



HAL
open science

Pneumonies acquises sous ventilation mécanique dans les suites d'un sepsis sévère : particularité des infections intra-abdominales

Gaëlle Bouroche

► **To cite this version:**

Gaëlle Bouroche. Pneumonies acquises sous ventilation mécanique dans les suites d'un sepsis sévère : particularité des infections intra-abdominales. Médecine humaine et pathologie. 2012. dumas-01469656

HAL Id: dumas-01469656

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01469656>

Submitted on 16 Feb 2017

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2012

N° 135

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Pneumonies acquises sous ventilation mécanique dans les suites d'un
sepsis sévère : particularité des infections intra-abdominales

Présentée et soutenue publiquement
le 5 octobre 2012

Par

Gaëlle BOUROCHE

Née le 7 janvier 1982 à Clamart (92)

Dirigée par M. Le Docteur François Philippart

Jury :

M. Le Professeur Benoit Misset Président
M. Le Professeur Philippe Montravers
M. Le Docteur Antoine Tesniere
M. Le Docteur Jean-Louis Bourgain



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Je voulais tout d'abord remercier le Pr Misset d'avoir accepté d'encadrer ce travail et d'être président du jury. Merci aussi à l'ensemble des membres du jury, le Pr Montravers, le Dr Tesnière, le Dr Bourgain et le Dr Philippart.

Un grand merci à François qui ne savait pas dans quoi il s'embarquait en acceptant d'être mon directeur de thèse... Merci pour tout ce que tu m'as appris, en tant qu'interne et en tant que thésarde. Merci pour ton encadrement et ta patience. Je regrette de ne pas avoir réussi à te faire comprendre l'intérêt des terrasses, mais je ne renonce pas.

Merci à l'équipe du Pr Timsit, sans qui ce travail n'aurait pas pu se faire, particulièrement à Stéphane Ruckly.

Merci à Valérie Billard, de m'avoir encadrée pendant mon stage et surtout pour mon mémoire. J'ai hâte de poursuivre cette collaboration.

Merci aussi à Jean Louis Bourgain, pour l'enseignement pendant mon stage, pour avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'accueillir dans son service. J'espère que je serais à la hauteur.

D'une manière générale, je remercie tous ceux qui ont pris le temps de me transmettre une partie de leur savoir et de m'apprendre mon métier. Une pensée particulière pour Alexandre qui m'a fait découvrir cette spécialité et qui m'a aidée à en arriver là. Si j'en suis là, c'est aussi grâce à ceux aux côtés de qui j'ai appris, ceux dont le soutien m'a permis de tenir jusqu'à l'internat, certains moments passés avec vous resteront longtemps dans ma mémoire. Karine, Perrine, David, Sophie...

Bien sûr, je n'oublierai pas l'AJAR pour ce qu'on a construit ensemble dans la bonne humeur et dans les 48 heures. Merci surtout à Vibol pour son aide précieuse pour mon mémoire.

Je tiens aussi à remercier Xavier Mazoit. Mon année de Master 2 a été une année très enrichissante grâce à vous.

Je n'en serai pas là sans mes parents qui m'ont toujours encouragée et soutenue dans mes études, surtout dans les années difficiles de préparation de concours. J'ai pas toujours été facile, merci pour votre patience et votre compréhension...

Un grand merci aussi à ma sœur, Mélanie, pour son soutien, sa présence, ces bons moments passés ensemble, ses corrections en Anglais.

Félicitations et merci à Amélie, mon demi-cerveau, qui devient docteur en même temps que moi.

Merci à tous les autres, qui m'ont soutenue et aidée au cours de mon internat et pour l'écriture de cette thèse, Florence, William, Sidonie, Corinne, Maud, Julie et tous les autres.

Et enfin, merci à tous ceux qui ont pris le temps de lire et relire cette thèse.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Remerciements | 2 |
| Table des matières | 4 |
| Table des annexes | 6 |
| Résumé | 7 |
| Abréviations utilisées..... | 8 |
| Introduction..... | 10 |
| 1 – Pneumonies acquises sous ventilation..... | 10 |
| a. Epidémiologie..... | 10 |
| b. Facteurs de risque de PAVM..... | 11 |
| c. Prévention des PAVM | 11 |
| d. Microbiologie..... | 12 |
| 2 – Défenses pulmonaires contre l’infection..... | 13 |
| 3 - Infections intra-abdominales | 15 |
| 4 – Altération immunitaire et risque infectieux..... | 17 |
| a. Modifications immunologiques chez les patients de réanimation | 17 |
| b. Modification immunologiques au cours du sepsis | 18 |
| c. Modifications immunologiques dans un contexte chirurgical | 23 |
| d- Modifications immunologiques au niveau des poumons | 24 |
| 5 – Péritonites et poumon | 25 |

| | |
|--|----|
| a. Chez l'animal..... | 25 |
| b. Chez l'homme | 27 |
| Matériel et méthodes | 28 |
| 1 – La base de données Outcomeréa | 28 |
| 2 – Patients | 28 |
| 3 – Facteurs étudiés..... | 29 |
| 4 – Analyse statistique | 30 |
| Résultats..... | 31 |
| 1 – Analyse descriptive | 31 |
| 2 – Pneumonies acquises sous ventilation mécanique | 31 |
| 3 – Mortalité | 32 |
| Discussion | 33 |
| Annexes..... | 41 |
| Bibliographie..... | 52 |

Table des annexes

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Etudes sur la tolérance endotoxinique, avec première stimulation péritonéale et challenge pulmonaire..... | 41 |
| Tableau 2 : Etudes sur la tolérance endotoxinique, avec première stimulation et challenge péritonéaux. | 42 |
| Tableau 3 : Etudes sur la tolérance endotoxinique, avec première stimulation péritonéale et challenge intraveineux. | 43 |
| Tableau 4 : Etudes sur la tolérance endotoxinique, avec première stimulation intraveineuse. | 44 |
| Tableau 5 : Autres études sur la tolérance endotoxinique..... | 44 |
| Figure 1 : Diagramme de flux | 47 |
| Tableau 6 : Caractéristiques des patients | 48 |
| Tableau 7 : Caractéristiques des patients avec une PAVM..... | 49 |
| Figure 2 : Incidence cumulée des PAVM..... | 50 |
| Tableau 8 : Germes responsables de la PAVM..... | 50 |
| Figure 3 : Incidence cumulée des décès | 51 |

Résumé

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont une complication fréquente en réanimation et sont associées à une morbidité importante pour les patients. Leur incidence reste élevée malgré les efforts de prévention mis en place. Le sepsis induit une modification de la réponse inflammatoire au cours du temps. Cette reprogrammation pourrait favoriser la survenue d'une seconde infection et en aggraver le pronostic. Chez l'animal, la survenue d'une péritonite altère les défenses pulmonaires et augmente la mortalité d'une pneumonie secondaire.

Afin d'étudier, chez l'homme, l'effet d'une infection intra-abdominale (IIA) sur la susceptibilité aux PAVM, nous avons réalisé une étude multicentrique, sur la base de données Outcomerea, incluant tous les patients admis en réanimation avec un sepsis sévère ou un choc septique et ayant été ventilés au moins soixante douze heures. 2623 patients ont été inclus, dont 290 avec une IIA. 862 patients (33%) ont développé une PAVM, parmi lesquels 56 (19%) dans le groupe IIA et 806 (34%) dans le groupe sans IIA ($p < 0,01$). Les PAVM, dans les suites d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, étaient statistiquement moins fréquentes et plus tardives chez les patients dont le sepsis était dû à une IIA. La présence d'une IIA par rapport à une autre cause de sepsis était un facteur protecteur contre la survenue d'une PAVM (RR = 0,643 [0,478 – 0,863], $p = 0,003$). Par contre, la mortalité n'était pas différente entre les groupes (28% versus 32%, $p = 0,16$).

Dans cette étude, la présence d'un foyer abdominal, dans le contexte d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, était associée à une moindre incidence d'infections respiratoires basses ultérieures. Ces résultats doivent cependant être confirmés par d'autres études, notamment prospectives. Ils ouvrent de nouvelles pistes de recherche intéressantes.

Mots clés

Pneumonie acquise sous ventilation mécanique, Péritonite, Infection intra-abdominale, Tolérance endotoxinique, Immunomodulation, Sepsis sévère

Abréviations utilisées

- BGP** : Bactéries à Gram-positif
- BGN** : Bactéries à Gram-négatif
- CD** : Cellules Dendritiques
- CFU** : Colony Forming Unit
- CK** : CXCL1
- CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- HLA** : Human Leukocyte Antigen
- IFN** : Interféron
- Ig** : Immunoglobuline
- IIA** : Infection Intra-Abdominale
- IL** : Interleukine
- IMC** : Indice de Masse Corporelle
- IN** : Intranasal
- IP** : Intrapéritonéal
- IT** : Intratrachéal
- IV** : Intraveineux
- LBA** : Lavage Broncho-Alvéolaire
- LOD** : Logistic Organ Dysfunction score
- LPB** : Lipopeptide bactérien
- LPC** : Ligature et ponction cæcale
- LPS** : Lipopolysaccharide
- LT** : Lymphocytes T
- MA** : Macrophages alvéolaires

MIP-1 α : Macrophages Inflammatory Protein 1 α
MIP 2 : Macrophages Inflammatory Protein 2
MPLA : Monophosphoryl Lipid A
PAMP : Pathogen Associated Molecular Pattern
PAVM : Pneumonie acquise sous ventilation mécanique
PEP : Pression expiratoire positive
PGE2 : Prostaglandine E2
PNN : Polynucléaires neutrophiles
RAIC : Réponse Anti-inflammatoire Compensatrice
SAPS II : Simplified Acute Physiology Score II
SC : Sous cutané
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
TE : Tolérance Endotoxinique
TGF β : Transforming Growth Factor β
TLR4 : Toll Like Receptor 4
TNF : Tumor Necrosis Factor

Introduction

1 - Pneumonies acquises sous ventilation

a. Epidémiologie

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont définies comme étant des pneumonies survenant au moins 48 heures après l'intubation et le début de la ventilation mécanique¹. Elles sont la première cause d'infection nosocomiale en réanimation²⁻⁴, avec une incidence élevée, de 15 à 40 pour 1000 jours de ventilation mécanique⁵⁻⁷. Elles touchent de 9 à 27% des patients ventilés^{1,6,8-12} et de 34 à plus de 70% des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)¹³⁻¹⁵.

Les PAVM ont des conséquences graves en termes de morbi-mortalité et d'augmentation des coûts. Elles augmentent la durée de ventilation mécanique^{1,10,14-17} et prolongent la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital des patients atteints^{6,10,12,16,18}.

La survenue d'une PAVM est associée à une augmentation de la mortalité chez les patients de réanimation^{2,5,9,19}, la probabilité d'une issue fatale étant deux à dix fois plus importante chez les patients qui développent une PAVM au cours de leur séjour que chez les autres^{1,18}. La mortalité qui leur est attribuable est cependant difficile à estimer. Pour certains auteurs, la surmortalité observée serait en relation avec la gravité du patient, qui favorise elle même la survenue de l'infection respiratoire, sans que cette dernière n'augmente directement la mortalité^{10,15,16,20,21}. De nombreuses études mettent néanmoins en évidence une surmortalité de l'ordre de 6 à 50%^{12,22}, allant jusqu'à plus de 80% en cas de pneumonies à *Pseudomonas*^{1,23,24}.

b. Facteurs de risque de PAVM

De nombreux facteurs de risques favorisent la survenue de PAVM. Certains sont liés au terrain, tel que le sexe masculin^{10,12,25,26}, ou à la pathologie, comme par exemple, la gravité à l'admission^{12,17,26}, un coma^{22,25} ou un traumatisme crânien^{25,27}. D'autres sont directement liés aux soins, par augmentation de la colonisation digestive^{1,11,12,17,28} (alimentation entérale, prévention de l'ulcère de stress) ou du risque d'inhalation^{1,25,28} (présence d'une sonde nasogastrique, décubitus, transport, réintubation). Le contexte chirurgical semble aussi favoriser la survenue de PAVM²⁹, surtout dans le cadre de chirurgie cardio-thoracique ou touchant la partie supérieure de l'abdomen^{1,30,31}. Une antibiothérapie préalable pourrait favoriser la sélection de germes résistants, notamment de *Pseudomonas* et d'*Acinetobacter spp*^{1,32-35}, mais elle joue un rôle protecteur contre la survenue de PAVM^{8,9,12,26}.

c. Prévention des PAVM

La mise en évidence de multiples facteurs favorisant la survenue d'une PAVM au cours d'un séjour en réanimation a conduit au développement de nombreuses interventions visant à en limiter l'incidence^{36,37}.

La position proclive est un moyen simple de limiter l'inhalation^{1,38}. La sonde d'intubation joue un rôle central dans le risque de survenue d'une PAVM. Le choix des différents paramètres de cette sonde est donc un élément majeur dans la réduction de l'incidence des PAVM³⁹, ceci, par différents mécanismes. Le ballonnet doit au mieux permettre l'étanchéité du système et ainsi réduire le passage des bactéries de la sphère ORL vers l'espace trachéo-bronchique. La forme (tronconique ou cylindrique), le matériau (polyuréthane plutôt que PVC), la pression du ballonnet ou encore la pression extrinsèque qui s'applique sur lui (par l'usage d'une pression expiratoire positive (PEP)⁴⁰) peuvent améliorer la perméabilité du système et ainsi prévenir la survenue d'infections respiratoires basses^{40,41}.

La présence d'une aspiration sous-glottique⁴², en réduisant la stase des sécrétions présentes au dessus du ballonnet, pourrait également réduire l'inoculum trachéobronchique. L'usage de sondes imprégnées d'antiseptiques⁴³ permettraient une diminution du risque de passage d'agents pathogènes dans la région

trachéobronchique et de celui de PAVM précoces. Les systèmes d'aspiration clos semblent aussi diminuer le risque de PAVM, mais ces résultats sont controversés^{41,44}.

L'utilisation d'une nutrition entérale précoce (tout en prenant soin d'éviter la présence d'une sur-distension gastrique) pourrait aussi limiter l'incidence des pneumonies, notamment chez les patients traumatisés^{45,46}. L'intérêt de la décontamination oropharyngée par des soins de bouches à la chlorhexidine est encore débattu^{47,48}.

L'intérêt de chaque mesure prise individuellement semble cependant limité⁴⁹. A l'inverse, plusieurs études ont démontré que la mise en place de protocoles de prévention simples, associant plusieurs mesures, permettait de diminuer l'incidence des PAVM^{50,51}.

d. Microbiologie

Les germes les plus fréquemment retrouvés dans les PAVM sont les bactéries à Gram négatif (BGN) (dans 50 à 80% des cas)^{1,5,6,12,18,21}, principalement *Escherichia coli*, mais aussi notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter spp*^{7,15,19,21,22}. *Staphylococcus aureus* est également un germe fréquemment responsable de PAVM (15 à 20%)^{12,22}. Les germes mis en évidence évoluent dans le temps, au cours de l'hospitalisation du patient⁵². Alors que les bactéries responsables des PAVM précoces (survenant dans les quatre premiers jours) sont le plus souvent sensibles, celles impliquées dans les PAVM tardives (survenant à partir du cinquième jour) sont plus souvent résistantes aux antibiotiques^{53,54}.

Les PAVM sont donc fréquentes et graves, avec des conséquences importantes aussi bien pour le patient (morbi-mortalité) que pour la société (coût, écologie bactérienne). Elles sont partiellement mais, pour l'instant au moins, non totalement évitables. La compréhension des mécanismes favorisant leur survenue mérite d'être approfondie, afin de mieux cibler les patients à risque et d'améliorer leur prévention.

2 – Défenses pulmonaires contre l'infection

L'épithélium pulmonaire représente la plus importante surface du corps humain en contact avec le milieu extérieur. Il est constamment exposé à des corps étrangers et des agents infectieux (bactéries, virus, champignons) contre lesquels il doit se défendre. Une réponse inflammatoire et anti-infectieuse ne peut être déclenchée totalement à chaque agression compte tenu de la fréquence de cette exposition et des conséquences délétères qu'aurait un état inflammatoire chronique sur le parenchyme pulmonaire. La défense pulmonaire doit donc être finement régulée pour éviter la survenue d'une infection sans être néfaste.

Il existe physiologiquement plusieurs mécanismes de défense contre l'infection pulmonaire. Ces mécanismes sont de plusieurs types⁵⁵ :

- une barrière anatomique composée par le nasopharynx, le larynx, l'épiglotte et la glotte ;

- une barrière fonctionnelle comportant la toux, le tapis muco-ciliaire et le réseau des cellules dendritiques (CD) ;

- un système de défenses immunitaires, dont la première ligne est l'immunité innée, non spécifique, représentée au niveau du parenchyme pulmonaire essentiellement par les macrophages alvéolaires (MA), rapidement relayée par l'immunité adaptative, elle-même déclinée en immunité humorale (dont les IgA sécrétées au niveau épithélial) et cellulaire.

Le maintien de l'homéostasie du parenchyme pulmonaire est essentiel. La réponse inflammatoire doit en effet être suffisante pour permettre l'élimination des corps étrangers et des agents pathogènes, mais doit être finement contrôlée afin de limiter l'infiltration cellulaire et liquidienne intra-alvéolaire ainsi que les altérations épithéliales et endothéliales qui conduisent à la destruction du parenchyme pulmonaire ainsi qu'à une altération potentiellement majeure de l'hématose.

Le macrophage alvéolaire (MA), présent en sentinelle dans le poumon⁵⁶, représente environ 95% des cellules de l'espace alvéolaire⁵⁷. Il est la cellule de première ligne de l'immunité innée au sein du parenchyme pulmonaire. Il joue en effet un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie pulmonaire en étant à la fois capable de prévenir et de coordonner la réponse inflammatoire en cas

d'inoculum dépassant ses propres capacités, mais aussi d'y mettre un terme⁵⁵. A la phase initiale de l'invasion bactérienne, il participe, en produisant des médiateurs de l'inflammation, au recrutement et à l'activation des cellules immunitaires dans l'espace alvéolaire, alors qu'après l'infection, il coordonne l'interruption de la réponse inflammatoire et le remodelage du tissu pulmonaire en produisant des cytokines anti-inflammatoires⁵⁸.

Le TNF, l'IL-1 β ou encore l'IL-6 produits par les MA au cours de la réponse anti-infectieuse jouent un rôle majeur dans toutes les modifications observées au cours de la réponse pro-inflammatoire dans le parenchyme pulmonaire. Le TNF participe également à l'augmentation du recrutement des polynucléaires neutrophiles (PNN) via la stimulation de la production d'IL-8⁵⁸.

Les PNN jouent un rôle capital dans la réponse innée à l'infection pulmonaire. En effet, en cas d'infection, ils migrent hors des capillaires pulmonaires vers l'espace interstitiel puis alvéolaire pour phagocyter et détruire les bactéries présentes dans le poumon⁵⁶. En cas d'infection pulmonaire bactérienne aiguë, c'est la cellule phagocytaire principale retrouvée dans le poumon⁵⁹. Les PNN ont une activité phagocytaire plus importante que les MA⁶⁰. Quand ils sont stimulés, ils peuvent libérer de nombreuses molécules antibactériennes telles que les défensines. Ces peptides possèdent une activité antibactérienne efficace contre les BGP et BGN, en provoquant la lyse des micro-organismes par formation de pores dans leur membrane⁶⁰. Les défensines possèdent aussi une activité d'immunomodulation avec entre autres, l'activation du complément et la stimulation de la production d'IL-8.

Les cellules dendritiques (CD) jouent aussi un rôle dans la défense et le maintien de l'homéostasie pulmonaire. Elles expriment fortement le Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe II (CMHII).

La réponse pulmonaire varie en fonction du type de bactérie en cause^{55,61}. Les MA ont un rôle majeur dans la lutte contre les bactéries à Gram positif (BGP), notamment *Staphylococcus aureus*⁶², alors que le rôle des PNN semble être plus important en cas d'infection à BGN, notamment *Pseudomonas aeruginosa* et *Klebsiella pneumoniae*.

La mise en place d'un dispositif intra-trachéal perturbe les mécanismes de défense. En effet, la sonde d'intubation entrave la toux et la clairance muco-ciliaire et procure aux bactéries un passage direct vers les voies aériennes basses. L'existence d'une agression systémique altère quant à elle profondément la défense immunitaire, comme nous le verrons plus tard.

3 - Infections intra-abdominales

Les infections intra-abdominales (IIA) sont une cause fréquente de sepsis. Les péritonites infectieuses sont une forme d'infection intra-abdominale définie par une inflammation du péritoine. Selon la classification de Hambourg (voir tableau), on distingue les péritonites primaires, qui se développent spontanément, notamment chez les patients cirrhotiques ; les péritonites secondaires, dans lesquelles il y a une rupture de l'intégrité du tube digestif responsable d'un ensemencement bactérien (elles comprennent entre autres les péritonites postopératoires, post-traumatiques, les ischémies digestives, les perforations) et les péritonites tertiaires qui correspondent à une infection abdominale persistante malgré un traitement bien conduit. On peut encore distinguer les péritonites communautaires qui débutent en extra-hospitalier, des nosocomiales qui se développent plus de quarante-huit heures après l'admission chez un patient hospitalisé pour une autre cause.

Chez les patients admis en réanimation, l'étiologie des péritonites est le plus fréquemment une perforation d'ulcère gastroduodéal, de diverticule ou liée à un cancer⁶³.

Du point de vue bactériologique, en dehors des péritonites primaires, qui sont généralement monomicrobiennes, les IIA sont le plus souvent polymicrobiennes. Plus de trois germes sont mis en évidence en culture dans 34% des IIA communautaires et 54% des IIA nosocomiales⁶⁴. Les germes les plus fréquemment retrouvés sont des BGN aérobies ou anaérobies (responsables de la formation d'abcès), notamment *E. coli* et la famille des *Bacteroides*^{63,65}. La proportion de germes aérobies augmente dans les IIA nosocomiales⁶⁴ et la fréquence des Entérocoques augmente au détriment d'*E. coli* en cas de péritonite postopératoire^{63,66}. Les Entérocoques sont aussi plus souvent en cause dans les IIA

nosocomiales non postopératoires⁶⁷. En cas de péritonite tertiaire, la cavité abdominale est infectée par des micro-organismes souvent peu pathogènes ou par des levures⁶⁸.

Le péritoine est une membrane semi-perméable d'environ 2m² qui joue un rôle important dans la défense contre l'infection au niveau abdominal. Il permet des échanges bidirectionnels avec la circulation sanguine et lymphatique. Le drainage du liquide péritonéal se fait, principalement au niveau diaphragmatique, vers la circulation lymphatique, puis le canal thoracique. Il est favorisé par les mouvements respiratoires du diaphragme. L'épiploon lutte contre la dissémination de l'infection en la cloisonnant par colmatage. Les adhérences, formées par la fibrine, secondairement à l'activation du facteur tissulaire, permettent également de circonscrire l'infection. La présence de bactéries dans la cavité péritonéale est responsable d'une réaction inflammatoire intense, plus importante au niveau péritonéal que systémique, liée à la libération, notamment par les macrophages, de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF, l'IL1 et l'IL6⁶⁹. Les péritonites sont associées à une libération importante de LPS aussi bien dans la cavité péritonéale que dans la circulation lymphatique ou sanguine (particulièrement hépatique)⁷⁰⁻⁷³.

Le traitement des infections intra-abdominales est mixte dans la majorité des cas, associant chirurgie ou drainage percutané afin de contrôler la source de l'infection et de réaliser une toilette péritonéale, et une antibiothérapie.

La gravité des IIA varie en fonction du terrain et de l'étiologie. Les péritonites sont la cause de 12% des sepsis sévères admis en réanimation⁷⁴. Malgré un traitement bien conduit, leur pronostic est grave avec une mortalité de 10% pour les IIA communautaires, 14% pour les nosocomiales⁶⁴ et dépassant les 50% dans les péritonites tertiaires⁶⁸. En réanimation, le taux de mortalité est de 30%, allant jusqu'à 40 à 50% en cas de péritonite postopératoire⁶³.

| | |
|-------------------|--|
| Primitive | Spontanée de l'enfant Bactérienne spontanée du cirrhotique Tuberculeuse Cathéter de dialyse péritonéale |
| Secondaire | Perforation intra-péritonéale - Perforation gastro-intestinale - Nécrose de paroi intestinale - Pelvi-péritonite Postopératoire - Lâchage d'anastomose - Lâchage de suture - Lâchage de moignon - Iatrogénie : perforation per-endoscopique, radiologie interventionnelle Post-traumatique - Traumatisme fermé - Traumatisme par plaie pénétrante |
| Tertiaire | Évolution péjorative d'une péritonite primaire ou secondaire. |

Classification de Hambourg des péritonites

4 - Altération immunitaire et risque infectieux

La présence d'un syndrome inflammatoire, témoin de l'activation du système immunitaire, est un phénomène fréquent chez les patients de réanimation. Il ne semble cependant pas protéger le patient contre la survenue d'une infection nosocomiale. Plusieurs mécanismes tendent à expliquer la raison de cette apparente contradiction, parmi lesquels la reprogrammation cellulaire pourrait jouer un rôle central.

a. Modifications immunologiques chez les patients de réanimation

Malgré les efforts de prévention, les infections nosocomiales restent fréquentes chez les patients de réanimation. Elles sont dues en partie à une augmentation de l'exposition de l'organisme à des agents pathogènes. Cette augmentation est secondaire à la rupture des défenses mécaniques (brèche cutanée due à la chirurgie et à la présence des cathéters, entrave à la fermeture de l'épiglotte et de la glotte par la sonde d'intubation) et fonctionnelles (altération de la mobilité du tapis muco-ciliaire bronchique, perte du débit urinaire). La survenue d'infections nosocomiales est également due à une altération de la réponse immunitaire. Ainsi, chez les patients de réanimation, la présence d'une réponse inflammatoire secondaire à un

processus infectieux, à une autre pathologie inflammatoire, ou à un traumatisme n'est pas associée à une réduction du risque d'infection ultérieure, mais au contraire, à une augmentation de ce risque. Chez les patients victimes d'un traumatisme sévère, notamment, il existe un état pro-inflammatoire majeur au niveau des poumons, associé à une diminution de la capacité des cellules immunitaires pulmonaires à répondre à une agression bactérienne⁷⁵.

Ce phénomène est lié à de nombreux dysfonctionnements immunitaires parmi lesquels l'altération de l'immunité innée, de première ligne, joue un rôle central.

b. Modifications immunologiques au cours du sepsis

Les défenses anti-infectieuses sont nombreuses et souvent intriquées entre elles. Lors de l'invasion bactérienne d'une structure stérile de l'organisme (comme les voies aériennes inférieures), outre l'importance des anticorps circulants, du complément ou encore des protéines du surfactant au niveau du poumon, l'activation des cellules de l'immunité innée par les agents pathogènes joue un rôle majeur. L'immunité innée est avant tout constituée des macrophages tissulaires qui vont participer à l'élimination des bactéries présentes, mais également, lorsque leurs capacités sont dépassées par la taille de l'inoculum bactérien, produire une quantité importante de médiateurs qui auront d'une part une action auto et paracrine et d'autre part une action endocrine responsable de la survenue de la réponse inflammatoire. Cette réponse inflammatoire est composée de deux phases successives⁷⁶. Une phase précoce au cours de laquelle les macrophages libèrent de nombreux médiateurs pro-inflammatoires tels que TNF, IL-1 β , IL-6, IL-12 et qui correspond au SRIS (syndrome de réponse inflammatoire systémique), puis une phase avec libération de médiateurs anti-inflammatoires (IL-10, TGF1 β , IL-1ra), qui porte le nom de réponse anti-inflammatoire compensatrice (RAIC)⁷⁷

Le SRIS se traduit cliniquement par la présence d'une fièvre et d'éventuelles modifications hémodynamiques. Dans le même temps, la production de chémokines va permettre l'attraction vers le foyer infectieux d'autres cellules de l'immunité innée, en particulier des PNN et des monocytes. Ces cellules assurent une grande partie du contrôle du processus infectieux. Par la suite, si le processus infectieux n'a pas été

contrôlé, l'activation des cellules de l'immunité adaptative va permettre l'intervention de lymphocytes qui prennent part à l'éradication de l'agent pathogène.

Puis survient la seconde phase, durant laquelle prédominent l'expression et la libération de médiateurs anti-inflammatoires (IL-10, TGF1 β , IL-1ra). L'initiation de leur production est concomitante de celle des médiateurs pro-inflammatoires, mais leur pic est décalé dans le temps. Ces médiateurs vont avoir pour fonction d'atténuer progressivement l'intensité de la réponse inflammatoire voire dans certains cas de prévenir le caractère excessif de cette réponse qui peut conduire à une forme grave (dysfonction d'organe ou état de choc) et de favoriser le processus de cicatrisation tissulaire.

Tous ces médiateurs vont être responsables de modifications du fonctionnement des différents acteurs de la réponse anti-infectieuse. Parmi ces modifications, trois jouent un rôle aussi bien décrit dans les modèles animaux qu'en clinique : la tolérance aux endotoxines (TE) (ou reprogrammation), la dysfonction des PNN et l'altération lymphocytaire (essentiellement du fait de leur disparition).

La tolérance aux endotoxines (TE) est un mécanisme central responsable de la modification de la réponse inflammatoire au cours du temps. Elle se caractérise par une altération progressive de la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et les macrophages au cours de stimulations successives par des fragments bactériens (PAMPs : Pathogen Associated Molecular Patterns) voire des agents pathogènes entiers⁷⁸. Ainsi, la première stimulation de monocytes ou macrophages par le LPS est responsable d'une réponse pro-inflammatoire intense alors qu'une seconde stimulation va être associée à une nette altération de la production de cytokines pro-inflammatoires⁷⁸. Ceci se traduit cliniquement par une diminution de la production de fièvre et par une meilleure tolérance de la présence de bactéries ou de fragments bactériens (diminution du syndrome pseudo-grippal et du risque d'état de choc). De même, les monocytes des patients en choc septique présentent une diminution importante de leur sécrétion d'IL-1, d'IL-6 et de TNF en réponse à une stimulation *in vitro* par du LPS⁷⁹. Chez les patients qui ne vont pas survivre, les monocytes ne vont jamais récupérer leur capacité de sécrétion alors qu'elle s'améliore chez les survivants, tendant à montrer qu'il existe un lien entre la

présence d'une tolérance et le pronostic du patient, même si le sens de cette association et son caractère direct ou non restent incertains.

Il est à noter, en revanche, que la production de cytokines anti-inflammatoires n'est pas modifiée lors de réponses successives au LPS. On parle donc plus volontiers de « reprogrammation » que de « tolérance ». Cette dernière notion est d'importance dans la mesure où, non seulement la réponse pro-inflammatoire va être moindre, ne permettant pas une organisation optimale de la réponse anti-infectieuse, mais de plus, la production en grande quantité de médiateurs anti-inflammatoires risque d'altérer encore plus les mécanismes de contrôle de l'invasion bactérienne.

En dehors de ces effets sur les monocytes et les macrophages, la TE est également responsable d'une modification de la réponse d'autres types cellulaires comme les CD, les mastocytes, les cellules épithéliales ou encore les cellules endothéliales. Une altération de la réponse des PNN est aussi observée. D'ailleurs, chez les patients qui développent une infection nosocomiale, il préexiste un dysfonctionnement des PNN. En effet, dans les cinq jours qui précèdent l'infection nosocomiale, les PNN ont une bactéricide altérée et il y a une diminution de la clairance de *S. aureus* par leur plasma *in vitro*. En revanche, la capacité à éliminer *P. aeruginosa* n'est pas altérée⁸⁰. Ces anomalies sont associées à une concentration plus élevée d'IL-10. Si l'ensemble des mécanismes responsables de cette défaillance de la fonction de clairance bactérienne des PNN n'est pas parfaitement compris, il est clair que la cellule conserve son phénotype pro-inflammatoire, mais qu'elle perd une partie de ses capacités d'adhésion à l'endothélium et de migration dans les tissus^{81,82}. La présence de bactéries en quantité potentiellement importante dans la circulation pourrait également favoriser le maintien des PNN dans la lumière vasculaire⁸². De même, la présence d'une grande quantité d'IL-10 dans le plasma jouerait aussi un rôle important dans ces différents mécanismes⁷⁸.

Enfin, la modification de l'immunité adaptative, plus tardive, est également impliquée dans le risque de survenue d'une infection nosocomiale. Si ces cellules ne sont pas responsables de la réponse anti-infectieuse initiale, elles participent à son organisation en cas de persistance du foyer infectieux et vont interagir avec les cellules de l'immunité innée. Au cours du processus infectieux, deux types de modifications lymphocytaires vont participer à une diminution de leur implication dans

la réponse anti-bactérienne : d'une part, une anergie, qui se traduit par une altération de leur production de cytokines pro-inflammatoire ainsi qu'une diminution de leur prolifération en réponse à un antigène, et d'autre part, l'augmentation de leur apoptose, dont l'importance est corrélée à la gravité du sepsis, conduisant à une réduction importante du nombre de lymphocytes présents⁸³. Ces altérations lymphocytaires, observées dans différents modèles animaux, ont récemment été confirmées chez l'homme. Il est mis en évidence une diminution du nombre brut de lymphocytes et de formations folliculaires dans le parenchyme splénique de patients septiques, en comparaison à ce qui est observé chez les patients en mort cérébrale ou traumatisés. Une altération de la réponse pro-inflammatoire *ex vivo* des lymphocytes spléniques des patients infectés, par rapport à ceux des patients des deux autres groupes, est également observée, que ce soit à un antigène spécifique ou à une stimulation par le LPS⁸⁴.

Parallèlement, le sepsis provoque une diminution de l'expression de l'HLA-DR du CMH de classe II à la surface des cellules présentatrices d'antigènes, CD et monocytes⁸⁵. Le nadir de l'expression de l'HLA-DR correspond au zénith du sepsis. L'expression d'HLA-DR se corrige lentement, mais durablement, uniquement chez les patients qui vont survivre. En cas d'évolution péjorative, elle continue à diminuer⁸⁶. La baisse de l'expression d'HLA-DR à la surface des monocytes dépend aussi du type d'infection. Cette altération de l'expression des molécules présentatrices d'antigènes va également participer à l'altération de la réponse lymphocytaire.

D'autres mécanismes, enfin, participent à l'altération de la réponse inflammatoire en cas de seconde agression par un agent pathogène. Parmi ces mécanismes, l'ingestion par les macrophages et les CD de cellules en apoptose stimule la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 et le TGF- β et diminue celle de cytokines pro-inflammatoires, aboutissant à un état d'anergie et de tolérance immunitaire⁸⁷. La phase d'immunomodulation est également due à l'activation de lymphocytes T (LT) régulateurs et de cellules myéloïdes immunosuppressives.

Les modifications de la réponse immunitaire, suite à une première stimulation immunitaire ou inflammatoire par un PAMP et notamment la reprogrammation

leucocytaire ont été étudiées chez l'homme et chez l'animal, *in vivo*, *ex vivo* et *in vitro*, en utilisant une première stimulation tolérogène puis un challenge infectieux. Ces études mettent en évidence que la première stimulation peut à la fois avoir des effets délétères ou bénéfiques, sur la seconde réponse, en fonction du modèle étudié (cf tableaux 1 à 5). L'effet obtenu dépend de la première stimulation, notamment de l'organe atteint par cette première infection.

Une première stimulation péritonéale améliore généralement la réponse à une bactériémie secondaire. Cette amélioration est due à une diminution de la production d'IFN γ , d'IL-12 et de TNF dans le sang⁸⁸⁻⁹¹, associée à une augmentation de celle d'IL-10⁹⁰. Il en résulte selon les modèles, une augmentation ou une diminution de la clairance bactérienne, aboutissant dans tous les cas à une diminution de la mortalité, probablement en rapport avec une diminution de l'intensité de la réponse inflammatoire⁸⁹⁻⁹³. Le foie joue certainement un rôle central dans ce phénomène. En effet, le sang qui arrive du tube digestif par la veine porte contient de l'endotoxine en quantité significative et pourtant il n'y a pas de réaction inflammatoire chronique au niveau du foie. En culture, les cellules de Kuppfer et les cellules endothéliales sinusoidales hépatiques produisent de l'IL-6 en présence d'endotoxine. Il devrait donc y avoir en permanence une activation et une différenciation des LT ainsi qu'une production par les hépatocytes des protéines de la phase aiguë. Mais les cellules de Kuppfer, en présence d'endotoxine, produisent également de l'IL-10 qui inhibe la sécrétion d'IL-6, évitant une inflammation chronique en réponse à l'endotoxémie permanente du tronc porte⁹⁴. Par ailleurs, le microenvironnement hépatique, pauvre en arginine, du fait de la production d'arginase en grande quantité par les cellules de Kuppfer, favorise cette réponse anti-inflammatoire⁹⁵.

Une première stimulation péritonéale améliore également plutôt la réponse à une seconde agression péritonéale, mais de manière inconstante. Il y a alors une diminution de la sécrétion d'IFN γ et d'IL-12 et une augmentation de celle d'IL-10, au niveau du sang et de la rate⁹⁶. Elle permet d'augmenter la clairance bactérienne⁹⁶ et de diminuer la mortalité^{97,98}. Mais l'amélioration de la clairance bactérienne et de la survie ne sont pas retrouvées dans tous les modèles^{98,99}.

Une première stimulation intra-veineuse (IV) a un effet bénéfique sur une bactériémie secondaire. Elle entraîne une diminution de la sécrétion plasmatique

d'IFN γ , de TNF et d'IL-10⁹¹. Elle permet une amélioration de la clairance bactérienne⁹¹ et une augmentation de la survie⁹³, probablement en rapport avec une amélioration du contrôle bactérien et une réduction des conséquences de la réponse inflammatoire. L'administration IV de LPS est également associée à une diminution secondaire de la production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes circulants¹⁰⁰. Une première stimulation IV entraîne en revanche une diminution des capacités de défense contre une seconde infection pulmonaire¹⁰¹.

L'existence d'un sepsis semble donc favoriser la survenue d'une deuxième infection, même si dans de nombreux modèles, elle en améliore la tolérance par réduction de la réponse pro-inflammatoire.

c. Modifications immunologiques dans un contexte chirurgical

L'agression chirurgicale ou traumatique est responsable de modifications de la réponse immunitaire par des mécanismes qui sont proches de ceux décrits dans le sepsis¹⁰². En particulier, il existe aussi une altération des fonctions pro-inflammatoires des macrophages et des monocytes, avec une modification de leur réponse à une stimulation par le LPS, en rapport avec une diminution de leur capacité à exercer leur rôle de cellule présentatrice d'antigènes, liée à une diminution de l'expression des molécules du CMHII et en particulier du HLA-DR¹⁰³. De même, une modification de la réponse lymphocytaire a été décrite dans ce contexte¹⁰².

Ceci est particulièrement vrai en chirurgie digestive. L'incision cutanée, mais plus encore l'ouverture du péritoine sont associées à une altération de la réponse immunitaire¹⁰⁴. Ainsi, après une cholécystectomie par laparotomie, on observe une augmentation de la sécrétion de cytokines pro (TNF, IL-6 et IL1 β) et anti (IL-4) inflammatoires, mais ces modifications ne sont pas retrouvées après une cholécystectomie par coelioscopie¹⁰⁵. Cependant, dans un modèle de péritonite chez le rat, le type de chirurgie, coelioscopie ou laparotomie, n'influence pas l'importance de la bactériémie ou de l'endotoxémie⁷⁰, probablement du fait de l'intensité de la réponse inflammatoire anti-infectieuse.

A côté de la réponse régionale, il existe également des modifications systémiques qui sont secondaires à la translocation bactérienne d'une part et au passage dans la circulation sanguine des cytokines péritonéales (TNF, d'IL-6 et d'IL-10) d'autre part⁷¹.

L'ensemble de ces modifications est responsable d'une fragilisation du patient qui le rend plus susceptible aux infections nosocomiales¹⁰². Les complications les plus fréquentes après une chirurgie majeure sont d'ailleurs infectieuses, liées à l'altération de la réponse immunitaire aussi bien spécifique que non spécifique¹⁰⁶.

d- Modifications immunologiques au niveau des poumons

La réponse anti-infectieuse et plus généralement inflammatoire est particulière au niveau pulmonaire. Certains mécanismes précédemment décrits sont observés également dans le parenchyme pulmonaire^{56,107}, mais il existe à ce niveau certaines particularités qui rendent la réponse pulmonaire singulière. Comme nous l'avons vu précédemment, lors d'une agression par une bactérie, la reconnaissance initiale de cet agent pathogène est effectuée par les cellules de l'immunité innée, notamment les macrophages tissulaires. Ces macrophages de la lumière alvéolaire (MA) vont reconnaître l'agent pathogène et produire des médiateurs permettant l'activation de l'endothélium et la chémoattraction des monocytes et des PNN circulants^{56,107}. Ainsi, dans le parenchyme pulmonaire, les MA vont jouer un rôle central dans la réponse anti-infectieuse. Lorsque la charge bactérienne est relativement faible, l'invasion des PNN n'est pas nécessaire, les MA étant capables de circonscrire l'invasion et de phagocyter l'ensemble des bactéries¹⁰⁷.

Contrairement aux autres monocytes et macrophages tissulaires, les MA ne perdent pas leur capacité de réponse pro-inflammatoire en réponse à des stimulations itératives par du LPS¹⁰⁸. Ces macrophages étant résistants à la reprogrammation, ils sont capables de produire, en cas de seconde stimulation, une grande quantité de médiateurs de l'inflammation et de chémokines permettant l'attraction de cellules immunitaires. Dans cette situation, l'intensité de la réponse des MA est même augmentée (effet « priming ») pouvant conduire à une réponse excessive et disproportionnée, elle-même responsable d'altérations du parenchyme pulmonaire¹⁰⁹.

Le parenchyme pulmonaire est particulièrement sensible aux réponses inflammatoires d'origine digestive. En effet, la survenue d'une IIA va être responsable d'une augmentation de l'infiltration des poumons par des leucocytes circulants, particulièrement des PNN¹¹⁰. On retrouve dans le même temps, dans le

lavage alvéolaire, une augmentation de la production de chémokines telles que CK, MIP-1 α (Macrophages Inflammatory Protein 1 α) et MIP 2 (Macrophages Inflammatory Protein 2) qui induisent la migration des leucocytes vers le poumon¹¹¹. Cette infiltration leucocytaire, notamment par les PNN, va être responsable d'un risque de survenue d'une détresse respiratoire potentiellement sévère¹¹²⁻¹¹⁴. Cette accumulation de PNN dans le parenchyme pulmonaire est associée à la présence d'une endotoxémie¹¹⁵ qui pourrait être le facteur favorisant principal dans le cadre des IIA. En effet, si le foie est un filtre efficace, permettant de prévenir la dissémination du LPS provenant de la vascularisation du tube digestif ou en cas d'infection digestive localisée, la charge de LPS au cours des infections diffuses, notamment dans les formes graves, est telle que le foie se trouve dans l'incapacité d'éliminer l'ensemble des endotoxines. Celles-ci vont alors pouvoir stimuler les cellules immunitaires circulantes et ainsi favoriser leur recrutement au niveau pulmonaire.

Ces observations tendent à mettre en évidence une capacité normale voire accrue du parenchyme pulmonaire à se défendre contre les invasions microbiennes dans les suites d'une inflammation ou d'une infection abdominale. Cette hypothèse est néanmoins discutée dans la mesure où les IIA sont classiquement associées à une augmentation du risque d'infection respiratoire chez l'homme¹⁰².

5 – Péritonites et poumon

On a vu précédemment qu'une péritonite avait un effet plutôt bénéfique sur la capacité du système immunitaire en cas de seconde infection intra-abdominale ou de bactériémie. En revanche, l'effet d'une péritonite sur la capacité à faire face à une infection pulmonaire secondaire est moins clair. Une réponse inflammatoire intense est observée, au niveau du parenchyme pulmonaire, au cours de modèles de péritonite¹¹⁶.

a. Chez l'animal

L'impact d'une péritonite sur la susceptibilité à une pneumonie a bien été étudié chez la souris. Le modèle de péritonite le plus souvent utilisé est celui de la ligature et ponction cœcale (LPC). Ce modèle, décrit il y a plus de trente ans,

consiste à exposer le cæcum pour le ligaturer puis le perforer avec une aiguille. La taille de la perforation est déterminante pour la gravité de l'infection qui en découle⁷². Ce modèle comporte à la fois une infection bactérienne mais également une atteinte ischémique du tube digestif.

La pneumonie bactérienne ultérieure est réalisée par instillation locale (soit directe, soit par aérosol) de bactéries. *Pseudomonas aeruginosa* est souvent utilisé car il permet de se rapprocher des conditions cliniques. Il est en effet, comme nous l'avons vu, un germe fréquent au cours des pneumonies nosocomiales chez les patients atteints d'un précédent sepsis.

La réalisation d'une LPC avant l'inoculation pulmonaire augmente la gravité de la pneumonie. Ainsi, que l'infection pulmonaire ait lieu vingt-quatre heures^{109,117,118}, soixante douze heures^{119,120} ou huit jours¹²¹ après la chirurgie, la mortalité est plus importante chez les souris ou les rats qui ont une péritonite que chez les animaux pour lesquels une laparotomie blanche a été réalisée. Chez le chien, en cas de ligature cæcale, une altération de la clairance bactérienne pulmonaire est également retrouvée après inhalation de *P. aeruginosa*¹²². Chez les animaux septiques, la dissémination bactérienne est également plus importante^{118,121}. La diminution de la réponse immunitaire pulmonaire est associée à une altération du fonctionnement des MA¹²³.

Un autre modèle de péritonite consiste à réaliser une injection intra péritonéale (IP) d'*Escherichia coli*. En cas d'inhalation de *P. aeruginosa* chez des souris témoins, la quantité de *P. aeruginosa* diminue rapidement dans le poumon, illustrant la qualité du contrôle de l'infection par les cellules immunitaires locales. A l'inverse, elle augmente chez les souris ayant une péritonite. La mortalité est augmentée chez les souris qui ont une péritonite et une pneumonie. Cette altération de la clairance bactérienne est liée à une diminution du recrutement des PNN ainsi qu'à une altération du complément¹²⁴.

De même, dans un modèle murin de pneumonie à *E. coli*, en postopératoire d'une laparotomie, les souris opérées présentent par rapport aux souris non opérées, une diminution, dans le lavage broncho-alvéolaire (LBA), de l'expression de TNF, d'IL-1 β , d'IFN γ et d'IL-6, sans modification de l'IL-10 ou de PGE2. Cette diminution

des cytokines inflammatoires est associée à une diminution de la clairance bactérienne pulmonaire et à une augmentation de la mortalité^{125,126}.

L'injection intraportale de LPS deux heures avant une inoculation de *P. aeruginosa* par aérosols, chez le rat, provoque également une diminution de la clairance bactérienne, associée à un défaut de recrutement des PNN et une diminution de la capacité de phagocytose des MA¹²⁷.

Il semble donc, chez l'animal, exister un lien entre péritonite et pneumonie. Ce lien pourrait aussi exister chez l'homme.

b. Chez l'homme

L'atteinte pulmonaire en cas de péritonite intéresse les médecins depuis de nombreuses années mais n'est pas encore complètement comprise. La fréquence des pneumonies dans les suites des infections intra-abdominales a en effet été remarquée depuis longtemps¹¹⁹, même si le lien de causalité reste peu clair, notamment du fait de la fréquence des épisodes infectieux respiratoires, à l'hôpital, tout particulièrement en réanimation, surtout sous ventilation mécanique.

La chirurgie abdominale haute est un facteur de risque de survenue de pneumonies¹²⁸. En post-opératoire de chirurgie digestive, une pneumonie survient chez 10,7% des patients, étant responsable d'une augmentation de la durée de séjour, de la mortalité et du coût¹²⁹. En cas d'infection intra-abdominale, la mortalité est plus importante chez les patients qui développent une pneumonie¹³⁰ que chez les autres¹¹⁹, même ceux qui ont une récurrence d'infection intra-abdominale¹³¹.

La survenue d'une pneumonie dans les suites d'une infection intra-abdominale aggrave donc le pronostic. Si le rôle des infections intra-abdominales dans la gravité des pneumonies est également relativement bien établi, leur effet sur l'incidence est moins clair.

Dans cette étude observationnelle, nous étudions les différences de susceptibilité des patients vis-à-vis des PAVM en fonction de la présence ou non d'une infection intra-abdominale.

Matériel et méthodes

1 – La base de données Outcomerea

La base Outcomerea, déjà décrite^{4,12,22}, est une base de données multicentrique, prospective, regroupant, depuis plus de dix ans, des données cliniques et biologiques de patients hospitalisés dans dix-neuf réanimations françaises médicales et/ou chirurgicales. Les centres participants fournissent un échantillon aléatoire d'au moins 50 séjours de plus de vingt-quatre heures, par an. Pour chaque séjour, sont recueillis, prospectivement, les caractéristiques à l'admission ainsi que, quotidiennement, les événements marquants et les scores de gravité. Les caractéristiques à l'admission comprennent les données démographiques, le diagnostic principal motivant l'hospitalisation dans le service de réanimation, la présence de pathologies chroniques ou de comorbidités ainsi que les résultats des examens cliniques et biologiques. A l'admission, puis quotidiennement, différents scores de gravité sont calculés : Simplified Acute Physiology Score (SAPS)II, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) et Logistic Organ Dysfunction score (LOD). En plus, sont relevés quotidiennement les différents traitements et interventions : antibiothérapie, nutrition entérale, corticothérapie, utilisation de catécholamines, épuration extra-rénale, ventilation invasive ou non invasive, introduction ou changements de cathéters, trachéotomie ou décision de limitation thérapeutique.

2 – Patients

Nous avons étudié les patients inclus dans la base de données Outcomerea à la date du 8 février 2012 (14 825 séjours).

Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient ceux présentant un sepsis sévère ou un choc septique à l'admission en réanimation et nécessitant au moins trois jours de ventilation mécanique.

Un sepsis sévère était défini par la présence d'une dysfonction aiguë d'organe secondaire à une infection, et un choc septique par un sepsis sévère associé à une hypotension ne se corrigeant pas avec un remplissage vasculaire, ceci en accord avec les définitions de la surviving sepsis campaign¹³².

Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus les patients mineurs, ainsi que ceux avec une pancréatite aiguë, car dans cette pathologie, il peut exister un SRIS majeur sans infection¹³³.

Groupes

Afin d'étudier l'effet d'une infection intra-abdominale sur l'incidence des PAVM, deux groupes étaient constitués : le groupe « infection intra-abdominale (IIA) », constitué des patients admis avec un diagnostic de péritonite ou d'infection intra-abdominale et le groupe « infection non intra-abdominale » ou « sepsis autre » regroupant les patients avec un sepsis sévère d'une autre origine qu'abdominale.

Étaient considérées comme sepsis à point de départ abdominal, les péritonites secondaires communautaires ou nosocomiales, les péritonites primaires et les péritonites tertiaires, les appendicites aiguës avec péritonite généralisée ou abcès péritonéal et les pelvipéritonites aiguës chez la femme. La confirmation de l'infection péritonéale était obtenue par l'aspect macroscopique per-opératoire ou par la culture microbiologique du liquide péritonéal obtenu chirurgicalement ou par drainage.

3 – Facteurs étudiés

On comparait l'incidence des PAVM entre les deux groupes (sepsis d'origine abdominale ou autre). Une PAVM était évoquée cliniquement devant des sécrétions trachéales purulentes et/ou une température corporelle $\leq 36,5^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et/ou une leucocytose $\geq 10 \times 10^9/\text{L}$ ou $\leq 4 \times 10^9/\text{L}$ ^{1,36}, associées à une modification de la radiographie de thorax. Le diagnostic définitif de PAVM requérait une confirmation bactériologique par une brosse protégée ($\geq 10^3$ CFU/ml), un Lavage Broncho-Alvéolaire (LBA) ($\geq 10^4$ CFU/ml) ou une aspiration bronchique qualitative ($\geq 10^5$ CFU/ml)¹³⁴.

4 – Analyse statistique

Les caractéristiques des patients sont présentées en effectif et pourcentage (%) ou médiane et [interquartile] pour les variables qualitatives et quantitatives et sont comparées entre les groupes en utilisant un chi deux ou un test de Mann-Whitney, en fonction de ce qui est approprié. Les courbes d'incidence cumulée pour le risque de PAVM et de décès ont été tracées pour chaque groupe.

Pour estimer l'impact des IIA sur le risque de PAVM, un modèle de Cox a été utilisé, avec comme variable d'intérêt la survenue d'une PAVM. L'antibiothérapie a été considérée comme une variable temps-dépendante, avec une valeur de 1 si le patient recevait un antibiotique le jour précédent, et 0 sinon. Enfin, l'impact des IIA a été ajusté sur les facteurs confondants avec une sélection pas à pas. Les résultats sont présentés en rapports de risques (RRs) et intervalle de confiance à 95% (IC95%). Le troisième jour d'hospitalisation en réanimation est considéré comme le J0. Les données sont censurées après trente jours.

Le risque de décès après PAVM a été modélisé sur la sous-population des patients avec une PAVM, en utilisant un modèle de régression par subdivision du risque compétitif de Fine et Gray¹³⁵, le décès en réanimation étant la variable d'intérêt. La sortie vivant de réanimation était considérée comme l'événement compétitif du décès en réanimation¹³⁶. Les paramètres associés avec la mortalité après survenue d'une PAVM ont été sélectionnés pas à pas. L'impact des IIA sur la mortalité à trente jours des PAVM a été étudié avec le même modèle sans ou avec ajustement sur les autres covariables pronostiques. Les résultats sont présentés en subdivision des rapports de risques (sRRs) et intervalle de confiance à 95%, avec le jour de diagnostic de la PAVM comme J0.

Les données manquantes ont été remplacées pour l'analyse par la valeur la plus fréquente ou la médiane.

Etait considéré comme significatif un $p < 0,05$. Les analyses statistiques ont été réalisées, par l'équipe de biostatistiques Outcomerea de l'université Joseph Fourier à Grenoble, en utilisant un logiciel de statistiques (SAS 9.2 ; SAS Institute ; Cary, NC).

Résultats

1 - Analyse descriptive

Sur les 14825 patients de la base de données, 6070 étaient admis en réanimation avec un sepsis sévère ou un choc septique, parmi lesquels 2655 nécessitaient un recours à la ventilation mécanique les trois premiers jours. Trente deux patients ont été exclus en raison de la présence d'une pancréatite aiguë. Nous avons donc inclus 2623 patients, parmi lesquels 290 présentaient un sepsis secondaire à une infection intra-abdominale (11%) et 2333 un sepsis d'une autre étiologie (89%) (Figure 1).

Les caractéristiques démographiques et les données basales des patients sont données dans le tableau 6. Les patients qui avaient une IIA étaient plus âgés (71 ans [60-78] versus 66 ans [54-76], $p < 0,01$), moins souvent des hommes (158 (54,5%) versus 1510 (65%), $p < 0,01$) et moins souvent fumeurs (46 (16%) versus 574 (25%), $p < 0,01$). L'indice de masse corporel (IMC), n'était pas différent entre les groupes (25,3 [23-29,1] versus 25,3 [22,5-27,8]). Les patients avec une IIA souffraient moins que les autres de maladies chroniques (112 (39%) versus 1143 (49%), $p < 0,01$), notamment de pathologies respiratoires (32 (11%) versus 508 (22%), $p < 0,01$).

Il y avait plus de patients en choc septique ou en défaillance multi-viscérale dans le groupe IIA (175 (60%) versus 421 (18%), $p < 0,01$ et 32 (11%) versus 79 (3%), $p < 0,01$). En revanche, les scores de gravité (SAPS II et SOFA) n'étaient pas différents entre les deux groupes (52 [41-62] versus 53 [41-66], $p = 0,28$ et 7 [6-10] versus 8 [5-11], $p = 0,26$). La durée de séjour et la mortalité en réanimation n'étaient pas différentes entre les deux groupes (15 [9-26] versus 16 [10-27], $p = 0,49$ et 81 (28%) versus 747 (32%), $p = 0,16$).

2 - Pneumonies acquises sous ventilation mécanique

Sur les 2623 patients admis en réanimation avec un sepsis sévère ou un choc septique et nécessitant le recours à de la ventilation mécanique pendant plus de

soixante-douze heures, 862 patients (33%) ont développé une PAVM pendant leur séjour. L'incidence des PAVM était plus faible dans le groupe IIA (56 (19%) versus 806 (34,5%), $p < 0,01$) (tableau 6). La survenue de la PAVM était également retardée dans ce groupe (10,5 jours [6,5-17] versus 5 jours [2-10], $p < 0,01$) (voir figure 2 et tableau 7).

Dans la sous-population des patients avec une PAVM, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour l'âge, le sexe, le tabagisme, l'IMC, les pathologies chroniques, les scores de gravité (voir tableau 7). En revanche, il y avait une plus grande proportion de patients recevant une antibiothérapie la veille de la PAVM dans le groupe IIA (1 [0,73-1] versus 0,87 [0,46-1], $p = 0,02$).

Les germes responsables de la PAVM n'étaient pas différents entre les groupes (tableau 8). Le germe le plus fréquent était *P. aeruginosa*. La susceptibilité des germes aux antibiotiques n'était pas non plus différente entre les groupes.

D'après le modèle de Cox, la présence d'une antibiothérapie la veille était un facteur protecteur contre la survenue d'une PAVM (RR = 0,46 [0,39 – 0,55], $p < 0,0001$). Le fait d'avoir une IIA était également un facteur protecteur, indépendant de l'antibiothérapie (RR = 0,64 [0,48 – 0,86], $p = 0,0034$).

3 – Mortalité

Durant le séjour en réanimation, 828 (32%) patients sont morts, 81 (28%) dans le groupe IIA et 747 (32%) dans le groupe des patients avec un sepsis d'une autre cause ($p = 0,16$). La mortalité n'était pas différente entre les groupes en cas de PAVM (figure 3) (RR = 1,10 [0,66 – 1,84], $p = 0,72$). Elle était augmentée en cas de choc septique (RR = 1,82 [1,34 – 2,47], $p = 0,0001$).

Discussion

Nous avons mis en évidence, dans notre étude, que par rapport aux autres sepsis, les infections intra-abdominales sont associées à une diminution de l'incidence des PAVM chez les patients en sepsis sévère ou en choc septique hospitalisés en réanimation. En revanche, cette réduction de l'incidence des PAVM ne s'accompagne pas d'une diminution de la mortalité.

Ces observations sont novatrices et inattendues au regard de ce qui est habituellement considéré et des résultats observés dans la plupart des modèles animaux. En effet, chez l'animal, une infection extrapulmonaire semble pouvoir altérer le recrutement des PNN¹²⁴ et la production de cytokines inflammatoires par les cellules immunitaires présentes^{118,123}, diminuant ainsi la capacité de défense pulmonaire en cas d'agression bactérienne secondaire. La discordance entre nos résultats et ceux des études animales peut, en partie, être liée à de nombreuses limites de ces modèles.

Les modèles animaux ne sont en effet pas très représentatifs de ce qui se passe en clinique. Les animaux de laboratoire, au contraire des patients, sont jeunes et sans comorbidités ni traitement. Ils ont un état nutritionnel correct, ce qui n'est pas toujours le cas des patients de réanimation. En général, les animaux étudiés sont tous du même sexe et issus de la même lignée, masquant les effets des hormones sexuelles et des variations génétiques.

Par ailleurs, les animaux, notamment les rats et les souris, qui sont souvent utilisés dans les études sur le sepsis, sont plus résistants que les humains aux endotoxines¹³⁷. Les petits rongeurs ne sont donc probablement pas les meilleurs animaux pour représenter ce qui se passe dans le sepsis chez l'humain. Ils sont néanmoins souvent utilisés pour des raisons de coût et parce qu'ils permettent d'étudier précisément certains facteurs grâce aux modifications génétiques.

De plus, dans les études expérimentales un *fort inoculum* bactérien ou une forte dose de LPS sont utilisés, provoquant une libération de cytokines (notamment le TNF) plus importante que chez l'homme. Il existe donc chez ces animaux, une

hyperinflammation plus importante qui peut jouer un rôle dans leur gravité clinique⁸³. En effet il a été montré que l'atteinte pulmonaire dépend de l'intensité du syndrome inflammatoire systémique, lui-même lié à la taille de l'inoculum bactérien péritonéal⁷³. La taille de l'inoculum est aussi importante dans l'évolution de l'infection. En effet, en cas de fort inoculum, comme c'est le cas dans les modèles animaux (allant de 4×10^5 à 10^9 CFU/ml^{109,117,120,121}), les bactéries sont rapidement lysées par le complément, sans phase de colonisation et de réplication, conduisant plus à un choc endotoxinique qu'à une infection. Par ailleurs, chez l'animal, l'installation du sepsis est brutale, en quelques heures, alors qu'elle est plus insidieuse chez l'homme, les patients de réanimation ventilés étant plutôt exposés à une répétition de faibles inoculums, par aspiration ou micro-inhalation autour de la sonde d'intubation. La cinétique de sécrétion des cytokines et d'activation des cellules immunitaires est donc différente.

Les *traitements mis en œuvre* diffèrent également entre les humains et les animaux. En cas de péritonite, puis de PAVM chez les patients de réanimation, une antibiothérapie, une optimisation de la volémie et éventuellement un support vasopresseur vont être mis en place. Dans les études expérimentales, les animaux ne reçoivent presque jamais d'antibiotiques, la réhydratation n'est pas systématique et l'utilisation de catécholamines est exceptionnelle. Il n'existe pas de monitoring hémodynamique chez le rat et la souris, ce qui limite les possibilités d'optimisation volémique. Il est donc possible qu'au moment de la pneumonie, les animaux soient plus affaiblis que les patients, qui ont, eux, bénéficié d'une réanimation appropriée. Les animaux ne reçoivent pas non plus de support ventilatoire. Or on sait que le traumatisme induit par la ventilation mécanique, qu'il soit lié aux volumes ou aux pressions, peut induire une inflammation importante au niveau du parenchyme pulmonaire.

Le modèle de péritonite le plus souvent utilisé est celui de la LPC qui associe une *contamination bactérienne et une atteinte ischémique* avec nécrose tissulaire. Ce modèle pourrait correspondre aux péritonites d'origines ischémiques évoluées, mais ne permet pas de reproduire les péritonites avec une atteinte bactérienne pure, sans lésion d'ischémie associée. D'ailleurs, une péritonite cœcale seule ne suffit pas à provoquer un SDRA chez le cochon, alors qu'elle le permet si elle est précédée d'une ischémie-reperfusion digestive¹³⁸, témoignant de l'importance du modèle, qui

va être responsable d'une modification du syndrome inflammatoire. L'injection d'*E. coli* dans le péritoine est un autre modèle de péritonite utilisé. C'est un modèle de péritonite monomicrobienne qui ne reflète pas ce qui se passe chez l'homme, chez qui dans la grande majorité des cas les péritonites sont polymicrobiennes⁶⁴.

Le *délai de survenue de la pneumonie* est différent dans les modèles de ce qu'il est chez les patients. Dans les modèles animaux, l'infection pulmonaire est souvent précoce après la péritonite et on peut se demander si, dans ce cas, ce n'est pas l'effet de deux infections concomitantes plutôt que deux infections successives qui est étudié, alors que chez nos patients la PAVM survient à distance de la péritonite. Or il a été montré, chez la souris, que l'augmentation du délai entre la LPC et la pneumonie permet d'augmenter la survie, qui n'est presque plus altérée si la pneumonie survient au septième jour¹³⁹.

D'autre part, les modifications du système immunitaire pulmonaire, au cours d'une infection d'un autre organe, ne sont pas délétères dans toutes les études. L'importance de la réponse inflammatoire pulmonaire initiale pourrait jouer un rôle important dans l'amélioration de la réponse à une infection secondaire. Au cours des IIA, plus que dans les autres infections, la réponse systémique est associée à une activation inflammatoire au niveau du parenchyme pulmonaire^{95,111} conduisant à une production accrue de cytokines et chémokines pro-inflammatoires par les MA^{95,140}, favorisant la chémoattraction des monocytes et des neutrophiles¹¹¹. La présence de MA, de monocytes et de PNN activés au niveau du parenchyme pourrait protéger le poumon contre une agression bactérienne, augmentant la clairance bactérienne, prévenant ainsi la survenue d'une pneumonie précoce. Ceci d'autant plus, que contrairement aux autres macrophages, les MA sont résistants à la tolérance^{109,141}. Une première stimulation par un pathogène ou un PAMP ne diminue pas, voire augmente, leur capacité à produire une réponse inflammatoire lors d'une seconde stimulation^{108,142}.

D'autres facteurs, peuvent participer à la différence de nos résultats par rapport à ceux des études animales. Les patients avec une IIA nécessitant une prise en charge chirurgicale sont généralement laissés à jeun. L'introduction plus tardive de l'alimentation entérale pourrait jouer un rôle protecteur contre la survenue d'une PAVM en limitant le risque d'inhalation par reflux de liquide gastrique^{12,17,28}.

L'antibiothérapie, à large spectre, mise en route pour la péritonite pourrait aussi jouer un rôle protecteur contre l'infection pulmonaire^{8,9,12,26}. Mais notre groupe contrôle contient aussi des patients septiques qui reçoivent donc eux aussi une antibiothérapie.

Se pose également le problème du *diagnostic de PAVM* qui repose sur des paramètres cliniques et biologiques en faveur d'un processus inflammatoire et d'une altération de l'hématose associés à la modification des images thoraciques, avec l'apparition d'opacités récentes. Ces différents paramètres sont d'interprétation souvent délicate dans ce contexte. La réponse inflammatoire est préexistante, et ses modifications sont d'interprétation difficile. Le syndrome inflammatoire biologique et la fièvre peuvent être liés à une inflammation ou à un sepsis d'une autre cause. D'autre part, les modifications pulmonaires, cliniques, gazométriques ou radiologiques, sont généralement présentes avant la survenue d'une pneumonie, du fait de la réponse pulmonaire à l'inflammation systémique d'origine digestive. Les troubles de la ventilation peuvent ne pas être en rapport avec une pneumonie, mais être une réponse à une agression systémique. La présence de sécrétions purulentes est fréquente, mais elles peuvent être dues à une trachéobronchite et pas forcément à une pneumonie. L'interprétation de la radiographie de thorax est d'autant plus délicate, qu'en réanimation, seuls 30% des infiltrats radiologiques correspondent à une pneumonie¹⁴³. On comprend donc la difficulté d'indication des prélèvements bactériologiques pulmonaires qui peuvent être réalisés à tort, faisant prendre le risque de considérer une simple colonisation comme une pneumonie, ou au contraire d'induire un retard diagnostique d'une véritable PAVM. Une fois l'indication de prélèvement posée, on est encore confronté à la contamination possible des prélèvements ou, au contraire, à des prélèvements effectués dans un lobe non atteint⁵⁴. Il existe donc un risque majeur de sur ou sous-diagnostic des PAVM.

On pourrait alors penser que nos résultats sont, au moins en partie, dus à un sous-diagnostic des PAVM dans le groupe IIA. Cette hypothèse est en fait très peu probable. Comme une atteinte pulmonaire radiologique est fréquente en cas de pathologie péritonéale, les prélèvements à visée de confirmation du caractère infectieux de l'atteinte sont fréquents et précoces, ce qui devrait plutôt conduire à un surdiagnostic de PAVM. De plus, si on considère que certaines PAVM ne sont pas diagnostiquées dans notre groupe IIA, elles ne seraient alors pas traitées et

devraient donc entraîner une augmentation de mortalité, alors que le taux de mortalité est similaire dans les deux groupes. Par ailleurs, dans notre population de patients septiques de réanimation, l'incidence des PAVM (33%) est légèrement plus élevée que ce qui est observé habituellement dans la littérature. Il semble donc peu probable que les PAVM soient sous-diagnostiquées dans notre étude. Nous ne connaissons pas le taux de SDRA dans notre population, ce qui peut expliquer en partie notre taux de PAVM, qui sont plus fréquentes chez les patients en SDRA¹³⁻¹⁵. Le fait que nous nous intéressions uniquement à des patients septiques, qui ont donc une altération de leur réponse immunitaire et une plus grande susceptibilité aux infections nosocomiales, participe aussi probablement à cette incidence élevée.

Le sexe masculin est un facteur de risque de survenue de PAVM^{10,12,25,26}. La proportion d'hommes, plus faible dans le groupe IIA que dans l'autre groupe, peut participer en partie à expliquer la différence de taux de PAVM entre les deux groupes. Il y a également moins de fumeurs dans le groupe IIA. La gravité du patient à l'admission est aussi un facteur de risque de PAVM^{12,17,26}. Bien que le taux de choc septique soit plus élevé dans le groupe IIA, les scores de gravité à l'admission sont similaires dans les deux groupes.

La survenue plus tardive des PAVM dans le groupe IIA pourrait être due à la présence d'une antibiothérapie plus prolongée et à plus large spectre dans ce groupe. La proportion de patients recevant une antibiothérapie la veille du diagnostic de PAVM est en effet plus élevée dans le groupe IIA. Mais la présence d'une IIA, en comparaison à une autre cause de sepsis, est un facteur protecteur contre la survenue d'une PAVM indépendant de l'antibiothérapie. Les germes responsables des PAVM sont semblables dans les deux groupes, aussi bien en termes d'espèce qu'en termes de susceptibilité aux antibiotiques, ce qui va contre l'hypothèse d'un effet protecteur contre certains germes de l'antibiothérapie reçue. Ceci est d'ailleurs étonnant, car dans la littérature, si l'antibiothérapie préalable est un facteur protecteur contre les PAVM^{8,9,12,26}, elle augmente la sélection de germes résistants et entraîne un taux plus élevé de *Pseudomonas* et d'*Acinetobacter*^{1,32-35}.

Il n'y a pas de différence de mortalité entre nos deux groupes alors qu'on aurait pu s'attendre à ce que la diminution du taux de PAVM s'accompagne d'une baisse de la mortalité. Mais comme on l'a vu précédemment, la mortalité attribuable aux

PAVM est discutée. Elle est difficilement évaluable et varie énormément d'une étude à l'autre, étant même inexistante dans de nombreuses études. Les résultats que nous observons ne sont donc pas incohérents.

Il convient cependant de garder en mémoire que ce travail comporte certaines faiblesses. Il s'agit d'une étude observationnelle et rétrospective. Cependant, cette étude inclut un nombre important de patients, dans de nombreux centres. Le caractère multicentrique permet de s'affranchir de l'hétérogénéité des pratiques non relevées dans la base de données, notamment en ce qui concerne les mesures de prévention des PAVM, en particulier, la position des patients, la stratégie de prévention de l'ulcère de stress, la décontamination de l'oropharynx, la présence de système d'aspiration supra-glottique, les caractéristiques de la sonde d'intubation, car, comme nous l'avons vu, ces différents facteurs interviennent dans le risque de survenue des PAVM. Il en est de même pour d'autres facteurs plus généraux concernant la prise en charge thérapeutique spécifique (délai d'introduction de l'antibiothérapie, type d'antibiotique, durée de l'antibiothérapie, méthodes utilisées pour la confirmation du diagnostic de PAVM). Qui plus est, on peut supposer que la probabilité de présence d'un facteur de risque ou d'un facteur protecteur a autant de chances de se trouver dans chacun des groupes. De ce fait, il est peu probable que ces facteurs, non mesurés dans notre étude, puissent jouer un rôle dans les résultats observés. Ces résultats demandent néanmoins à être confirmés par une étude prospective.

Le taux de sepsis d'origine intra-abdominale est concordant avec ce qui a déjà été publié chez les patients de réanimation⁷⁴. Ce qui permet de penser que notre population est assez représentative.

Nos groupes sont très hétérogènes, regroupant des pathologies variées, ne permettant pas de conclure sur les spécificités éventuelles d'un type d'infection en particulier. Chez l'animal, le type de la première infection joue un rôle important dans la réponse à la seconde infection. Nous mettons en évidence que chez l'homme, une infection intra-abdominale modifie la susceptibilité aux PAVM. Mais il est possible que tous les types d'IIA ne provoquent pas exactement la même protection. Notre groupe « autres infections » comprend des infections d'origines très diverses, qui

peuvent également entraîner des effets très différents. Il serait intéressant d'étudier plus précisément le rôle de chaque type d'infection chez l'homme.

D'autres facteurs mériteraient d'être étudiés dans la susceptibilité aux PAVM. C'est le cas par exemple de la dénutrition, fréquente chez les patients de réanimation et qui pourrait altérer les défenses immunitaires. L'approche génétique peut également être intéressante. En effet, il existe un rôle du polymorphisme génétique (par exemple pour le gène codant pour TLR4 ou celui codant pour le TNF) dans la production cytokine au cours des PAVM¹⁴⁴. Ces facteurs ne peuvent être évalués dans notre étude rétrospective. Il serait intéressant de les étudier dans une étude prospective, et de regarder également les différences de production de cytokines au niveau systémique et pulmonaire au cours du temps selon la localisation de la première infection. D'autres études pourraient aussi être menées chez l'animal pour préciser la place des différentes cytokines et des différents facteurs génétiques. Il faudrait également regarder ce qui se passe chez l'animal si on lui administre les mêmes traitements que les patients de réanimation (antibiothérapie, expansion volémique, catécholamines, ventilation mécanique).

Conclusion

Dans cette étude multicentrique, observationnelle, nous avons mis en évidence que les infections intra-abdominales semblaient avoir, chez les patients immunocompétents de réanimation, un rôle protecteur contre la survenue de pneumonies acquises sous ventilation mécanique. En effet, chez ces patients, l'incidence des PAVM était plus faible et elles survenaient plus tardivement. En revanche, il n'y avait pas d'effet sur la mortalité. Ces résultats devront être confirmés par d'autres études épidémiologiques prospectives chez l'homme ainsi que par une amélioration de la compréhension des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent cette protection.

Annexes

| Espèce | Stimulation tolérogène | Voie | challenge | Voie de la seconde stimulation | Délai entre les deux stimulations | Paramètres principaux étudiés | Effet | Références |
|--------|------------------------|------|--|--------------------------------|-----------------------------------|--|---|--------------------------------|
| Chien | LPC | | <i>P. aeruginosa</i> | inhalé | 48 heures | clairance bactérienne | délétère | Richardson, 1979 ^a |
| Rat | LPC | | <i>P. aeruginosa</i> <i>E. coli</i> | inhalé inhalé | 72 heures 72 heures | clairance bactérienne clairance bactérienne | délétère délétère | Richardson, 1982 ^b |
| Souris | <i>E. coli</i> | IP | <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> | aérosol aérosol | 6 heures 6 heures | clairance bactérienne survie clairance bactérienne survie | délétère pas d'effet délétère délétère | White, 1986 ^c |
| Souris | LPC | | <i>P. aeruginosa</i> | IT | 24 heures | clairance bactérienne survie | délétère délétère | Steinhauser, 1999 ^d |
| Souris | LPC | | <i>P. aeruginosa</i> | IT | 24 heures | clairance bactérienne | délétère | Chen, 2000 ^e |
| Souris | LPC | | <i>P. aeruginosa</i> | IT | 24 heures | survie clairance bactérienne | délétère délétère | Deng, 2006 ^f |
| Souris | LPC | | <i>P. aeruginosa</i> <i>S. pneumoniae</i> | IT IT | 72 heures 72 heures | survie survie | délétère délétère | Muenzer, 2006 ^g |
| Souris | LPC | | <i>P. aeruginosa</i> | IT | 8 jours | survie clairance bactérienne | délétère pas d'effet | Pène, 2008 ^h |
| Souris | LPC | | <i>P. aeruginosa</i> | IT | 24 heures | clairance bactérienne | délétère | Hoogerwerf, 2011 ⁱ |

Tableau 1 : Etudes sur la tolérance endotoxinique, avec première stimulation péritonéale et challenge pulmonaire. LPC : ligature et ponction cœcale, IP : intrapéritonéal, IT : intratrachéal

| Espèce | Stimulation tolérogène | Voie | challenge | Voie de la seconde stimulation | Délai entre les deux stimulations | Paramètres principaux étudiés | Effet | Références |
|--------|------------------------|------|---|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------|----------------------------|
| Souris | LPS | IP | LPS | IP | 10 à 14 jours | clairance bactérienne survie | délétère délétère | Lu, 2008 ^j |
| Souris | LPS | IP | <i>S. aureus</i> et <i>S. typhimurium</i> | IP | 24 heures | clairance bactérienne survie | délétère pas d'effet | Wang 2003 ^k |
| | LPS | IP | LPC | | 24 heures | survie | pas d'effet | |
| | LPS | IP | BLP+/-LPS | IP | 24 heures | survie | pas d'effet | |
| | LPS | IP | LPS | IP | 24 heures | survie | bénéfique | |
| | LPB | IP | BLP et/ou LPS | IP | 24 heures | survie | bénéfique | |
| | LPB | IP | LPC | | 24 heures | survie | bénéfique | |
| | LPB | IP | <i>S. aureus</i> et <i>S. typhimurium</i> | IP | 24 heures | clairance bactérienne survie | bénéfique bénéfique | |
| Souris | LPC | | <i>P. aeruginosa</i> | IP | 48 heures | survie | bénéfique | Sterns, 2005 ^l |
| | LPC | | <i>S. typhimurium</i> | IP | 48 heures | survie | bénéfique ou délétère | |
| | ST tuée | IP | <i>S. typhimurium</i> | IP | 48 heures | survie | bénéfique | |
| Souris | <i>Klebsielle</i> | IP | <i>Klebsielle</i> | IP | 24h | clairance bactérienne survie | bénéfique | Lenz, 2011 ^m |
| | LPS | IP | | | | | pas d'effet | |
| | BLP | IP | | | | | | |
| Souris | Endotoxine ST | IP | <i>Cryptococcus neoformans</i> | IP | 7 jours | survie clairance bactérienne | bénéfique bénéfique | Louria 1960 ⁿ |
| Souris | MPLA | IP | <i>E. coli</i> | IP | 24h avant et | survie | bénéfique | Chase, 1986 ^o |
| | | | <i>S. epidermidis</i> | IP | 48h après | survie | bénéfique | |
| Souris | LPS | IP | LPC | | 18 heures | clairance bactérienne survie | bénéfique bénéfique | Wheeler, 2008 ^p |
| Souris | LPS | IP | LPC | | | survie | bénéfique | Lazar, 1992 ^q |

Tableau 2 : Etudes sur la tolérance endotoxinique, avec première stimulation et challenge péritonéaux. LPS : lipopolysaccharide, LPC : ligature et ponction cœcale, MPLA : Monophosphoryl Lipid A, LPB : Lipopeptide bactérien, ST : *S. typhimurium*, IP : intrapéritonéal

| Espèce | Stimulation tolérogène | Voie | challenge | Voie de la seconde stimulation | Délai entre les deux stimulations | Paramètres principaux étudiés | Effet | Références |
|--------|------------------------|------|----------------------|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| Souris | <i>C. albicans</i> | IP | <i>C. albicans</i> | IV | 6 jours | survie | bénéfique | Hasenclever 1962 ^f |
| Souris | LPS ou MPLA | IP | <i>S. aureus</i> | IV | 24h | survie | bénéfique | Lam, 1991 ^s |
| | | | <i>P. aeruginosa</i> | IV | 24h | survie | bénéfique | |
| Souris | LPS | IP | <i>P. aeruginosa</i> | IV | 48 heures | clairance bactérienne survie | bénéfique bénéfique | Murphey, 2007 ^t |
| Souris | LPS | IP | <i>S. aureus</i> | IV | 48 heures | clairance bactérienne survie | bénéfique bénéfique | Murphey, 2008 ^u |
| Souris | LPC | | <i>P. aeruginosa</i> | IV | 5 jours | clairance bactérienne survie | délétère bénéfique | Murphey, 2006 ^v |

Tableau 3 : Etudes sur la tolérance endotoxinique, avec première stimulation péritonéale et challenge intraveineux. LPS : lipopolysaccharide, LPC : ligature et ponction cœcale, MPLA : Monophosphoryl Lipid A, IP : intrapéritonéal, IV : intraveineux

| Espèce | Stimulation tolérogène | Voie | challenge | Voie de la seconde stimulation | Délai entre les deux stimulations | Paramètres principaux étudiés | Effet | Références |
|--------|------------------------|----------|--|--------------------------------|-----------------------------------|--|------------------------|----------------------------|
| Souris | LPS | IV | <i>S. aureus</i> | IV | 48 heures | clairance bactérienne | bénéfique | Murphey, 2008 ^w |
| Souris | LPS | IV | <i>Cryptococcus neoformans</i> | IV | 48 et 24 heures | clairance fongique survie | bénéfique bénéfique | Rayhane, 2000 ^x |
| Souris | LPS ou MPLA | IV ou SC | <i>S. aureus</i> <i>P. aeruginosa</i> | IV IV | 24 heures 24 heures | survie survie | bénéfique bénéfique | Lam, 1991 ^y |
| Rat | LPS | IV | <i>S. aureus</i> | IT ou aérosol | 2 heures | clairance bactérienne | délétère | Harris, 1988 ^z |
| Rat | LPS | IV | <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> | IT IT | 2 heures 2 heures | clairance bactérienne clairance bactérienne | délétère délétère | Nelson, 1990 ^{aa} |

Tableau 4 : Etudes sur la tolérance endotoxinique, avec première stimulation intraveineuse. LPS : lipopolysaccharide, IV : intraveineux, SC : sous-cutané, IT : intra-trachéale

| Espèce | Stimulation tolérogène | Voie | challenge | Voie de la seconde stimulation | Délai entre les deux stimulations | Paramètres principaux étudiés | Effet | Références |
|--------|------------------------|-------------|--|--------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|------------------------|---------------------------|
| Rat | LPS | intraportal | <i>P. aeruginosa</i> | aérosol | 2 heures | clairance bactérienne | délétère | Mason, 1997 ^{bb} |
| Souris | Agoniste TLR4 | IN | <i>Francisella tularensis novocida</i> | aérosol | 48h avant et 24h après | charge bactérienne survie | bénéfique bénéfique | Lembo, 2008 ^{cc} |

Tableau 5 : Autre études sur la tolérance endotoxinique. LPS : lipopolysaccharide, IN : Intra-nasal, TLR4 : Toll Like Receptor 4

Références des articles cités dans les tableaux

- ^a Richardson JD, Fry DE, Van Arsdall L, Flint LM Jr. Delayed pulmonary clearance of gram-negative bacteria: the role of intraperitoneal sepsis. *J. Surg. Res.* 1979;26(5):499-503.
- ^b Richardson JD, DeCamp MM, Garrison RN, Fry DE. Pulmonary infection complicating intra-abdominal sepsis: clinical and experimental observations. *Ann. Surg.* 1982;195(6):732-738.
- ^c White JC, Nelson S, Winkelstein JA, Booth FV, Jakab GJ. Impairment of antibacterial defense mechanisms of the lung by extrapulmonary infection. *J. Infect. Dis.* 1986;153(2):202-208.
- ^d Steinhäuser ML, Hogaboam CM, Kunkel SL, et al. IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense. *J. Immunol.* 1999;162(1):392-399
- ^e Chen GH, Reddy RC, Newstead MW, et al. Intrapulmonary TNF gene therapy reverses sepsis-induced suppression of lung antibacterial host defense. *J. Immunol.* 2000;165(11):6496-6503
- ^f Deng JC, Cheng G, Newstead MW, et al. Sepsis-induced suppression of lung innate immunity is mediated by IRAK-M. *J. Clin. Invest.* 2006;116(9):2532-2542.
- ^g Muenzer JT, Davis CG, Dunne BS, et al. Pneumonia after cecal ligation and puncture: a clinically relevant « two-hit » model of sepsis. *Shock.* 2006;26(6):565-570.
- ^h Pène F, Zuber B, Courtine E, et al. Dendritic cells modulate lung response to *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of sepsis-induced immune dysfunction. *J. Immunol.* 2008;181(12):8513-8520.
- ⁱ Hoogerwerf JJ, Leendertse M, Wieland CW, et al. Loss of suppression of tumorigenicity 2 (ST2) gene reverses sepsis-induced inhibition of lung host defense in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(7):932-940.
- ^j Lu M, Varley AW, Ohta S, Hardwick J, Munford RS. Host inactivation of bacterial lipopolysaccharide prevents prolonged tolerance following gram-negative bacterial infection. *Cell Host Microbe.* 2008;4(3):293-302.
- ^k Wang JH, Doyle M, Manning BJ, et al. Cutting edge: bacterial lipoprotein induces endotoxin-independent tolerance to septic shock. *J. Immunol.* 2003;170(1):14-18.
- ^l Sterns T, Pollak N, Echtenacher B, Männel DN. Divergence of protection induced by bacterial products and sepsis-induced immune suppression. *Infect. Immun.* 2005;73(8):4905-4912.
- ^m Lenz AM, Qadan M, Gardner SA, Cheadle WG. Impact of microbial tolerance in persistent secondary *Klebsiella pneumoniae* peritonitis. *Cytokine.* 2011;53(1):84-93.
- ⁿ LOURIA DB. Specific and non-specific immunity in experimental cryptococcosis in mice. *J. Exp. Med.* 1960;111:643-665.
- ^o Chase JJ, Kubey W, Dulek MH, et al. Effect of monophosphoryl lipid A on host resistance to bacterial infection. *Infect. Immun.* 1986;53(3):711-712.

-
- ^p Wheeler DS, Lahni PM, Denenberg AG, et al. Induction of endotoxin tolerance enhances bacterial clearance and survival in murine polymicrobial sepsis. *Shock*. 2008;30(3):267-273.
- ^q Lazar G Jr, Lazar G, Agarwal MK. Modification of septic shock in mice by the antigluco-corticoid RU 38486. *Circ. Shock*. 1992;36(3):180-184.
- ^r HASENCLEVER HF, MITCHELL WO. Production in mice of tolerance to the toxic manifestations of *Candida albicans*. *J. Bacteriol.* 1962;84:402-409.
- ^s Lam C, Schütze E, Hildebrandt J, et al. SDZ MRL 953, a novel immunostimulatory monosaccharidic lipid A analog with an improved therapeutic window in experimental sepsis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991;35(3):500-505.
- ^t Murphey ED, Fang G, Varma TK, Sherwood ER. Improved bacterial clearance and decreased mortality can be induced by LPS tolerance and is not dependent upon IFN-gamma. *Shock*. 2007;27(3):289-295.
- ^u Murphey ED, Fang G, Sherwood ER. Endotoxin pretreatment improves bacterial clearance and decreases mortality in mice challenged with *Staphylococcus aureus*. *Shock*. 2008;29(4):512-518.
- ^v Murphey ED, Sherwood ER. Bacterial clearance and mortality are not improved by a combination of IL-10 neutralization and IFN-gamma administration in a murine model of post-CLP immunosuppression. *Shock*. 2006;26(4):417-424.
- ^w Murphey ED, Fang G, Sherwood ER. Endotoxin pretreatment improves bacterial clearance and decreases mortality in mice challenged with *Staphylococcus aureus*. *Shock*. 2008;29(4):512-518.
- ^x Rayhane N, Fitting C, Lortholary O, Dromer F, Cavaillon JM. Administration of endotoxin associated with lipopolysaccharide tolerance protects mice against fungal infection. *Infect. Immun.* 2000;68(6):3748-3753.
- ^y Lam C, Schütze E, Hildebrandt J, et al. SDZ MRL 953, a novel immunostimulatory monosaccharidic lipid A analog with an improved therapeutic window in experimental sepsis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991;35(3):500-505.
- ^z Harris SE, Nelson S, Astry CL, Bainton BG, Summer WR. Endotoxin-induced suppression of pulmonary antibacterial defenses against *Staphylococcus aureus*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;138(6):1439-1443.
- ^{aa} Nelson S, Chidiac C, Bagby G, Summer WR. Endotoxin-induced suppression of lung host defenses. *J Med.* 1990;21(1-2):85-103.
- ^{bb} Mason CM, Dobard E, Summer WR, Nelson S. Intraportal lipopolysaccharide suppresses pulmonary antibacterial defense mechanisms. *J. Infect. Dis.* 1997;176(5):1293-1302.
- ^{cc} Lembo A, Pelletier M, Iyer R, et al. Administration of a synthetic TLR4 agonist protects mice from pneumonic tularemia. *J. Immunol.* 2008;180(11):7574-7581.

Figure 1 : Diagramme de flux

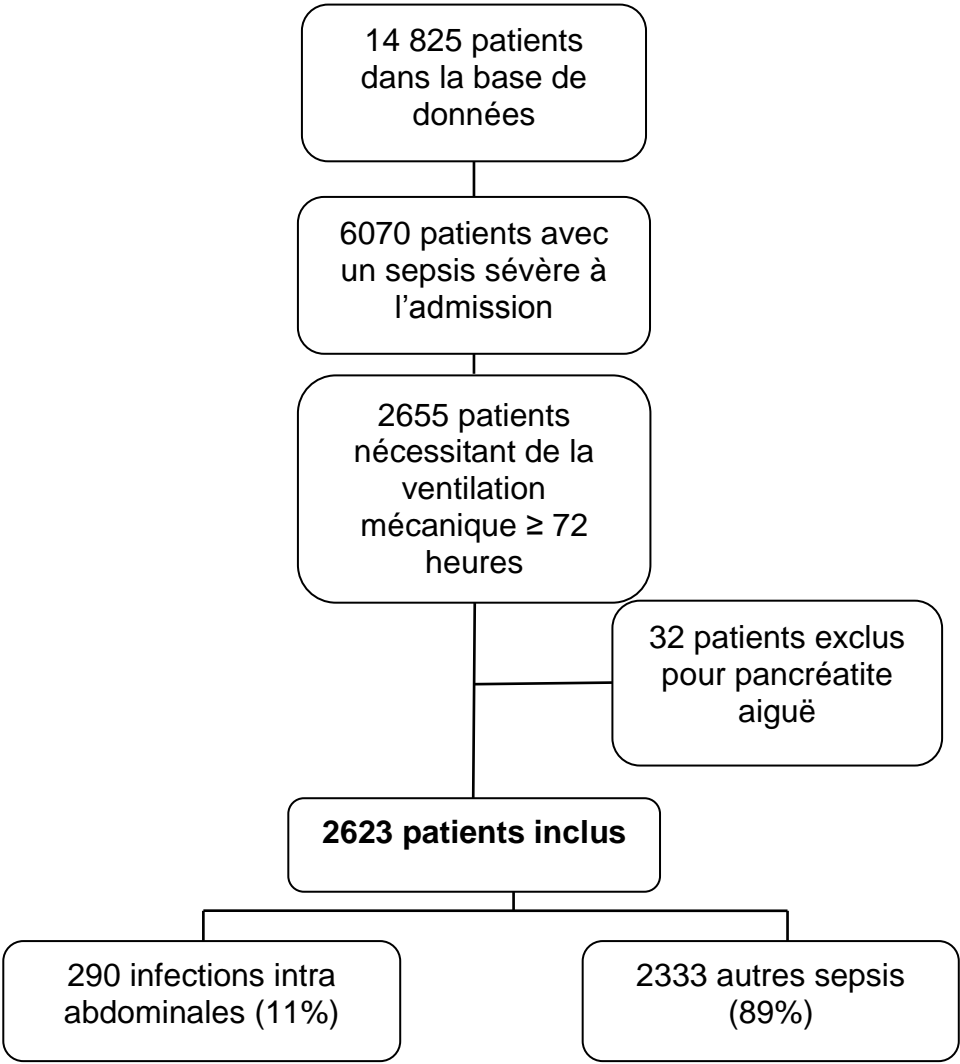


Tableau 6 : Caractéristiques des patients, les données sont exprimées en effectif et pourcentage (%) ou en médiane et [interquartile]

| | Patients avec infection intra-abdominale (n = 290) | Patients avec sepsis d'une autre cause (n = 2333) | valeur de p |
|--|--|---|-------------|
| Age (années) | 71 [60 ; 78] | 66 [54 ; 76] | <0,01 |
| Sexe masculin | 158 (54,5) | 1510 (65) | <0,01 |
| IMC | 25,3 [23 ; 29,1] | 25,3 [22,5 ; 27,8] | 0,05 |
| Fumeurs | 46 (16) | 574 (25) | <0,01 |
| Cause principale de l'admission en réanimation | | | |
| Coma | 8 (3) | 396 (17) | <0,01 |
| Détresse respiratoire aiguë | 34 (12) | 905 (39) | <0,01 |
| Choc septique | 175 (60) | 421 (18) | <0,01 |
| Choc hémorragique | 5 (2) | 73 (3) | 0,18 |
| Choc cardiogénique | 1 (0,3) | 65 (3) | <0,01 |
| Autre choc | 8 (3) | 65 (3) | 0,98 |
| Défaillance multi-viscérale | 32 (11) | 79 (3) | <0,01 |
| Traumatisme | 3 (1) | 20 (1) | 0,76 |
| BPCO | 3 (1) | 106 (4) | <0,01 |
| Catégorie d'admission | | | <0,01 |
| Médicale | 39 (14) | 1899 (80) | |
| Chirurgie programmée | 27 (9) | 196 (8) | |
| Chirurgie urgente | 224 (77) | 271 (12) | |
| Pathologie chronique | | | |
| Au moins une | 112 (89) | 1143 (49) | <0,01 |
| Respiratoire | 32 (11) | 508 (22) | <0,01 |
| Insuffisance cardiaque | 37 (13) | 345 (15) | 0,36 |
| Insuffisance rénale | 11 (4) | 102 (4) | 0,65 |
| Immunodépression | 34 (12) | 338 (14) | 0,2 |
| Hépatique | 20 (7) | 157 (7) | 0,91 |
| Diabète | 175 (60) | 1547 (66) | 0,04 |
| SAPS II | 52 [41 ; 62] | 53 [41 ; 62] | 0,28 |
| SOFA | 8 [5 ; 11] | 7 [6 ; 10] | 0,26 |
| Infection nosocomiale en réanimation | | | |
| PAVM | 56 (20) | 806 (34,5) | <0,01 |
| Infection liée au cathéter | 8 (3) | 132 (6) | 0,04 |
| Infection urinaire | 3 (1) | 63 (3) | 0,09 |
| Infection du site opératoire | 21 (7) | 34 (1,5) | <0,01 |
| Autre | 2 (1) | 14 (1) | 0,85 |
| Durée de séjour en réanimation (jours) | 15 [9 ; 26] | 16 [10 ; 27] | 0,49 |
| Mortalité en réanimation | 81 (28) | 747 (32) | 0,16 |

Tableau 7 : Caractéristiques des patients avec une PAVM, les données sont exprimées en effectif et pourcentage (%) ou en médiane et [interquartile]

| | Patients avec infection intra-abdominale (n = 56) | Patients avec sepsis d'une autre cause (n = 806) | valeur de p |
|--|---|--|-------------|
| Age (années) | 62,5 [54 ; 73] | 66 [53 ; 76] | 0,47 |
| Sexe masculin | 36 (64) | 557 (69) | 0,45 |
| IMC | 25,3 [22,1 ; 30,3] | 25,3 [22,5 ; 27,7] | 0,22 |
| Fumeurs | 14 (25) | 227 (28) | 0,61 |
| Cause principale de l'admission en réanimation | | | |
| Coma | 1 (2) | 161 (20) | <0,01 |
| Détresse respiratoire aiguë | 11 (20) | 306 (38) | <0,01 |
| Choc septique | 29 (52) | 103 (13) | <0,01 |
| Choc hémorragique | 0 | 34 (4) | 0,12 |
| Choc cardiogénique | 0 | 39 (5) | 0,09 |
| Autre choc | 1 (2) | 26 (3) | 0,55 |
| Défaillance multi-viscérale | 8 (14) | 24 (3) | <0,01 |
| Traumatisme | 0 | 7 (1) | 0,48 |
| BPCO | 1 (2) | 30 (4) | 0,45 |
| Catégorie d'admission | | | <0,01 |
| Médicale | 631 (78) | 7 (12) | |
| Chirurgie programmée | 88 (11) | 5 (9) | |
| Chirurgie urgente | 87 (11) | 44 (79) | |
| Pathologie chronique | | | |
| Au moins une | 25 (45) | 395 (49) | 0,53 |
| Respiratoire | 6 (11) | 174 (22) | 0,05 |
| Insuffisance cardiaque | 7 (12) | 119 (15) | 0,64 |
| Insuffisance rénale | 3 (5) | 40 (5) | 0,9 |
| Immunodépression | 10 (18) | 111 (14) | 0,39 |
| Hépatique | 5 (9) | 60 (7) | 0,68 |
| Diabète | | | |
| SAPS II | 51,5 [38,5 ; 61] | 52 [40 ; 63] | 0,7 |
| SOFA | 7 [5 ; 10] | 8 [5 ; 10] | 0,9 |
| Infection nosocomiale en réanimation | | | |
| Infection liée au cathéter | 0 | 6 (1) | |
| Infection urinaire | 0 | 5 (1) | |
| Infection du site opératoire | 3 (5) | 3 (0,4) | |
| Autre | 1 (2) | 3 (0,4) | |
| Durée avant la PAVM (jours) | 10,5 [6,5 ; 17] | 5 [2 ; 10] | <0,01 |
| Proportion d'antibiotiques avant | 1 [0,73 ; 1] | 0,87 [0,46 ; 1] | 0,02 |
| Large spectre | 0,4 [0,1 ; 0,7] | 0 [0 ; 0,1] | <0,01 |
| anti Gram + | 0 [0 ; 0,2] | 0 [0 ; 0,1] | 0,02 |
| anti Gram - | 0,6 [0,4 ; 0,8] | 0,1 [0 ; 0,5] | <0,01 |
| Durée de séjour en réanimation (jours) | 36 [22 ; 51] | 24 [15 ; 39] | <0,01 |
| Mortalité en réanimation | 19 (34%) | 278 (34,5%) | 0,86 |

Figure 2 : Incidence cumulée des PAVM

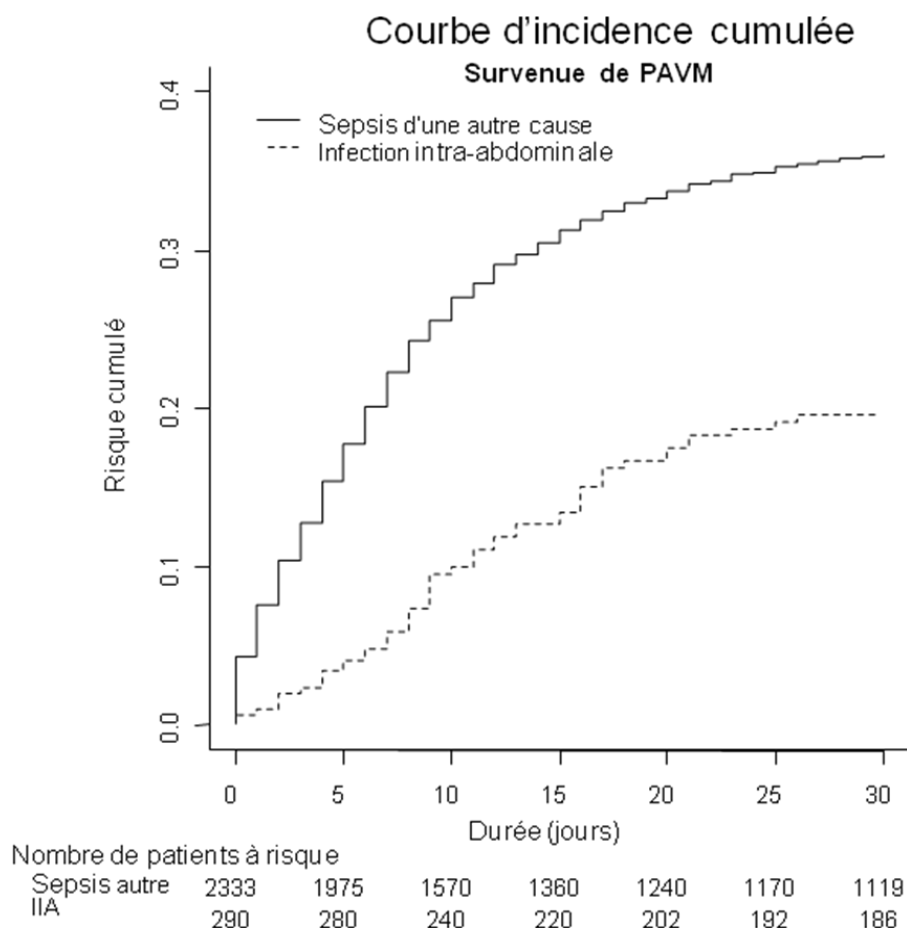
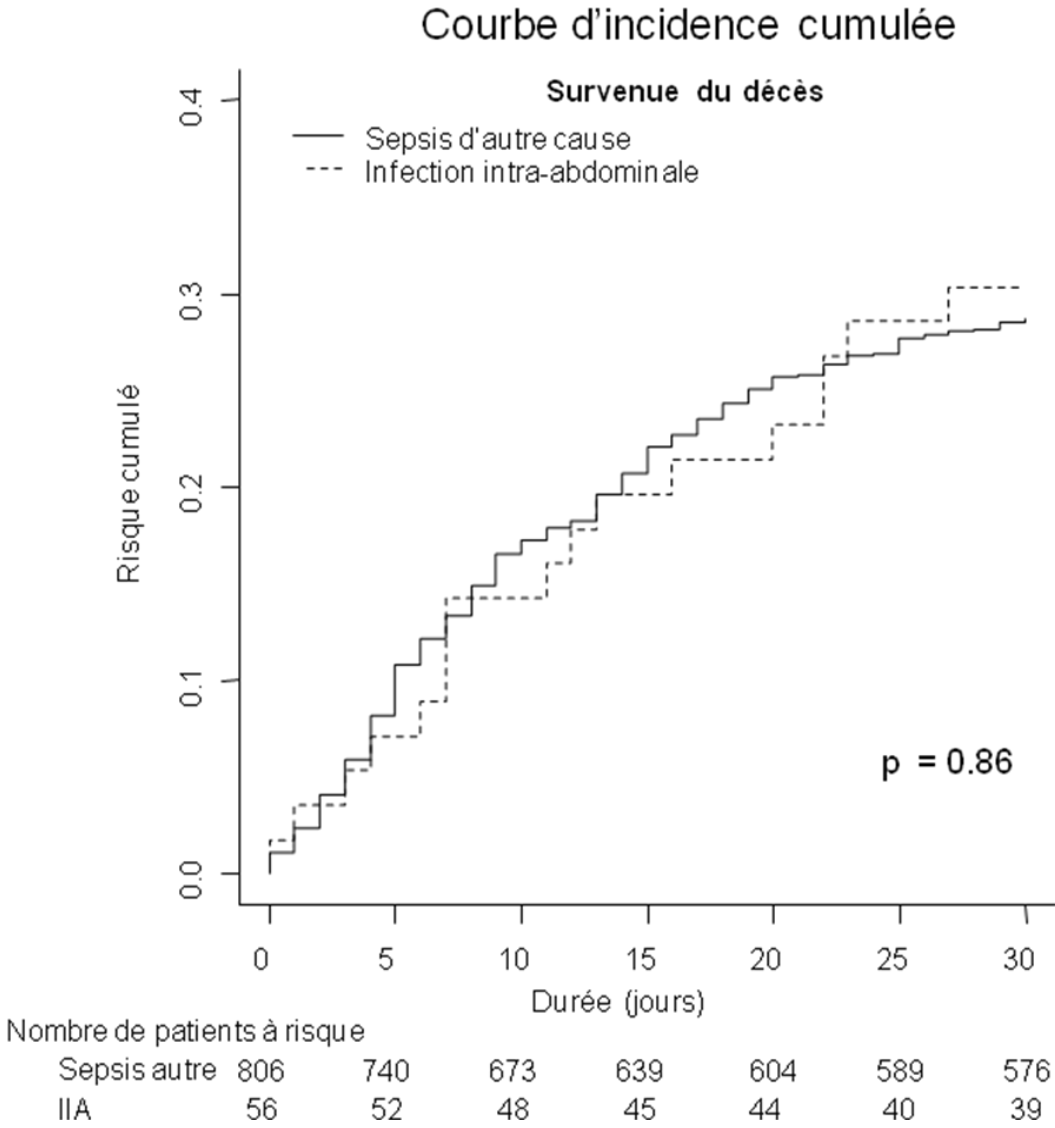


Tableau 8 : germes responsables de la PAVM, exprimés en effectif et pourcentage (%)

| | Patients avec infection intra-abdominale (n = 56) | Patients avec sepsis d'une autre cause (n = 806) | valeur de p |
|--------------------------------|--|---|--------------------|
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | | | |
| Sensible | 19 (34) | 271 (34) | 0,963 |
| Résistant | 5 (9) | 74 (9) | 0,95 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | | | |
| Sensible | 10 (18) | 157 (19,5) | 0,767 |
| Résistant | 7 (12,5) | 58 (7) | 0,146 |
| Entérobactéries | | | |
| Sensible | 16 (29) | 222 (27,5) | 0,868 |
| Résistant | 3 (5) | 42 (5) | 0,962 |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | | | |
| Sensible | 3 (5) | 19 (2) | 0,169 |
| Résistant | 1 (2) | 10 (1) | 0,725 |

Figure 3 : Incidence cumulée des décès



Bibliographie

1. Chastre J, Fagon J-Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002;165(7):867-903.
2. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA.* 1995;274(8):639-644.
3. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* 2006;34(2):344-353.
4. Zahar J-R, Timsit J-F, Garrouste-Orgeas M, 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.
5. Markogiannakis H, Pachylaki N, Samara E, et al. Infections in a surgical intensive care unit of a university hospital in Greece. *Int. J. Infect. Dis.* 2009;13(2):145-153.
6. Hugonnet S, Uçkay I, Pittet D. Staffing level: a determinant of late-onset ventilator-associated pneumonia. *Crit Care.* 2007;11(4):R80.
7. Erbay H, Yalcin AN, Serin S, et al. Nosocomial infections in intensive care unit in a Turkish university hospital: a 2-year survey. *Intensive Care Med.* 2003;29(9):1482-1488.
8. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann. Intern. Med.* 1998;129(6):433-440.
9. Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia. A multivariate analysis. *JAMA.* 1993;270(16):1965-1970.
10. Rello J, Ollendorf DA, Oster G, et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest.* 2002;122(6):2115-2121.
11. Ibrahim EH, Tracy L, Hill C, Fraser VJ, Kollef MH. The occurrence of ventilator-associated pneumonia in a community hospital: risk factors and clinical outcomes. *Chest.* 2001;120(2):555-561.
12. Bekaert M, Timsit J-F, Vansteelandt S, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a reappraisal using causal analysis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;184(10):1133-1139.
13. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998;157(4 Pt 1):1165-1172.
14. Delclaux C, Roupie E, Blot F, et al. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;156(4 Pt 1):1092-1098.
15. Markowicz P, Wolff M, Djedaïni K, et al. Multicenter prospective study of ventilator-associated pneumonia during acute respiratory distress syndrome. Incidence, prognosis, and risk factors. ARDS Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161(6):1942-1948.
16. Papazian L, Bregeon F, Thirion X, et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996;154(1):91-97.
17. Apostolopoulou E, Bakakos P, Katostaras T, Gregorakos L. Incidence and risk factors for ventilator-associated pneumonia in 4 multidisciplinary intensive care units in Athens, Greece. *Respir Care.* 2003;48(7):681-688.

18. Craven DE. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 2000;117(4 Suppl 2):186S-187S.
19. Moine P, Timsit J-F, De Lasseuse A, et al. Mortality associated with late-onset pneumonia in the intensive care unit: results of a multi-center cohort study. *Intensive Care Med*. 2002;28(2):154-163.
20. Bregeon F, Ciais V, Carret V, et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? *Anesthesiology*. 2001;94(4):554-560.
21. Sofianou DC, Constandinidis TC, Yannacou M, Anastasiou H, Sofianos E. Analysis of risk factors for ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*. 2000;19(6):460-463.
22. Nguile-Makao M, Zahar J-R, Français A, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: respective impact of main characteristics at ICU admission and VAP onset using conditional logistic regression and multi-state models. *Intensive Care Med*. 2010;36(5):781-789.
23. Rello J, Rué M, Jubert P, et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit. Care Med*. 1997;25(11):1862-1867.
24. Fagon JY, Chastre J, Domart Y, Trouillet JL, Gibert C. Mortality due to ventilator-associated pneumonia or colonization with *Pseudomonas* or *Acinetobacter* species: assessment by quantitative culture of samples obtained by a protected specimen brush. *Clin. Infect. Dis*. 1996;23(3):538-542.
25. Bonten MJM, Kollef MH, Hall JB. Risk factors for ventilator-associated pneumonia: from epidemiology to patient management. *Clin. Infect. Dis*. 2004;38(8):1141-1149.
26. Zahar J-R, Nguile-Makao M, Français A, et al. Predicting the risk of documented ventilator-associated pneumonia for benchmarking: construction and validation of a score. *Crit. Care Med*. 2009;37(9):2545-2551.
27. Cavalcanti M, Ferrer M, Ferrer R, et al. Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Crit. Care Med*. 2006;34(4):1067-1072.
28. Tejada Artigas A, Bello Dronda S, Chacón Vallés E, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia in critically ill trauma patients. *Crit. Care Med*. 2001;29(2):304-309.
29. Tejerina E, Frutos-Vivar F, Restrepo MI, et al. Incidence, risk factors, and outcome of ventilator-associated pneumonia. *J Crit Care*. 2006;21(1):56-65.
30. Joshi N, Localio AR, Hamory BH. A predictive risk index for nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Am. J. Med*. 1992;93(2):135-142.
31. Hortal J, Muñoz P, Cuerpo G, et al. Ventilator-associated pneumonia in patients undergoing major heart surgery: an incidence study in Europe. *Crit Care*. 2009;13(3):R80.
32. Rello J, Torres A. Microbial causes of ventilator-associated pneumonia. *Semin Respir Infect*. 1996;11(1):24-31.
33. Rello J, Ausina V, Ricart M, et al. Risk factors for infection by *Pseudomonas aeruginosa* in patients with ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):193-198.
34. Diaz O, Diaz E, Rello J. Risk factors for pneumonia in the intubated patient. *Infect. Dis. Clin. North Am*. 2003;17(4):697-705.
35. Bowton DL. Nosocomial pneumonia in the ICU--year 2000 and beyond. *Chest*. 1999;115(3 Suppl):28S-33S.
36. Sawyer RG, Leon CAT. Common complications in the surgical intensive care unit. *Crit. Care Med*. 2010;38(9 Suppl):S483-493.

37. Bonten MJM. Healthcare epidemiology: Ventilator-associated pneumonia: preventing the inevitable. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(1):115-121.
38. NICE. PSG002 Technical patient safety solutions for prevention of ventilator-associated pneumonia in adults: guidance. *NICE*. Available at: <http://www.nice.org.uk/>. Consulté juin 16, 2012.
39. Coppadoro A, Bittner E, Berra L. Novel preventive strategies for ventilator-associated pneumonia. *Critical care (London, England)*. 2012;16(2):210.
40. Zanella A, Scaravilli V, Isgrò S, et al. Fluid leakage across tracheal tube cuff, effect of different cuff material, shape, and positive expiratory pressure: a bench-top study. *Intensive Care Med.* 2011;37(2):343-347.
41. Torres A, Carlet J. Ventilator-associated pneumonia. European Task Force on ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001;17(5):1034-1045.
42. Kollef MH. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 1999;340(8):627-634.
43. Kollef MH, Afessa B, Anzueto A, et al. Silver-coated endotracheal tubes and incidence of ventilator-associated pneumonia: the NASCENT randomized trial. *JAMA.* 2008;300(7):805-813.
44. Muscedere J, Rewa O, McKechnie K, et al. Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.* 2011;39(8):1985-1991.
45. Dissanaike S, Pham T, Shalhub S, et al. Effect of immediate enteral feeding on trauma patients with an open abdomen: protection from nosocomial infections. *J. Am. Coll. Surg.* 2008;207(5):690-697.
46. Kudsk KA, Croce MA, Fabian TC, et al. Enteral versus parenteral feeding. Effects on septic morbidity after blunt and penetrating abdominal trauma. *Ann. Surg.* 1992;215(5):503-511; discussion 511-513.
47. Koeman M, van der Ven AJAM, Hak E, et al. Oral decontamination with chlorhexidine reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006;173(12):1348-1355.
48. Fourrier F, Dubois D, Pronnier P, et al. Effect of gingival and dental plaque antiseptic decontamination on nosocomial infections acquired in the intensive care unit: a double-blind placebo-controlled multicenter study. *Crit. Care Med.* 2005;33(8):1728-1735.
49. Klompas M. Prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(7):791-800.
50. Bouadma L, Deslandes E, Lolom I, et al. Long-term impact of a multifaceted prevention program on ventilator-associated pneumonia in a medical intensive care unit. *Clin. Infect. Dis.* 2010;51(10):1115-1122.
51. Morris AC, Hay AW, Swann DG, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: impact of implementing a care bundle. *Crit. Care Med.* 2011;39(10):2218-2224.
52. Hernández G, Rico P, Díaz E, Rello J. Nosocomial lung infections in adult intensive care units. *Microbes Infect.* 2004;6(11):1004-1014.
53. Hedrick TL, Smith RL, McElearney ST, et al. Differences in early- and late-onset ventilator-associated pneumonia between surgical and trauma patients in a combined surgical or trauma intensive care unit. *J Trauma.* 2008;64(3):714-720.
54. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *BMJ.* 2012;344:e3325.

55. Nicod LP. Pulmonary defence mechanisms. *Respiration*. 1999;66(1):2-11.
56. Mizgerd JP. Acute lower respiratory tract infection. *N. Engl. J. Med.* 2008;358(7):716-727.
57. Martin TR, Frevert CW. Innate immunity in the lungs. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(5):403-411.
58. Delclaux C, Azoulay E. Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur Respir J Suppl.* 2003;42:10s-14s.
59. Richardson, Rodriguez. Identification of patients at highest risk for ventilator-associated pneumonia in the surgical intensive care unit. *Am. J. Surg.* 2000;179(2 Suppl 1):8-11.
60. Zhang P, Summer WR, Bagby GJ, Nelson S. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol. Rev.* 2000;173:39-51.
61. Rehm SR, Gross GN, Pierce AK. Early bacterial clearance from murine lungs. Species-dependent phagocyte response. *J. Clin. Invest.* 1980;66(2):194-199.
62. Harris SE, Nelson S, Astry CL, Bainton BG, Summer WR. Endotoxin-induced suppression of pulmonary antibacterial defenses against *Staphylococcus aureus*. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1988;138(6):1439-1443.
63. Marshall JC, Innes M. Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit. Care Med.* 2003;31(8):2228-2237.
64. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J. Antimicrob. Chemother.* 2009;63(4):785-794.
65. Basoli A, Chirletti P, Cirino E, et al. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs ≥ 5 days in community-acquired intraabdominal infection. *J. Gastrointest. Surg.* 2008;12(3):592-600.
66. Cercenado E, Torroba L, Cantón R, et al. Multicenter study evaluating the role of enterococci in secondary bacterial peritonitis. *J. Clin. Microbiol.* 2010;48(2):456-459.
67. Montravers P, Chalfine A, Gauzit R, et al. Clinical and therapeutic features of nonpostoperative nosocomial intra-abdominal infections. *Ann. Surg.* 2004;239(3):409-416.
68. Marshall JC. Intra-abdominal infections. *Microbes Infect.* 2004;6(11):1015-1025.
69. Wittmann DH, Schein M, Condon RE. Management of secondary peritonitis. *Ann. Surg.* 1996;224(1):10-18.
70. Jacobi CA, Ordemann J, Böhm B, et al. Does laparoscopy increase bacteremia and endotoxemia in a peritonitis model? *Surg Endosc.* 1997;11(3):235-238.
71. Osterberg J, Ljungdahl M, Lundholm M, Engstrand L, Haglund U. Microbial translocation and inflammatory response in patients with acute peritonitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2004;39(7):657-664.
72. Otero-Antón E, González-Quintela A, López-Soto A, et al. Cecal ligation and puncture as a model of sepsis in the rat: influence of the puncture size on mortality, bacteremia, endotoxemia and tumor necrosis factor alpha levels. *Eur Surg Res.* 2001;33(2):77-79.
73. Matute-Bello G, Frevert CW, Kajikawa O, et al. Septic shock and acute lung injury in rabbits with peritonitis: failure of the neutrophil response to localized infection. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163(1):234-243.
74. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, 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.

75. Muehlstedt SG, Richardson CJ, Lyte M, Rodriguez JL. Systemic and pulmonary effector cell function after injury. *Crit. Care Med.* 2002;30(6):1322-1326.
76. Reddy RC, Chen GH, Tekchandani PK, Standiford TJ. Sepsis-induced immunosuppression: from bad to worse. *Immunol. Res.* 2001;24(3):273-287.
77. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit. Care Med.* 1996;24(7):1125-1128.
78. Cavaillon J-M, Adib-Conquy M. Bench-to-bedside review: endotoxin tolerance as a model of leukocyte reprogramming in sepsis. *Crit Care.* 2006;10(5):233.
79. Munoz C, Carlet J, Fitting C, et al. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J. Clin. Invest.* 1991;88(5):1747-1754.
80. Stephan F, Yang K, Tankovic J, et al. Impairment of polymorphonuclear neutrophil functions precedes nosocomial infections in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2002;30(2):315-322.
81. Parker LC, Jones EC, Prince LR, et al. Endotoxin tolerance induces selective alterations in neutrophil function. *J. Leukoc. Biol.* 2005;78(6):1301-1305.
82. Alves-Filho JC, Spiller F, Cunha FQ. Neutrophil paralysis in sepsis. *Shock.* 2010;34 Suppl 1:15-21.
83. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(2):138-150.
84. Boomer JS, To K, Chang KC, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306(23):2594-2605.
85. Munford RS, Pugin J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001;163(2):316-321.
86. Tschaikowsky K, Hedwig-Geissing M, Schiele A, et al. Coincidence of pro- and anti-inflammatory responses in the early phase of severe sepsis: Longitudinal study of mononuclear histocompatibility leukocyte antigen-DR expression, procalcitonin, C-reactive protein, and changes in T-cell subsets in septic and postoperative patients. *Crit. Care Med.* 2002;30(5):1015-1023.
87. Hotchkiss RS, Nicholson DW. Apoptosis and caspases regulate death and inflammation in sepsis. *Nat. Rev. Immunol.* 2006;6(11):813-822.
88. Lendemans S, Peszko A, Oberbeck R, et al. Microcirculatory alterations of hepatic and mesenteric microcirculation in endotoxin tolerance. *Shock.* 2008;29(2):223-231.
89. Murphey ED, Fang G, Varma TK, Sherwood ER. Improved bacterial clearance and decreased mortality can be induced by LPS tolerance and is not dependent upon IFN-gamma. *Shock.* 2007;27(3):289-295.
90. Murphey ED, Sherwood ER. Bacterial clearance and mortality are not improved by a combination of IL-10 neutralization and IFN-gamma administration in a murine model of post-CLP immunosuppression. *Shock.* 2006;26(4):417-424.
91. Murphey ED, Fang G, Sherwood ER. Endotoxin pretreatment improves bacterial clearance and decreases mortality in mice challenged with *Staphylococcus aureus*. *Shock.* 2008;29(4):512-518.
92. Sterns T, Pollak N, Echtenacher B, Männel DN. Divergence of protection induced by bacterial products and sepsis-induced immune suppression. *Infect. Immun.* 2005;73(8):4905-4912.
93. Lam C, Schütze E, Hildebrandt J, et al. SDZ MRL 953, a novel immunostimulatory monosaccharidic lipid A analog with an improved therapeutic window in experimental sepsis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1991;35(3):500-505.

94. Knolle PA, Löser E, Protzer U, et al. Regulation of endotoxin-induced IL-6 production in liver sinusoidal endothelial cells and Kupffer cells by IL-10. *Clin. Exp. Immunol.* 1997;107(3):555-561.
95. Cavaillon J-M, Annane D. Compartmentalization of the inflammatory response in sepsis and SIRS. *J. Endotoxin Res.* 2006;12(3):151-170.
96. Varma TK, Durham M, Murphey ED, et al. Endotoxin priming improves clearance of *Pseudomonas aeruginosa* in wild-type and interleukin-10 knockout mice. *Infect. Immun.* 2005;73(11):7340-7347.
97. Chase JJ, Kubey W, Dulek MH, et al. Effect of monophosphoryl lipid A on host resistance to bacterial infection. *Infect. Immun.* 1986;53(3):711-712.
98. Wang JH, Doyle M, Manning BJ, et al. Cutting edge: bacterial lipoprotein induces endotoxin-independent tolerance to septic shock. *J. Immunol.* 2003;170(1):14-18.
99. Lu M, Varley AW, Ohta S, Hardwick J, Munford RS. Host inactivation of bacterial lipopolysaccharide prevents prolonged tolerance following gram-negative bacterial infection. *Cell Host Microbe.* 2008;4(3):293-302.
100. Draisma A, Pickkers P, Bouw MPWJM, van der Hoeven JG. Development of endotoxin tolerance in humans in vivo. *Crit. Care Med.* 2009;37(4):1261-1267.
101. Nelson S, Chidiac C, Bagby G, Summer WR. Endotoxin-induced suppression of lung host defenses. *J Med.* 1990;21(1-2):85-103.
102. Angele MK, Faist E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care.* 2002;6(4):298-305.
103. Franke A, Lante W, Zoeller LG, et al. Delayed recovery of human leukocyte antigen-DR expression after cardiac surgery with early non-lethal postoperative complications: only an epiphenomenon? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(2):207-211.
104. Little D, Regan M, Keane RM, Bouchier-Hayes D. Perioperative immune modulation. *Surgery.* 1993;114(1):87-91.
105. Helmy SA, Wahby MA, El-Nawaway M. The effect of anaesthesia and surgery on plasma cytokine production. *Anaesthesia.* 1999;54(8):733-738.
106. Kimura F, Shimizu H, Yoshidome H, Ohtsuka M, Miyazaki M. Immunosuppression following surgical and traumatic injury. *Surg. Today.* 2010;40(9):793-808.
107. Marriott HM, Dockrell DH. The role of the macrophage in lung disease mediated by bacteria. *Exp. Lung Res.* 2007;33(10):493-505.
108. Fitting C, Dhawan S, Cavaillon J-M. Compartmentalization of tolerance to endotoxin. *J. Infect. Dis.* 2004;189(7):1295-1303.
109. Hoogerwerf JJ, Leendertse M, Wieland CW, et al. Loss of suppression of tumorigenicity 2 (ST2) gene reverses sepsis-induced inhibition of lung host defense in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(7):932-940.
110. Neumann B, Zantl N, Veihelmann A, et al. Mechanisms of acute inflammatory lung injury induced by abdominal sepsis. *Int. Immunol.* 1999;11(2):217-227.
111. van Till JWO, van Veen SQ, van Ruler O, et al. The innate immune response to secondary peritonitis. *Shock.* 2007;28(5):504-517.
112. Reutershan J, Ley K. Bench-to-bedside review: acute respiratory distress syndrome - how neutrophils migrate into the lung. *Crit Care.* 2004;8(6):453-461.

113. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:147-163.
114. Balibrea JL, Arias-Díaz J. Acute respiratory distress syndrome in the septic surgical patient. *World J Surg.* 2003;27(12):1275-1284.
115. Kinoshita M, Mochizuki H, Ono S. Pulmonary neutrophil accumulation following human endotoxemia. *Chest.* 1999;116(6):1709-1715.
116. Salkowski CA, Detore G, Franks A, Falk MC, Vogel SN. Pulmonary and hepatic gene expression following cecal ligation and puncture: monophosphoryl lipid A prophylaxis attenuates sepsis-induced cytokine and chemokine expression and neutrophil infiltration. *Infect. Immun.* 1998;66(8):3569-3578.
117. Steinhäuser ML, Hogaboam CM, Kunkel SL, et al. IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense. *J. Immunol.* 1999;162(1):392-399.
118. Deng JC, Cheng G, Newstead MW, et al. Sepsis-induced suppression of lung innate immunity is mediated by IRAK-M. *J. Clin. Invest.* 2006;116(9):2532-2542.
119. Richardson JD, DeCamp MM, Garrison RN, Fry DE. Pulmonary infection complicating intra-abdominal sepsis: clinical and experimental observations. *Ann. Surg.* 1982;195(6):732-738.
120. Muenzer JT, Davis CG, Dunne BS, et al. Pneumonia after cecal ligation and puncture: a clinically relevant « two-hit » model of sepsis. *Shock.* 2006;26(6):565-570.
121. Pène F, Zuber B, Courtine E, et al. Dendritic cells modulate lung response to *Pseudomonas aeruginosa* in a murine model of sepsis-induced immune dysfunction. *J. Immunol.* 2008;181(12):8513-8520.
122. Richardson JD, Fry DE, Van Arsdall L, Flint LM Jr. Delayed pulmonary clearance of gram-negative bacteria: the role of intraperitoneal sepsis. *J. Surg. Res.* 1979;26(5):499-503.
123. Reddy RC, Chen GH, Newstead MW, et al. Alveolar macrophage deactivation in murine septic peritonitis: role of interleukin 10. *Infect. Immun.* 2001;69(3):1394-1401.
124. White JC, Nelson S, Winkelstein JA, Booth FV, Jakab GJ. Impairment of antibacterial defense mechanisms of the lung by extrapulmonary infection. *J. Infect. Dis.* 1986;153(2):202-208.
125. Manderscheid PA, Bodkin RP, Davidson BA, et al. Bacterial clearance and cytokine profiles in a murine model of postsurgical nosocomial pneumonia. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2004;11(4):742-751.
126. Reddy RC, Chen GH, Tateda K, et al. Selective inhibition of COX-2 improves early survival in murine endotoxemia but not in bacterial peritonitis. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2001;281(3):L537-543.
127. Mason CM, Dobard E, Summer WR, Nelson S. Intraportal lipopolysaccharide suppresses pulmonary antibacterial defense mechanisms. *J. Infect. Dis.* 1997;176(5):1293-1302.
128. Celis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest.* 1988;93(2):318-324.
129. Thompson DA, Makary MA, Dorman T, Pronovost PJ. Clinical and economic outcomes of hospital acquired pneumonia in intra-abdominal surgery patients. *Ann. Surg.* 2006;243(4):547-552.
130. Merlino JI, Yowler CJ, Malangoni MA. Nosocomial infections adversely affect the outcomes of patients with serious intraabdominal infections. *Surg Infect (Larchmt).* 2004;5(1):21-27.
131. Mustard RA, Bohnen JM, Rosati C, Schouten BD. Pneumonia complicating abdominal sepsis. An independent risk factor for mortality. *Arch Surg.* 1991;126(2):170-175.

132. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.* 2008;36(1):296-327.
133. Besselink MG, van Santvoort HC, Renooij W, et al. Intestinal barrier dysfunction in a randomized trial of a specific probiotic composition in acute pancreatitis. *Ann. Surg.* 2009;250(5):712-719.
134. Hubmayr RD, Burchardi H, Elliot M, et al. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care on ICU-Acquired Pneumonia--Chicago, Illinois, May 2002. *Intensive Care Med.* 2002;28(11):1521-1536.
135. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *Journal of the American Statistical Association.* 94(446):496-509.
136. Beyersmann J, Schumacher M. Time-dependent covariates in the proportional subdistribution hazards model for competing risks. *Biostatistics.* 2008;9(4):765-776.
137. Copeland S, Warren HS, Lowry SF, Calvano SE, Remick D. Acute inflammatory response to endotoxin in mice and humans. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 2005;12(1):60-67.
138. Steinberg J, Halter J, Schiller H, Gatto L, Nieman G. The development of acute respiratory distress syndrome after gut ischemia/reperfusion injury followed by fecal peritonitis in pigs: a clinically relevant model. *Shock.* 2005;23(2):129-137.
139. Muenzer JT, Davis CG, Chang K, et al. Characterization and modulation of the immunosuppressive phase of sepsis. *Infect. Immun.* 2010;78(4):1582-1592.
140. Steinmüller M, Srivastava M, Kuziel WA, et al. Endotoxin induced peritonitis elicits monocyte immigration into the lung: implications on alveolar space inflammatory responsiveness. *Respir. Res.* 2006;7:30.
141. Philippart F, Fitting C, Cavaillon J-M. Lung microenvironment contributes to the resistance of alveolar macrophages to develop tolerance to endotoxin. *Crit. Care Med.* 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22878679>. Consulté septembre 3, 2012.
142. Hoogerwerf JJ, de Vos AF, van't Veer C, et al. Priming of alveolar macrophages upon instillation of lipopolysaccharide in the human lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2010;42(3):349-356.
143. Singh N, Falestiny MN, Rogers P, et al. Pulmonary infiltrates in the surgical ICU: prospective assessment of predictors of etiology and mortality. *Chest.* 1998;114(4):1129-1136.
144. Kumpf O, Giamarellos-Bourboulis EJ, Koch A, et al. Influence of genetic variations in TLR4 and TIRAP/Mal on the course of sepsis and pneumonia and cytokine release: an observational study in three cohorts. *Crit Care.* 2010;14(3):R103.

RESUME

Les pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) sont une complication fréquente en réanimation et sont associées à une morbidité importante pour les patients. Leur incidence reste élevée malgré les efforts de prévention mis en place. Le sepsis induit une modification de la réponse inflammatoire au cours du temps. Cette reprogrammation pourrait favoriser la survenue d'une seconde infection et en aggraver le pronostic. Chez l'animal, la survenue d'une péritonite altère les défenses pulmonaires et augmente la mortalité d'une pneumonie secondaire.

Afin d'étudier, chez l'homme, l'effet d'une infection intra-abdominale (IIA) sur la susceptibilité aux PAVM, nous avons réalisé une étude multicentrique, sur la base de données Outcomerea, incluant tous les patients admis en réanimation avec un sepsis sévère ou un choc septique et ayant été ventilés au moins soixante douze heures. 2623 patients ont été inclus, dont 290 avec une IIA. 862 patients (33%) ont développé une PAVM, parmi lesquels 56 (19%) dans le groupe IIA et 806 (34%) dans le groupe sans IIA ($p < 0,01$). Les PAVM, dans les suites d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, étaient statistiquement moins fréquentes et plus tardives chez les patients dont le sepsis était dû à une IIA. La présence d'une IIA par rapport à une autre cause de sepsis était un facteur protecteur contre la survenue d'une PAVM (RR = 0,643 [0,478 – 0,863], $p = 0,003$). Par contre, la mortalité n'était pas différente entre les groupes (28% versus 32%, $p = 0,16$).

Dans cette étude, la présence d'un foyer abdominal, dans le contexte d'un sepsis sévère ou d'un choc septique, était associée à une moindre incidence d'infections respiratoires basses ultérieures. Ces résultats doivent cependant être confirmés par d'autres études, notamment prospectives. Ils ouvrent de nouvelles pistes de recherche intéressantes.

TITLE

Abdominal infection plays a role in the incidence of ventilator-associated pneumonia

SUMMARY

Despite many therapeutic interventions, ventilator-acquired pneumonias (VAP) are frequent in ICU and are associated with major morbidity and mortality. Sepsis causes a time-dependent modification of the inflammatory response. This reprogramming could promote the occurrence of a secondary infection and worsen the prognosis. In animals, peritonitis is associated with an alteration of pulmonary immunity and an increasing mortality from secondary pneumonia.

To investigate, in humans, the potential involvement of previous intra-abdominal infection (IIA) in preventing or promoting VAP, we realized a prospective observational study using data from a multicenter database (OUTCOMEREA), including all patients admitted in ICU for severe sepsis or septic shock who required mechanical ventilation for at least seventy-two hours. 2623 patients were included, of which 290 had an IIA. 862 patients (33%) developed a VAP, 56 (19%) in the IIA group and 806 (34%) in the no-IIA group ($p < 0.01$). VAP, after a sepsis, occurred less frequently and later in patients with IIA. The occurrence of IIA, in comparison with another sepsis, is a protective factor against VAP (HR = 0.643 [0.478 – 0.863], $p = 0,003$). There is, however, no significant difference between the groups in terms of ICU mortality (28% versus 32%, $p = 0.16$).

In this study, the presence of an abdominal sepsis, in a context of severe sepsis or septic shock, was associated with a lower incidence of later VAP. These results have to be confirmed in others studies, especially prospective. They open interesting new research directions.

DISCIPLINE – SPÉCIALITÉ DOCTORALE

Doctorat en médecine, diplôme d'Etat, spécialité Anesthésie-Réanimation

MOTS-CLÉS

Pneumonie acquise sous ventilation mécanique, Péritonite, Infection intra-abdominale, Tolérance endotoxinique, Immunomodulation, Sepsis sévère

Université Paris V René Descartes, Faculté de médecine, 15 rue de l'école de médecine, 75006 Paris