ces patients conduit à une description précise de cette population. La qualité des données saisies dans la base OUTCOMEREA, du fait d'un recueil prospectif, de l'utilisation de logiciels permettant de corriger rapidement les valeurs aberrantes ou manquantes et la reproductibilité des données saisies, permet des analyses statistiques fiables. L'étude pronostique essaie de prendre en compte le plus grand nombre de facteurs de confusion potentiels et utilise un modèle statistique adapté à l'étude de la survie chez les patients de réanimation, qui prend en compte la vitesse d'acquisition de l'évènement et la censure informative (24). Enfin on a choisi d'étudier uniquement les sepsis sévère et choc septique à l'admission pour éviter un facteur de

confusion potentiel du fait de l'immunodépression acquise secondairement en réanimation et induite par le sepsis (25).

L'incidence de l'immunodépression retrouvée dans ce travail est supérieure à celle rapportée dans d'autres études (environ 20%) (1,2). Ceci peut s'expliquer par le fait qu'on rassemble ici toutes les causes d'immunodépression et que la méthodologie utilisée a peut-être permis de retrouver un plus grand nombre de patients. D'autre part, les services de réanimation participant à l'étude sont majoritairement universitaires et l'un des services est spécialisé dans la prise en charge de patients d'oncologie, ce qui augmente probablement le nombre de patients immunodéprimés. Le taux brut de décès d'environ 30% est en accord avec les données actuelles retrouvées dans la littérature. Le groupe immunodéprimé est constitué de patients plus jeunes et avec moins de comorbidités, peut-être parce qu'il existe une limitation de l'admission des patients immunodéprimés en réanimation pour sepsis grave lorsque le terrain est par ailleurs défavorable. Comme l'on pouvait s'y attendre, les patients immunodéprimés ont plus souvent des bactériémies ou des pneumonies et des infections à germes opportunistes. Cependant, de façon surprenante, on ne retrouve pas de différence en termes de bactéries multirésistantes ou d'infection nosocomiale, contrairement à d'autres études (26). En cohérence avec la pratique clinique, le traitement anti infectieux initial est plus large chez les patients immunodéprimés. Ceux-ci reçoivent également plus de ventilation non invasive et moins de ventilation mécanique initialement. Il a été démontré, en particulier en cas d'infection par le VIH (27) et en oncologie (19,28), que la ventilation mécanique invasive est un facteur de mauvais pronostic, expliquant que les cliniciens privilégient au départ la VNI et retardent l'utilisation de la VMI. L'absence de différence concernant la limitation ou l'arrêt des soins selon le statut immunitaire laisse penser que l'immunodépression préexistante n'est pas un argument décisionnel et que les patients, limités

en amont de l'admission en réanimation, bénéficient ensuite d'une stratégie thérapeutique identique à celle des immunocompétents. D'autre part, de façon étonnante, les patients immunodéprimés présentent moins de choc septique initial et ont une durée de séjour en réanimation plus courte. On peut, pour l'expliquer, faire l'hypothèse que les patients immunodéprimés sont admis plus précocement en réanimation mais ceci ne peut pas être vérifié puisqu'on ne connaît pas la date de début du sepsis. Les facteurs de risque de décès identifiés en analyse multivariée sont ceux habituellement retrouvés dans les études pronostiques sur le sepsis sévère ou le choc septique. Cependant le site de l'infection est un facteur indépendant de mauvais pronostic, ce qui n'est pas retrouvé dans d'autres études récentes (29). L'analyse de survie confirme l'impact pronostique de l'immunodépression, quelle que soit sa cause, déjà rapporté dans la littérature (23). Par contre elle permet de démontrer que certains types d'immunodépression sont plus fortement associés au risque de décès. L'agranulocytose est souvent retrouvée comme facteur de mauvais pronostic chez les patients d'oncologie (28), par contre l'impact pronostique péjoratif de l'infection par le VIH, du cancer solide ou des hémopathies malignes en l'absence d'agranulocytose, contrairement à la greffe d'organe solide et aux pathologies inflammatoires ou dysimmunitaires, n'était pas démontré jusqu'ici. Ces résultats suggèrent que la neutropénie est plus fortement associée au risque de décès que la lymphopénie. Cependant, l'infection par le VIH est également fortement associée à la survenue du décès, peut-être du fait d'une lymphopénie plus profonde que celle induite par les traitements corticoïdes ou immunosuppresseurs dans le cadre de la greffe d'organe solide ou des pathologies inflammatoires ou dysimmunitaires.

L'étude présente néanmoins des faiblesses méthodologiques. D'abord, le mode de sélection des patients avec un sepsis sévère ou un choc septique était basé sur le codage diagnostique réalisé par les médecins investigateurs. Il n'a pas utilisé les paramètres biologiques, cliniques

et thérapeutiques recueillis de façon journalière, qui permettent de détecter un plus grand nombre de patients avec un sepsis sévère ou un choc septique (29). Par ailleurs, la population sélectionnée, correspondait en majorité à des patients hospitalisés dans des centres hospitaliers universitaires, ce qui peut également constituer un biais de sélection. D'autre part, seuls les comptes rendus des patients immunodéprimés ont été relus et ont abouti à certaines corrections de variables de la base de données. Cependant ces corrections ne concernaient qu'un faible nombre de variables et le biais d'information résultant a été considéré comme mineur. Par ailleurs, la qualité des données saisies à partir des comptes rendus d'hospitalisation des séjours en réanimation était moindre, avec un nombre important de valeurs manquantes pour certaines variables, du fait du recueil rétrospectif. Cependant ces données n'ont été utilisées que pour des statistiques descriptives. Enfin, le T0 pour l'analyse de survie correspondait à l'admission en réanimation et non pas au début du sepsis, qu'il était difficile de dater, ceci pouvant entraîner un biais mais dont l'importance ne peut être mesurée. D'autres causes classiques d'immunodépression, telles que le diabète, l'hépatopathie chronique ou l'âge élevé, n'ont pas été retenues comme profils d'immunodépression et pourraient constituer un facteur de confusion potentiel. Cependant, ces paramètres ont été pris en compte dans l'analyse pronostique, ce qui a permis un ajustement sur ces variables, et l'impact de l'âge et de la comorbidité hépatique bien connu a été retrouvé. Concernant l'analyse de survie, la prise en compte du décès quelle que soit sa cause ne permet pas de faire la part des choses entre le décès lié au sepsis et celui éventuellement induit par la pathologie sous-jacente responsable de l'immunodépression. Néanmoins, l'étude concernant la mortalité précoce, on peut supposer que l'épisode infectieux aiguë était responsable du décès dans la majorité des cas. Enfin, à l'intérieur des 6 profils d'immunodépression choisis dans l'étude, les patients ont des degrés d'immunodépression différents et cela n'est pas pris en compte dans l'analyse pronostique, à l'exception de la présence ou non d'une agranulocytose. En

effet, l'analyse se fonde sur des données cliniques et non pas sur des données cellulaires, et en particulier l'importance de la lymphopénie et son impact n'ont pas pu être étudié.

## CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Violaine TOLSMA

TITRE : Caractéristiques et impact pronostique des différents types d'immunodépression chez les patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique

### CONCLUSION

L'immunodépression est une comorbidité fréquente chez les patients présentant une infection grave. Parmi les 1981 malades de 11 services de réanimation porteurs d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, 607 étaient immunodéprimés. Ces patients étaient plus jeunes, avaient moins de comorbidités autres, recevaient à l'entrée un traitement anti infectieux plus large et moins de ventilation mécanique invasive, présentaient moins de choc septique initial et avaient une durée de séjour en réanimation plus courte, que les patients immunocompétents. Cette étude a confirmé que, chez les patients admis en réanimation pour sepsis sévère ou choc septique, indépendamment de l'étiologie, de la gravité et des maladies chroniques associées, l'immunodépression, toutes causes confondues, est un facteur de mauvais pronostic.

Par ailleurs, nous avons montré que l'impact pronostique des 6 types d'immunodépression étudiés était différent ; très péjoratif pour les patients avec une infection par le VIH, un cancer solide (non agranulocytaire), une hémopathie maligne (non agranulocytaire) ou une agranulocytose (quelle que soit sa cause), de meilleur pronostic pour les patients avec greffe d'organe solide ou pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire .

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 09 Juillet 2013

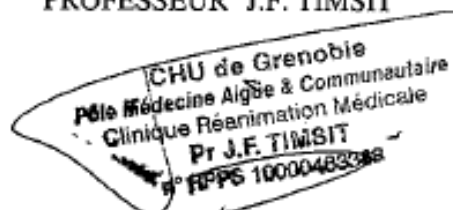
LE DOYEN

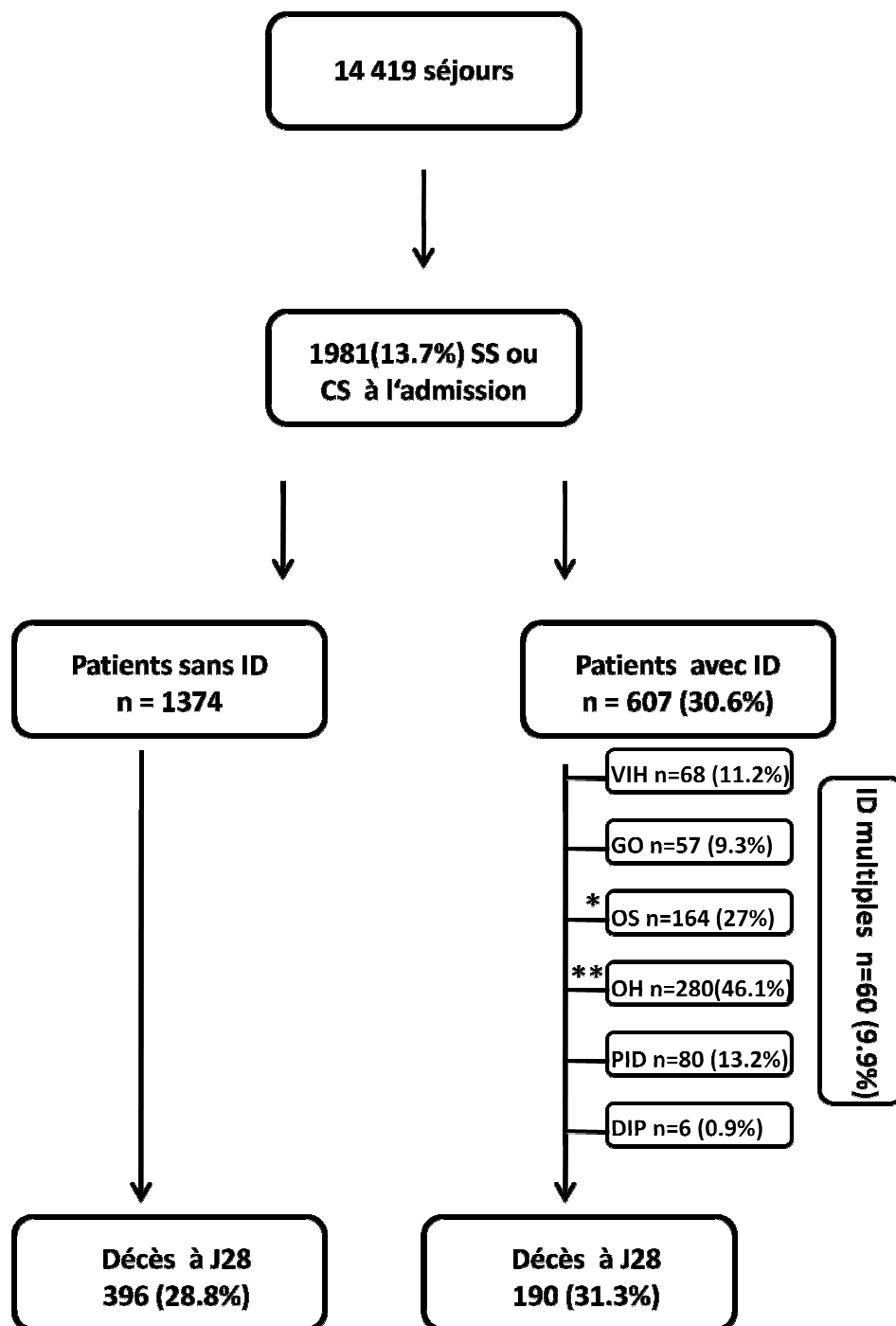
J.P. ROMANET



LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR J.F. TIMSIT





\* dont 45 (27.4%) avec agranulocytose  
 \*\* dont 120 (42.9%) avec agranulocytose

abréviations

- SS = sepsis sévère, CS = choc septique
- ID = immunodépression
- GO = greffe d'organe solide
- OS = oncologie solide
- OH = oncohématologie
- PID = pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire
- DIP = déficit immunitaire primitif ou congénital



**Tableau 1.** Description de la population immunodéprimée

| type d'immunodépression | variables                                  | valeurs          | valeurs manquantes |
|-------------------------|--|------------------|--------------------|
| VIH                     |  | 68 (11.2)        |                    |
|                         | avec autre ID associée                     | 27 (39.7)        |                    |
|                         | charge virale (copies/ml)                  | 786 [0 ; 100000] | 38                 |
|                         | charge virale négative                     | 9 (30)           |                    |
|                         | taux de CD4/mm3                            | 226 [56 ; 394]   | 26                 |
|                         | CD4 inférieurs à 200/mm3                   | 20 (47.6)        |                    |
|                         | traitement antirétroviral à l'admission    | 44 (64.7)        |                    |
|                         | ligne de traitement                        |                  |                    |
|                         | non renseigné                              | 48               |                    |
|                         | 1ère ligne                                 | 14 (70)          |                    |
|                         | 2ème ligne                                 | 2 (10)           |                    |
|                         | 3ème ligne ou plus                         | 4 (20)           |                    |
|                         | délai entre diagnostic et admission (mois) | 70 [5 ; 161]     | 6                  |
| greffe organe solide    |  | 57 (9.3)         |                    |
|                         | avec autre ID associée                     | 11 (19.3)        |                    |
|                         | délai entre greffe et admission (mois)     | 26 [4 ; 135]     |                    |
|                         | organe greffé                              |                  |                    |
|                         | cœur                                       | 2 (3.5)          |                    |
|                         | foie                                       | 13 (22.8)        |                    |
|                         | poumon                                     | 3 (5.3)          |                    |
|                         | rein                                       | 38 (66.7)        |                    |
|                         | rein et pancréas                           | 1 (1.8)          |                    |
|                         | corticothérapie                            | 37 (64.9)        |                    |
|                         | durée de la corticothérapie (mois)         | 8 [1 ; 122]      | 8                  |
|                         | type de corticoïde                         |                  |                    |
|                         | cortancyl                                  | 21 (36.8)        |                    |
|                         | hydrocortisone                             | 3 (5.3)          |                    |
|                         | prednisone                                 | 1 (1.8)          |                    |
|                         | solumedrol                                 | 4 (7)            |                    |
|                         | solupred                                   | 4 (7)            |                    |
|                         | non renseigné                              | 24 (42.1)        |                    |
|                         | type d'immunosuppresseur                   |                  |                    |
|                         | azathioprine                               | 4 (7)            |                    |
| ciclosporine            | 16 (28.1)                                  |                  |                    |
| mmf                     | 30 (52.6)                                  |                  |                    |
| tacrolimus              | 27 (47.4)                                  |                  |                    |
| sirolimus               | 4 (7)                                      |                  |                    |
| autre                   | 3 (5.3)                                    |                  |                    |
| association IS          | 33 (57.9)                                  |                  |                    |

Tableau 1. (suite)

| type d'immunodépression | variables                               | valeurs                                    | valeurs manquantes |    |
|-------------------------|---|--|--------------------|----|
| <b>cancer solide</b>    |   | 164 (27)                                   |                    |    |
|                         | avec autre ID associée                  | 27 (16.5)                                  |                    |    |
|                         | origine primitive                       |  |                    |    |
|                         |   | respiratoire                               | 37 (22.6)          |    |
|                         |   | tube digestif                              | 43 (26.2)          |    |
|                         |   | gynécologie                                | 33 (20.1)          |    |
|                         |   | endocrinien                                | 3 (1.8)            |    |
|                         |   | système nerveux                            | 2 (1.2)            |    |
|                         |   | génito urinaire                            | 8 (4.9)            |    |
|                         |   | autre                                      | 38 (23.2)          |    |
|                         |   | délai entre diagnostic et admission (mois) | 9 [4 ; 32]         | 15 |
|                         |   | évolution métastatique                     | 78 (72.9)          | 57 |
|                         |   | agranulocytose                             | 45 (27.4)          |    |
|                         |   | chimiothérapie                             | 151 (92.1)         |    |
|                         |   | ligne de chimiothérapie                    |                    |    |
|                         |   | 1ère ligne                                 | 95 (68.3)          |    |
|                         |   | 2ème ligne                                 | 25 (18)            |    |
|                         |   | 3ème ligne ou plus                         | 19 (13.7)          |    |
|                         |   | non renseigné                              | 25                 |    |
|                         |   | délai depuis dernière chimio (jours)       | 17 [9 ; 44]        | 30 |
|                         |   | radiothérapie                              | 58 (35.4)          |    |
|                         | délai depuis début radiothérapie (mois) | 4 [1 ; 6]                                  | 26                 |    |
| <b>onco hématologie</b> |   | 280 (46.1)                                 |                    |    |
|                         | avec autre ID associée                  | 45 (16.1)                                  |                    |    |
|                         | type                                    |  |                    |    |
|                         |   | lymphome B de bas grade                    | 15 (5.4)           |    |
|                         |   | lymphome B de haut grade                   | 37 (13.2)          |    |
|                         |   | lymphome T                                 | 14 (5)             |    |
|                         |   | lymphome de la zone marginale              | 1 (0.4)            |    |
|                         |   | maladie de Hodgkin                         | 16 (5.7)           |    |
|                         |   | leucémie lymphoïde chronique               | 22 (7.9)           |    |
|                         |   | leucémie aigüe lymphoïde                   | 25 (8.9)           |    |
|                         |   | leucémie aigüe myéloïde I                  | 6 (2.1)            |    |
|                         |   | leucémie aigüe myéloïde II                 | 6 (2.1)            |    |
|                         |   | leucémie aigüe myéloïde III                | 6 (2.1)            |    |
|                         |   | leucémie aigüe myéloïde IV                 | 17 (6.1)           |    |
|                         |   | leucémie aigüe myéloïde V                  | 5 (1.8)            |    |
|                         |   | leucémie à tricholeucocytes                | 1 (0.4)            |    |
|                         |   | myélodysplasie                             | 12 (4.3)           |    |
|                         |   | myélome                                    | 42 (15)            |    |
|                         |   | maladie de Waldenström                     | 2 (0.7)            |    |
|                         |   | aplasie médullaire idiopathique            | 2 (0.7)            |    |
|                         |   | autre                                      | 51 (18.2)          |    |

Tableau 1. (suite)

| type d'immunodépression                           | variables                                  | valeurs          | valeurs manquantes |
|---|--|------------------|--------------------|
| <b>onco hématologie</b>                           |  |                  |                    |
|   | agranulocytose                             | 120 (42.9)       |                    |
|   | chimiothérapie                             | 222 (79.3)       |                    |
|   | ligne de chimiothérapie                    |                  |                    |
|   | 1ère ligne                                 | 124 (57.1)       |                    |
|   | 2ème ligne                                 | 50 (23)          |                    |
|   | 3ème ligne ou plus                         | 43 (19.8)        |                    |
|   | non renseigné                              | 63               |                    |
|   | durée depuis la dernière chimio (jours)    | 17 [10 ; 39]     | 25                 |
|   | radiothérapie                              | 22 (7.9)         |                    |
|   | greffe                                     | 63 (22.5)        |                    |
|   | type de greffe                             |                  |                    |
|   | cellules souches                           | 24 (85.7)        |                    |
|   | moelle osseuse                             | 4 (14.3)         |                    |
|   | allogreffe                                 | 29 (46)          |                    |
|   | autogreffe                                 | 34 (54)          |                    |
|   | délai depuis la greffe (mois)              | 4.5 [0 ; 14.5]   | 3                  |
| <b>pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire</b> |  | 80 (13.2)        |                    |
|   | avec autre ID associée                     | 19 (23.7)        |                    |
|   | pathologie                                 |                  |                    |
|   | polyarthrite rhumatoïde                    | 25 (31.6)        |                    |
|   | maladie inflammatoire de l'intestin        | 13 (16.5)        |                    |
|   | lupus érythémateux disséminé               | 7 (8.9)          |                    |
|   | rhumatisme psoriasique                     | 2 (2.5)          |                    |
|   | sarcoïdose                                 | 1 (1.3)          |                    |
|   | spondylarthropathie                        | 3 (3.8)          |                    |
|   | syndrome de Gougerot Sjögren               | 2 (2.5)          |                    |
|   | vascularite systémique                     | 3 (3.8)          |                    |
|   | autre                                      | 23 (29.1)        |                    |
|   | délai entre diagnostic et admission (mois) | 122 [35.5 ; 230] | 40                 |
|   | corticothérapie                            | 60 (75)          |                    |
|   | type de corticoïde                         |                  |                    |
|   | betnesol                                   | 2 (2.6)          |                    |
|   | cortancyl                                  | 37 (47.4)        |                    |
|   | entocort                                   | 1 (1.3)          |                    |
|   | prednisone                                 | 1 (1.3)          |                    |
|   | solupred                                   | 6 (7.7)          |                    |
|   | non renseigné                              | 31 (39.7)        |                    |
|   | traitement immunosuppresseur (IS)          | 32 (40)          |                    |
|   | type                                       |                  |                    |
|   | ciclosporine                               | 2 (2.5)          |                    |
|   | tacrolimus                                 | 1 (1.3)          |                    |
|   | methotrexate                               | 13 (16.3)        |                    |

Tableau 1. (suite)

| <b>type d'immunodépression</b>                        | <b>variables</b> | <b>valeurs</b> | <b>valeurs<br/>manquantes</b> |
|---|------------------|----------------|-------------------------------|
| <b>pathologie inflammatoire ou<br/>dysimmunitaire</b> | type IS          | rituximab      | 2 (2.5)                       |
|   |                  | autre IS       | 2 (2.5)                       |
|   | association d'IS | 4 (5)          |                               |

**Variables qualitatives exprimées en effectif et pourcentage**

**Variables quantitatives exprimées en médiane et premier et troisième quartiles**

**Tableau 2.** Caractéristiques de la population à l'admission

| variables                          | population totale<br>n=1981 | non immunodéprimés<br>n=1374 | immunodéprimés<br>n=607 | p valeur |
|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------|----------|
| type d'admission                   |                             |                              |                         | <.01     |
| médecine                           | 1436 (72.5)                 | 896 (65.2)                   | 540 (89)                |          |
| chirurgie urgente                  | 464 (23.4)                  | 405 (29.5)                   | 59 (9.7)                |          |
| chirurgie programmée               | 81 (4.1)                    | 73 (5.3)                     | 8 (1.3)                 |          |
| âge                                | 65 [53 ; 76]                | 68 [56-78]                   | 60 [49-70]              | <.01     |
| sexe masculin                      | 1169 (59)                   | 802 (58.4)                   | 367 (60.5)              | 0.38     |
| diabète                            | 302 (15.2)                  | 249 (18.1)                   | 53 (8.7)                | <.01     |
| comorbidités selon Knaus (hors ID) |                             |                              |                         |          |
| hépatique                          | 132 (6.7)                   | 106 (7.7)                    | 26 (4.3)                | <.01     |
| cardiovasculaire                   | 258 (13)                    | 199 (14.5)                   | 59 (9.7)                | <.01     |
| respiratoire                       | 208 (10.5)                  | 152 (11.1)                   | 56 (9.2)                | 0.22     |
| rénale                             | 132 (6.7)                   | 87 (6.3)                     | 45 (7.4)                | 0.37     |
| au moins 1 comorbidité             | 588 (29.7)                  | 440 (32)                     | 148 (24.4)              | <.01     |
| transfert                          | 1040 (52.5)                 | 724 (52.7)                   | 316 (52.1)              | 0.79     |
| durée avant transfert (jours)      | 2 [1 ; 6]                   | 2 [1-6]                      | 2 [1-8]                 | 0.44     |
| limitation thérapeutique à J1      | 48 (2.4)                    | 34 (2.5)                     | 14 (2.3)                | 0.82     |
| limitation en cours de séjour      | 260 (13.1)                  | 173 (12.6)                   | 87 (14.3)               | 0.29     |
| délai entre J2 et limitation       | 8 [2 ; 18.5]                | 8 [3-20]                     | 8 [2-17]                | 0.44     |
| VNI à J1 ou J2                     | 135 (6.8)                   | 82 (6)                       | 53 (8.7)                | 0.02     |
| VM à J1 ou J2                      | 1193 (60.2)                 | 910 (66.2)                   | 283 (46.6)              | <.01     |
| traitement antibiotique à J1       |                             |                              |                         |          |
| beta lactamine                     | 1435 (72.4)                 | 1032 (75.1)                  | 403 (66.4)              | <.01     |
| aminoside                          | 883 (44.6)                  | 571 (41.6)                   | 312 (51.4)              | <.01     |
| pénème                             | 264 (13.3)                  | 133 (9.7)                    | 131 (21.6)              | <.01     |
| glycopeptide                       | 373 (18.8)                  | 186 (13.5)                   | 187 (30.8)              | <.01     |
| linezolid                          | 22 (1.1)                    | 17 (1.2)                     | 5 (0.8)                 | 0.42     |
| rifampicine                        | 23 (1.2)                    | 19 (1.4)                     | 4 (0.7)                 | 0.17     |
| macrolide                          | 166 (8.4)                   | 91 (6.6)                     | 75 (12.4)               | <.01     |
| lincosamide                        | 30 (1.5)                    | 25 (1.8)                     | 5 (0.8)                 | 0.09     |
| synergistine                       | 1 (0.1)                     | 1 (0.1)                      |                         | 0.51     |
| fosfomycine                        | 8 (0.4)                     | 4 (0.3)                      | 4 (0.7)                 | 0.23     |
| fucidine                           | 2 (0.1)                     | 1 (0.1)                      | 1 (0.2)                 | 0.55     |
| cotrimoxazole                      | 54 (2.7)                    | 8 (0.6)                      | 46 (7.6)                | <.01     |
| flagyl                             | 220 (11.1)                  | 157 (11.4)                   | 63 (10.4)               | 0.49     |
| anti tuberculeux                   | 15 (0.8)                    | 7 (0.5)                      | 8 (1.3)                 | 0.06     |
| nombre d'antibiotique à J1         |                             | 3 [2 ; 3]                    | 3 [2 ; 4]               | <.01     |
| antibiothérapie efficace à J1      | 1097 (55.4)                 | 756 (55)                     | 341 (56.2)              | 0.63     |
| traitement antiviral à J1          | 65 (3.3)                    | 13 (0.9)                     | 52 (8.6)                | <.01     |
| traitement antifongique à J1       | 165 (8.3)                   | 73 (5.3)                     | 92 (15.2)               | <.01     |

Tableau 2. (suite)

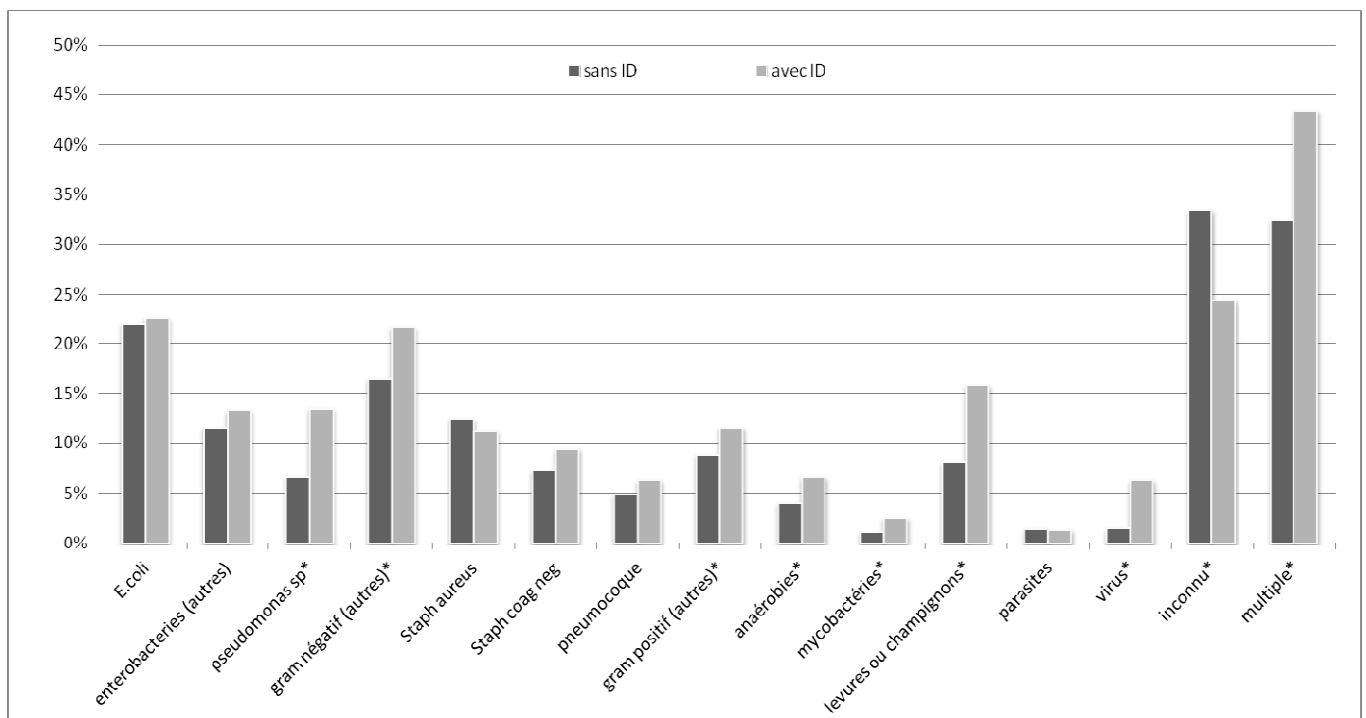
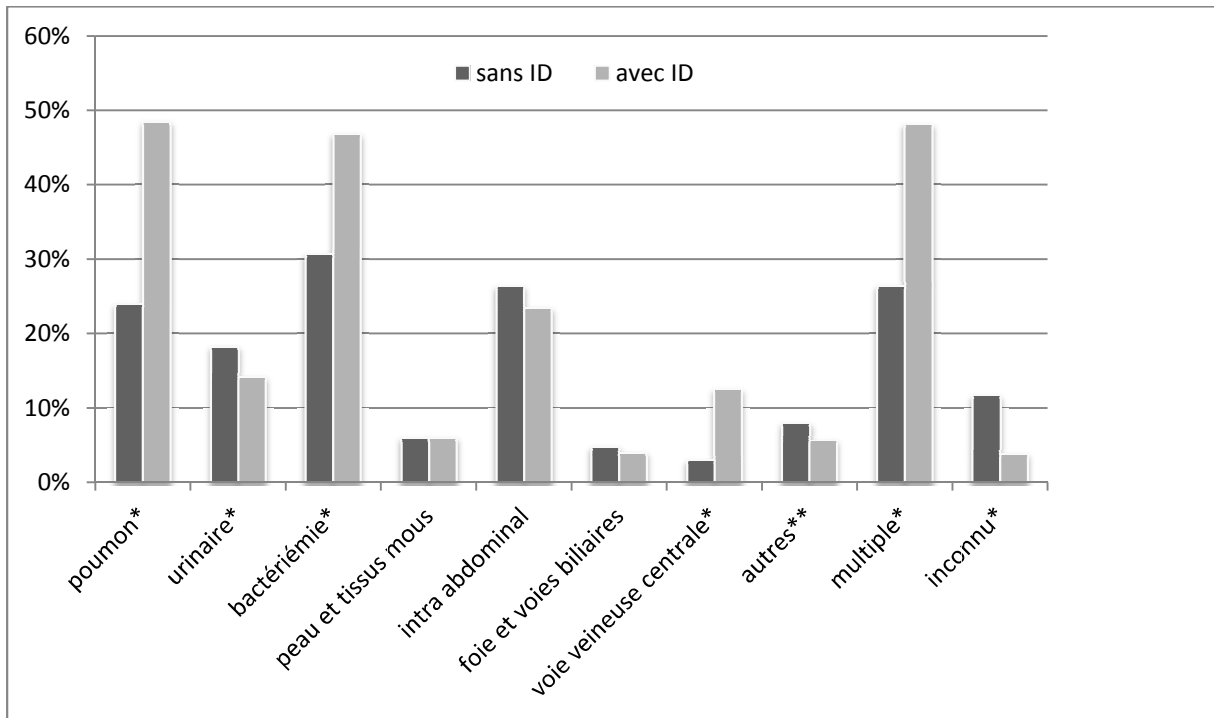
| variables                              | population totale | non immunodéprimés | immunodéprimés | p valeur |
|--|-------------------|--------------------|----------------|----------|
|  | n=1981            | n=1374             | n=607          |          |
| choc septique                          | 1094 (55.2)       | 788 (57.4)         | 306 (50.4)     | <.01     |
| SOFA score                             | 8 [5 ; 11]        | 8 [6-11]           | 8 [5-11]       | 0.74     |
| détail SOFA score                      |                   |                    |                |          |
| coagulation                            | 1 [0 ; 2]         | 0 [0 ; 1]          | 2 [0 ; 3]      | <.01     |
| pulmonaire                             | 2 [1 ; 3]         | 2 [1 ; 3]          | 2 [1 ; 2]      | <.01     |
| hépatique                              | 0 [0 ; 1]         | 0 [0 ; 1]          | 0 [0 ; 1]      | 0.03     |
| hémodynamique                          | 3 [1 ; 4]         | 3 [2 ; 4]          | 3 [1 ; 4]      | <.01     |
| neurologique                           | 0 [0 ; 2]         | 0 [0 ; 2]          | 0 [0 ; 1]      | <.01     |
| rénal                                  | 2 [0 ; 3]         | 2 [0 ; 3]          | 1 [0 ; 2]      | <.01     |
| durée de séjour en réanimation (jours) | 7 [3 ; 14]        | 7 [4-15]           | 5 [3-12]       | <.01     |
| durée de séjour hospitalier (jours)    | 22 [10 ; 42]      | 22 [10-45]         | 22 [9-39]      | 0.19     |
| décès à 28 jours                       | 586 (29.6)        | 396 (28.8)         | 190 (31.3)     | 0.26     |

**variables qualitatives exprimées en effectif et pourcentage**

**variables quantitatives exprimées en médiane et premier et troisième quartiles**

**p valeur du Chi-2 pour les variables qualitatives et du test de Mann et Whitney pour les variables quantitatives**

**Figure 2.** Sites de l'infection et microorganismes responsables

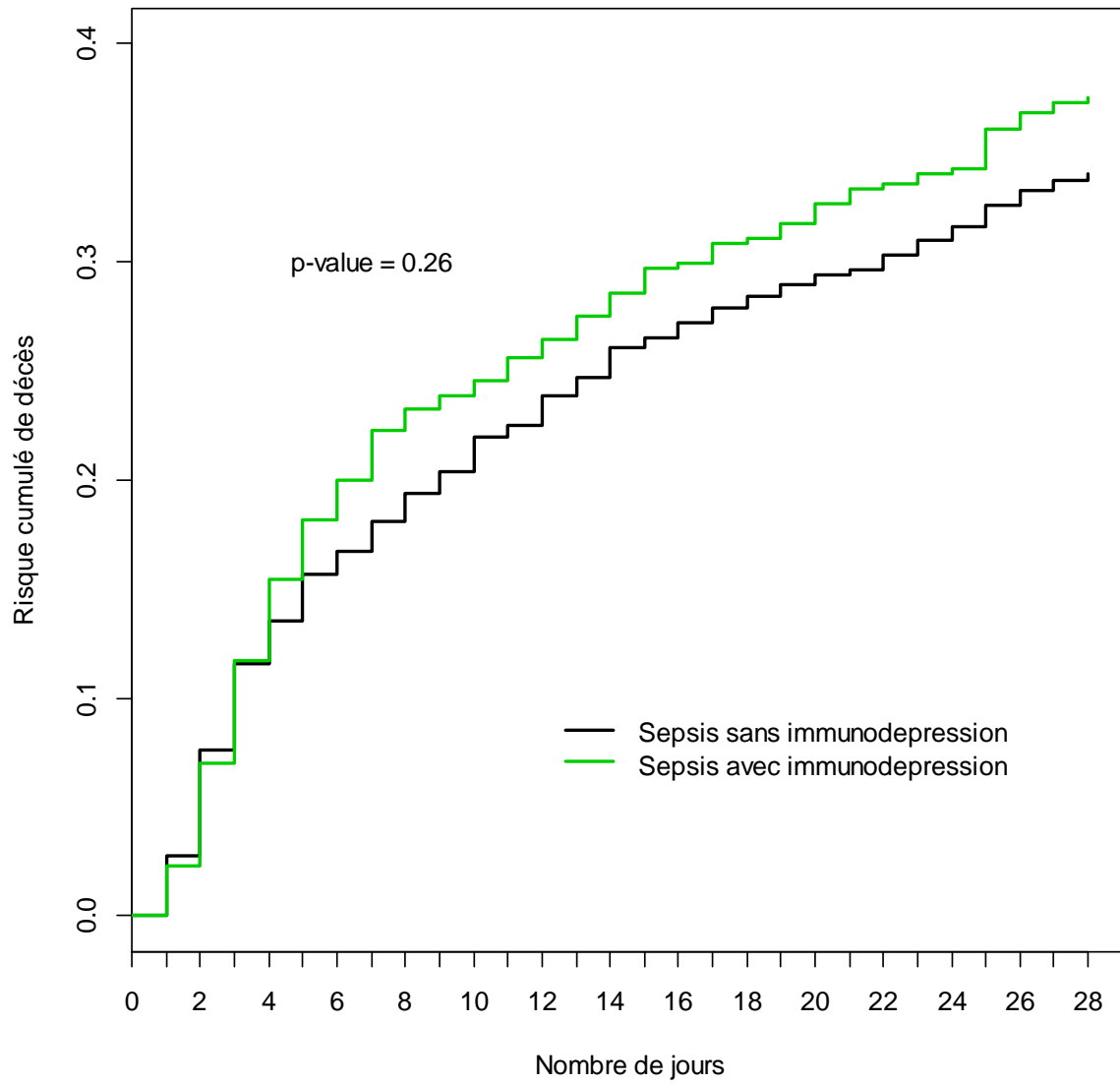


\* différence significative avec p valeur < 0.05

\*\* autres : système nerveux central, cœur ou médiastin, ostéoarticulaire, orl et génital

ID = immunodépression

Figure 3. Courbes d'incidence cumulée du risque de décès entre J0 et J28 en fonction du statut immunitaire





**Tableau 3. Facteurs de risque de décès à J28 (analyse univariée)**

| variables                     | vivants à J28<br>n= 1395 | décédés à J28<br>n= 586 | p valeur |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|----------|
| type d'admission              |                          |                         | 0.18     |
| médecine                      | 997(69.4)                | 439(30.7)               |          |
| chirurgie urgente             | 336(72.4)                | 128(27.6)               |          |
| chirurgie programmée          | 62(76.5)                 | 19(23.5)                |          |
| âge                           |                          |                         | <.0001   |
| < 54 ans                      | 425(79.9)                | 107(20.1)               |          |
| 55 - 64 ans                   | 302(72.6)                | 114(27.4)               |          |
| 65 - 74 ans                   | 301(64.7)                | 164(35.3)               |          |
| 75 ans et plus                | 367(64.6)                | 201(35.4)               |          |
| sexe masculin                 | 807(69)                  | 362(31)                 | 0.12     |
| diabète                       | 214(70.9)                | 88(29.1)                | 0.93     |
| comorbidités selon Knaus      |                          |                         |          |
| hépatique                     | 60(45.5)                 | 72(54.5)                | <.0001   |
| cardiovasculaire              | 151(58.5)                | 107(41.5)               | <.0001   |
| respiratoire                  | 133(63.9)                | 75(36.1)                | 0.05     |
| rénale                        | 88(66.7)                 | 44(33.3)                | 0.29     |
| au moins 1 comorbidité        | 351(59.7)                | 237(40.3)               | <.0001   |
| transfert                     | 704(67.7)                | 336(32.3)               | 0.01     |
| durée avant transfert (jours) |                          |                         | 0.02     |
| moins de 2 jours              | 691(73.4)                | 250(26.6)               |          |
| entre 3 et 7 jours            | 377(69.3)                | 167(30.7)               |          |
| plus de 7 jours               | 326(65.9)                | 169(34.1)               |          |
| limitation à j1               | 12(25)                   | 36(75)                  | <.0001   |
| site de l'infection           |                          |                         | 0.01     |
| poumon                        | 246(64.9)                | 133(35.1)               |          |
| intra abdominal               | 215(71.4)                | 86(28.6)                |          |
| urinaire                      | 91(78.4)                 | 25(21.6)                |          |
| autre                         | 146(79.3)                | 38(20.7)                |          |
| inconnu                       | 241(69.7)                | 105(30.3)               |          |
| multiples                     | 456(69.6)                | 199(30.4)               |          |
| bactériémie                   | 486(68.9)                | 219(31.1)               | 0.28     |
| microorganisme                |                          |                         | 0.8      |
| <i>S. Aureus</i>              | 51(67.1)                 | 25(32.9)                |          |
| <i>pneumocoque</i>            | 45(70.3)                 | 19(29.7)                |          |
| autre gram positif            | 88(72.7)                 | 33(27.3)                |          |
| <i>E.Coli</i>                 | 101(75.9)                | 32(24.1)                |          |
| <i>pseudomonas sp.</i>        | 34(70.8)                 | 14(29.2)                |          |
| autre gram négatif            | 74(66.1)                 | 38(33.9)                |          |
| autre                         | 80(70.8)                 | 33(29.2)                |          |
| non documentée                | 419(69.1)                | 187(30.9)               |          |
| multiples                     | 503(71)                  | 205(29)                 |          |

Tableau 3. (suite)

| variables                     | vivants à J28 | décédés à J28 | p valeur |
|-------------------------------|---------------|---------------|----------|
|                               | n= 1395       | n= 586        |          |
| bactérie multirésistante      | 192(68.6)     | 88(31.4)      | 0.52     |
| infection nosocomiale         | 508(67.3)     | 247(32.7)     | 0.03     |
| antibiothérapie efficace à J1 | 802 (73.1)    | 295 (26.9)    | 0.002    |
| choc septique                 | 682(62.3)     | 412(37.7)     | <.0001   |
| SOFA score (sans HD)          |               |               | <.0001   |
| inférieur à 3                 | 303(88.3)     | 40(11.7)      |          |
| entre 3 et 5                  | 386(81.1)     | 90(18.9)      |          |
| entre 5 et 8                  | 487(73.2)     | 178(26.8)     |          |
| supérieur à 8                 | 219(44.1)     | 278(55.9)     |          |

variables qualitatives exprimées en effectif et pourcentage

variables quantitatives exprimées en médiane et premier et troisième quartiles

p valeur du test de Gray

**Tableau 4. Facteurs de risque de décès à J28 (analyse multivariée)**

| variables  | sub HR | IC 95%        | p valeur |
|--|--------|---------------|----------|
| âge  |        |               | <.0001   |
| < 54 ans   | ref    |               |          |
| 55 - 64 ans  | 1.155  | [0.884-1.509] |          |
| 65 - 74 ans  | 1.655  | [1.294-2.117] |          |
| 75 ans et plus   | 1.679  | [1.318-2.139] |          |
| comorbidité hépatique (Knaus)  | 1.772  | [1.360-2.309] | <.0001   |
| comorbidité cardiovasculaire (Knaus)   | 1.622  | [1.308-2.012] | <.0001   |
| limitation à J1  | 2.806  | [1.983-3.970] | <.0001   |
| site de l'infection  |        |               | 0.04     |
| autre  | ref    |               |          |
| poumon   | 1.682  | [1.171-2.417] |          |
| intra abdominal  | 1.498  | [1.017-2.207] |          |
| urinaire   | 1.118  | [0.672-1.859] |          |
| inconnu  | 1.395  | [0.961-2.027] |          |
| multiples  | 1.293  | [0.908-1.840] |          |
| antibiothérapie efficace à J1  | 0.660  | [0.557-0.782] | <.0001   |
| choc septique  | 1.649  | [1.370-1.983] | <.0001   |
| SOFA score (sans hémodynamique)  |        |               | <.0001   |
| inf à 3  | ref    |               |          |
| entre 3 et 5   | 1.549  | [1.066-2.250] |          |
| entre 5 et 8   | 2.239  | [1.584-3.164] |          |
| sup à 8  | 5.455  | [3.868-7.692] |          |
| immunodépression (toutes causes) *   | 1.368  | [1.120-1.672] | 0.002    |
| <i>modèle ci-dessus en remplaçant l'immunodépression par ses composantes</i> |        |               |          |
| type d'immunodépression *  |        |               | 0.0003   |
| non immunodéprimé (n=1374)   | ref    |               |          |
| VIH (n=41)   | 1.921  | [1.077-3.408] |          |
| greffe d'organe solide (n=46)  | 0.587  | [0.287-1.200] |          |
| **onco solide (n=98)   | 1.808  | [1.249-2.616] |          |
| **oncohémato (n=128)   | 1.414  | [1.002-1.994] |          |
| ***agranulocytose (n=170)  | 1.653  | [1.229-2.224] |          |
| pid ou dip (n=64)  | 0.800  | [0.473-1.352] |          |
| plusieurs immunodépressions (n=60)   | 1.289  | [0.771-2.157] |          |

autre = peau et tissus mous, voie veineuse centrale, foie et voies biliaires, système nerveux central, cœur et médiastin, orl, ostéoarticulaire et génital

pid ou dip = pathologie inflammatoire ou dysimmunitaire ou déficit immunitaire primitif

Sub HR : Subdistribution Hazard Ratio, p valeur du test de Gray

\* ajusté sur les facteurs de risque de décès à J28 issus du modèle multivarié

\*\* non agranulocyttaire

\*\*\* avec cancer solide ou hémopathie maligne

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004; 30(4):580-588.
2. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(2):165-172.
3. Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med.* 2002; 28(2):108-121.
4. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med.* 2006; 34(2):344-353.
5. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *Jama J Am Med Assoc.* 2009; 302(21):2323-2329.
6. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, et al. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care.* 2005; 20(1):46-58.
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34(1):17-60.
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39(2):165-228.
9. Angus DC, Burgner D, Wunderink R, Mira J-P, Gerlach H, Wiedermann CJ, et al. The PIRO concept: P is for predisposition. *Crit Care Lond Engl.* 2003; 7(3):248-251.
10. Vincent J-L, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R. The PIRO concept: I is for infection. *Crit Care Lond Engl.* 2003; 7(3):252-255.
11. Gerlach H, Dhainaut J-F, Harbarth S, Reinhart K, Marshall JC, Levy M. The PIRO concept: R is for response. *Crit Care Lond Engl.* 2003; 7(3):256-259.
12. Vincent J-L, Wendon J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Crit Care Lond Engl.* 2003; 7(3):260-264.

13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29(4):530-538.
14. Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PGH. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med.* 2008; 34(3):496-504.
15. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med.* 2009; 37(4):1329-1335.
16. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *Jama J Am Med Assoc.* 1995; 274(12):968-974.
17. Linden PK. Approach to the immunocompromised host with infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am.* 2009; 23(3):535-556.
18. Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Crit Care Lond Engl.* 2010; 14(4):R152.
19. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JMM, Lobo SMA, Friedman G, et al. Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: a prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2010; 38(1):9-15.
20. Kroschinsky F, Weise M, Illmer T, Haenel M, Bornhaeuser M, Hoeffken G, et al. Outcome and prognostic features of intensive care unit treatment in patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med.* 2002; 28(9):1294-1300.
21. Pittet D, Thiévent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1993; 19(5):265-272.
22. Naccache J-M. [Pneumonia in the immunocompromised patient]. *Rev Prat.* 2011;61(8):1095-1101.
23. Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, Guidici D, Granton J, Moreno R, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(1):77-84.
24. Resche-Rigon M, Azoulay E, Chevret S. Evaluating mortality in intensive care units: contribution of competing risks analyses. *Crit Care Lond Engl.* 2006; 10(1):R5.

25. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *Jama J Am Med Assoc.* 2011; 306(23):2594-2605.
26. Poutsiaka DD, Davidson LE, Kahn KL, Bates DW, Snyderman DR, Hibberd PL. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis.* 2009; 41(6-7):469-479.
27. Vincent B, Timsit J-F, Auburtin M, Schortgen F, Bouadma L, Wolff M, et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected patients in the ICU: impact of the highly active antiretroviral treatment era. *Intensive Care Med.* 2004; 30(5):859-866.
28. Hampshire PA, Welch CA, McCrossan LA, Francis K, Harrison DA. Admission factors associated with hospital mortality in patients with haematological malignancy admitted to UK adult, general critical care units: a secondary analysis of the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care Lond Engl.* 2009; 13(4):R137.
29. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, Français A, Vesin A, Vesim A, et al. Outcomes in severe sepsis and patients with septic shock: pathogen species and infection sites are not associated with mortality. *Crit Care Med.* 2011; 39(8):1886-1895.

## **ANNEXES**

### Annexe 1. Liste des centres dont les données ont été utilisées pour l'étude

Hôpital Avicenne, Bobigny  
Hôpital Bichat, Paris  
Hôpital général de Cayenne, Guyane  
Hôpital Antoine Bécclère, Clamart  
CHU G Montpied, Clermont-Ferrand  
CH Gonesse  
CHU A Michallon, Grenoble  
Hôpital Saint-Joseph, Paris  
Hôpital Delafontaine, Saint Denis  
Hôpital Saint-Louis, Paris  
CH Hyères

### Annexe 2. Liste des données spécifiques recueillies chez les patients immunodéprimés

#### Pour le VIH

- date du diagnostic
- statut immunovirologique (nombre de CD4 et charge virale) à l'admission
- traitement antirétroviral avec date d'introduction, éventuellement d'arrêt et ligne thérapeutique (première, deuxième ou troisième et plus)

#### Pour la greffe d'organe solide

- date de la greffe
- organe transplanté

#### Pour l'oncologie solide

- date du diagnostic
- organe primitivement atteint
- stade TNM initial
- évolution métastatique

- statut de la maladie (réponse partielle, stable, progression, inconnue ou non traitée) au moment du séjour en réanimation

#### Pour l'oncohématologie

- date du diagnostic
- type d'hémopathie

#### Pour les pathologies inflammatoires ou dysimmunitaires

- date du diagnostic
- type de pathologie

#### Pour la corticothérapie

- date de début du traitement
- molécule et posologie

#### Pour les traitements immunosuppresseurs

- date du début du traitement
- molécule

#### Pour la chimiothérapie

- date de la dernière cure
- ligne de traitement (première, deuxième ou troisième et plus)

#### Pour la radiothérapie

- date de début
- type (localisée ou totale)
- dose totale reçue (en gray)

#### Pour la greffe en oncohématologie

- date de la greffe
- type de greffe (allo ou autogreffe, moelle osseuse ou cellules souches)



### Annexe 3. Chronic illnesses with Knaus definitions

Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med **1985**; 13(10):818-29

#### Liver insufficiency

Biopsy proven cirrhosis

Documented portal hypertension,

Episodes of past upper GI bleeding attributed to portal hypertension

Prior episodes of hepatic failure / encephalopathy / coma.

#### Cardiovascular

NYHA Class IV

#### Respiratory

Chronic restrictive, obstructive or vascular disease resulting in severe exercise restriction, i.e. unable to climb stairs or perform household duties.

Documented chronic hypoxia, hypercapnia, secondary polycythemia , severe pulmonary hypertension (> 40 mmHg), or respirator dependency.

#### Renal

Receiving chronic dialysis

#### Immuno-depression

The patient has received therapy that suppresses resistance to infection e.g. immuno-suppression, chemotherapy, radiation, long term or recent high dose steroids, or has a disease that is sufficiently advanced to suppress resistance to infection, e.g. leukemia, lymphoma, AIDS.

Annexe 4. SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) Score

Score de défaillance d'organe créé par une commission de la société européenne de réanimation, utilisé à l'admission et tout au long du séjour en réanimation

|  | 0           | 1                                    | 2                          | 3   | 4  |
|--|-------------|--------------------------------------|----------------------------|---|--|
| <b>Respiration</b><br>Pao2/fio2(mmHg)          | >400        | <= 400                               | <= 300                     | <= 200 et ventilation mécanique                                       | <= 100 et ventilation mécanique                                    |
| <b>Hémostase</b><br>Plaquettes(Giga/L)         | >150        | <= 150                               | <= 100                     | <= 50   | <= 20  |
| <b>Foie</b> Bilirubine (mg/dL) (µmol/L)        | <1.2<br><20 | 1.2-1.9 20-32                        | 2-5.9 33-101               | 6-11.9 102-204  | >12 >204   |
| <b>Cardiovasculaire</b>                        |             | Pression artérielle moyenne <70 mmHg | Dopa <= 5<br>gamma<br>Dobu | Dopa >= 5<br>adrenaline <= 0.1<br>noradrénaline <= 0.1<br>gamma/kg/mn | Dopa >15<br>adrenaline > 0.1<br>noradrénaline > 0.1<br>gamma/kg/mn |
| <b>Neurologique</b><br>Glasgow                 | 15          | 13-14                                | 10-12                      | 6-9   | <6   |
| <b>Rein</b> Creatinine (µmol/l) Débit urinaire | <110        | 110-170                              | 171-299                    | 300-440 ou <500ml/jour  | >440 ou <200 ml/jour   |

Relation défaillance d'organe >= 3 le jour de l'admission et mortalité

|                    | respiratoire | hémostase | foie  | cardiovasculaire | neurologique | rénal |
|--------------------|--------------|-----------|-------|------------------|--------------|-------|
| Défaillance isolée | 20.7%        | 16.7%     | 14.3% | 27.9%            | 24%          | 23%   |
| respiratoire       |              | 60.3%     | 59%   | 55.4%            | 48.1%        | 57.4% |
| hémostase          |              |           | 65.6% | 69.2%            | 73.8%        | 72.3% |
| Foie               |              |           |       | 71.2%            | 67.6%        | 73.8% |
| Cardiovasculaire   |              |           |       |                  | 64.7%        | 74.3% |
| Neurologique       |              |           |       |                  |              | 66.7% |

**Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013**

**PUPH 2012-2013**

| Nom - Prénom                 | Discipline  |
|------------------------------|---|
| ALBALADEJO Pierre            | Anesthésiologie réanimation   |
| ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine | chirurgie générale  |
| BACONNIER Pierre             | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| BAGUET Jean-Philippe         | Cardiologie   |
| BALOSSO Jacques              | Radiothérapie   |
| BARRET Luc                   | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| BAUDAIN Philippe             | Radiologie et imagerie médicale   |
| BEANI Jean-Claude            | Dermato-vénéréologie  |
| BENHAMOU Pierre Yves         | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                        |
| BERGER François              | Biologie cellulaire   |
| BLIN Dominique               | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire                               |
| BONAZ Bruno                  | Gastro-antérologie, hépatologie, addictologie                           |
| BOSSON Jean-Luc              | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| BOUGEROL Thierry             | Psychiatrie d'adultes   |
| BOUILLET Laurence            | Médecine interne  |
| BRAMBILLA CHRISTIAN          | Pneumologie   |
| BRAMBILLA Elisabeth          | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| BRICAULT Ivan                | Radiologie et imagerie médicale   |
| BRICHON Pierre-Yves          | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire                               |
| CAHN Jean-Yves               | Hématologie   |
| CARPENTIER Françoise         | Thérapeutique, médecine d'urgence                                       |
| CARPENTIER Patrick           | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire                               |

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

|                      |   |
|----------------------|---|
| CESBRON Jean-Yves    | Immunologie   |
| CHABARDES Stephan    | Neurochirurgie  |
| CHABRE Olivier       | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                        |
| CHAFFANJON Philippe  | Anatomie  |
| CHAVANON Olivier     | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire                               |
| CHIQUET Christophe   | Ophthalmologie  |
| CHIROSSSEL Jean-Faul | Anatomie  |
| CINQUIN Philippe     | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| COHEN Olivier        | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| COUTURIER Pascal     | Gériatrie et biologie du vieillissement                                 |
| CRACOWSKI Jean-Luc   | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique                      |
| DE GAUDEMARIS Régis  | Médecine et santé au travail  |
| DEBILLON Thierry     | Pédiatrie   |
| DEMATTEIS Maurice    | Addictologie  |
| DEMONGECOT Jacques   | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| DESCOTES Jean-Luc    | Urologie  |
| ESTEVE François      | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| FAGRET Daniel        | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| FAUCHERON Jean-Luc   | chirurgie générale  |
| FERRETTI Gilbert     | Radiologie et imagerie médicale   |
| FEUERSTEIN Claude    | Physiologie   |
| FONTAINE Eric        | Nutrition   |
| FRANCOIS Patrice     | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| GARBAN Frédéric      | Hématologie, transfusion  |
| GAUDIN Philippe      | Rhumatologie  |
| GAVAZZI Gastan       | Gériatrie et biologie du vieillissement                                 |

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

|                      |   |
|----------------------|---|
| GAY Emmanuel         | Neurochirurgie                                |
| GRIFFET Jacques      | Chirurgie infantile                           |
| HALIMI Serge         | Nutrition                                     |
| HENNEBICQ Sylviane   | Génétique et procréation                      |
| HOFFMANN Pascale     | Gynécologie obstétrique                       |
| HOMMEL Marc          | Neurologie                                    |
| JOUK Pierre-Simon    | Génétique                                     |
| JUVIN Robert         | Rhumatologie                                  |
| KAHANE Philippe      | Physiologie                                   |
| KRACK Paul           | Neurologie                                    |
| KRAINIK Alexandre    | Radiologie et imagerie médicale               |
| LABARERE José        | Département de veille sanitaire               |
| LANTUEJOU Sylvie     | Anatomie et cytologie pathologiques           |
| LE BAS Jean-François | Biophysique et médecine nucléaire             |
| LEBEAU Jacques       | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie     |
| LECCIA Marie-Thérèse | Dermato-vénéréologie                          |
| LEROUX Dominique     | Génétique                                     |
| LEROY Vincent        | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie |
| LETOUBLON Christian  | chirurgie générale                            |
| LEVY Patrick         | Physiologie                                   |
| LUNARDI Joël         | Biochimie et biologie moléculaire             |
| MACHECOURT Jacques   | Cardiologie                                   |
| MAGNE Jean-Luc       | Chirurgie vasculaire                          |
| MAITRE Anne          | Médecine et santé au travail                  |

Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| MAURIN Max                           | Bactériologie - virologie                                    |
| MERLOS Philippe                      | Chirurgie orthopédique et traumatologie                      |
| MORAND Patrice                       | Bactériologie - virologie                                    |
| MORO Elena                           | Neurologie   |
| MORO-SIBILOT Denis                   | Pneumologie  |
| MOUSSEAU Mireille                    | Cancérologie   |
| MOUTET François                      | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie |
| PALOMBI Olivier                      | Anatomie   |
| PASSAGIA Jean-Guy                    | Anatomie   |
| PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation                                  |
| PELLOUX Hervé                        | Parasitologie et mycologie                                   |
| PEPIN Jean-Louis                     | Physiologie  |
| PERENNOU Dominique                   | Médecine physique et de réadaptation                         |
| PERNOD Gilles                        | Médecine vasculaire  |
| PIOLAT Christian                     | Chirurgie infantile  |
| PISON Christophe                     | Pneumologie  |
| PLANTAZ Dominique                    | Pédiatrie  |
| POLACK Benoît                        | Hématologie  |
| PONS Jean-Claude                     | Gynécologie obstétrique                                      |
| RAMBEAUD Jacques                     | Urologie   |
| REYT Emile                           | Oto-rhino-laryngologie                                       |
| RIGNINI Christian                    | Oto-rhino-laryngologie                                       |
| ROMANET J. Paul                      | Ophtalmologie  |

**Faculté de Médecine Postes PU-PH 2012-2013**

|                       |   |
|-----------------------|---|
| SARAGAGLIA Dominique  | Chirurgie orthopédique et traumatologie           |
| SCHMERBER Sébastien   | Oto-rhino-laryngologie                            |
| SCHWEHRL Carole       | Réanimation médicale                              |
| SERGENT Fabrice       | Gynécologie obstétrique                           |
| SESSA Carmine         | Chirurgie vasculaire                              |
| STAHL Jean-Paul       | Maladies infectieuses, maladies tropicales        |
| STANKE Françoise      | Pharmacologie fondamentale                        |
| TIMSIT Jean-François  | Réanimation                                       |
| TONETTI Jérôme        | Chirurgie orthopédique et traumatologie           |
| TOUSSAINT Bertrand    | Biochimie et biologie moléculaire                 |
| VANSETTO Gérard       | Cardiologie                                       |
| VUILLEZ Jean-Philippe | Biophysique et médecine nucléaire                 |
| WEIL Georges          | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| ZAOUI Philippe        | Néphrologie                                       |
| ZARSKI Jean-Pierre    | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie     |

Faculté de Médecine

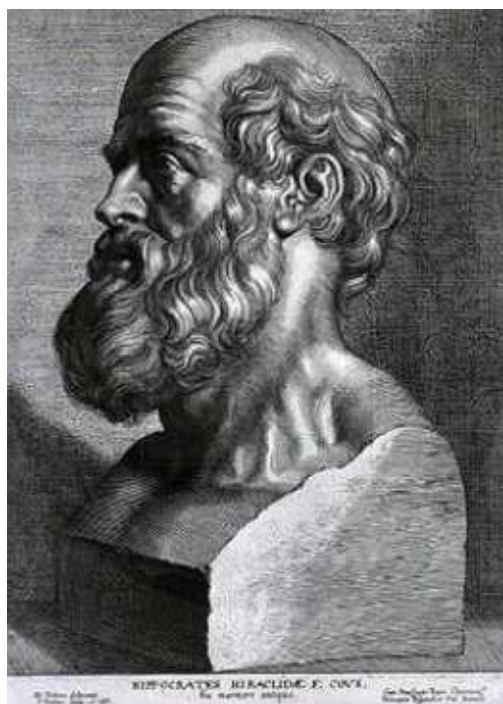
Postes MCU-PH 2012-2013

MCU-PH 2012/2013

| Nom - Prénom               | Discipline  |
|----------------------------|---|
| APEL Florent               | Ophtalmologie   |
| BOISSET Sandrine           | Agents infectieux   |
| BONNETERRE Vincent         | Médecine et santé au travail  |
| BOTTARI Serge              | Biologie cellulaire   |
| BOUTONNAT Jean             | Cytologie et histologie   |
| BOUZAT Pierre              | Réanimation   |
| BRENIER-PINCHART M. Pierre | Parasitologie et mycologie  |
| BRIOT Raphaël              | Thérapeutique, médecine d'urgence                                       |
| CALLANAN-WILSON Mary       | Hématologie, transfusion  |
| DERANSART Colin            | Physiologie   |
| DETANTE Olivier            | Neurologie  |
| DIETERICH Klaus            | Génétique et procréation  |
| DUMESTRE-PERARD Chantal    | Immunologie   |
| EYSSEIC Hélène             | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| FAURE Julien               | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| GILLOIS Pierre             | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| GRAND Sylvie               | Radiologie et imagerie médicale   |
| GUEUN Rita                 | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique        |
| LAPORTE François           | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| LARDY Bernard              | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| LARRAT Sylvie              | Bactériologie, virologie  |
| LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine  | Physiologie   |
| MALLARET Marie-Reine       | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| MAUBON Danièle             | Parasitologie et mycologie  |
| MC LEER (FLORIN) Anne      | Cytologie et histologie   |
| MOREAU-GAUDRY Alexandre    | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MOUCHET Patrick            | Physiologie   |
| PACLET Marie-Hélène        | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PAYSANT François           | Médecine légale et droit de la santé                                    |



|                       |   |
|-----------------------|---|
| PELLETIER Laurent     | Biologie cellulaire   |
| RAY Pierre            | Génétique   |
| RIALLE Vincent        | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| ROUX-BUISSON Nathalie | Biochimie, toxicologie et pharmacologie                                 |
| SATRE Véronique       | Génétique   |
| STASIA Marie-Josée    | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| TAMISIER Renaud       | Physiologie   |



### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie  
d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la  
Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de  
mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue  
taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à  
favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de  
classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales  
contre les lois de l'humanité.*

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

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

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

*« Soigner. Donner des soins, c'est aussi une politique. Cela peut-être fait avec une rigueur dont la douceur est l'enveloppe essentielle. Une attention exquise à la vie que l'on veille et surveille. Une précision constante. Une sorte d'élégance dans les actes, une présence et une légèreté, une prévision et une sorte de perception très éveillée qui observe les moindres signes. C'est une sorte d'œuvre, de poème (et qui n'a jamais été écrit), que la sollicitude intelligente compose »*

Paul Valéry *Mélange*