

P5 - 8

Intérêt prédictif du taux de fibrocytes intra-alvéolaires dans l'évolution en réanimation des patients intubés présentant une agression alvéolaire aiguë

J. Gelly^{a,b,c}, C. Quesnel^{d,e}, P. Piednoir^{d,f}, F. Mentré^{a,b}, B. Crestani^{d,g}, M. Dehoux^{d,h}

^a Assistance publique-hôpitaux de Paris, hôpital Bichat, UF de biostatistiques, Paris, France

^b Inserm, U738, université Paris-7 Denis-Diderot, Paris, France

^c Département de médecine générale de la faculté de médecine Paris-7 Denis-Diderot, Paris, France

^d Inserm, U700, université Paris-7 Denis-Diderot, Paris, France

^e Assistance publique-hôpitaux de Paris, service d'anesthésie et de réanimation chirurgicale, hôpital Tenon, Paris, France

^f Assistance publique-hôpitaux de Paris, hôpital Bichat, département d'anesthésie-réanimation, Paris, France

^g Assistance publique-hôpitaux de Paris, service de pneumologie, hôpital Bichat, Paris, France

^h Assistance publique-hôpitaux de Paris, Laboratoire de biochimie A, hôpital Bichat, Paris, France

Mots clés : Aggression alvéolaire aiguë ; Liquide de lavage bronchoalvéolaire ; Analyse de survie

Introduction.— Les fibrocytes pourraient être impliqués dans la réparation tissulaire au cours d'une agression alvéolaire aiguë (ALI, pour *Acute Lung Injury*) ou un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA). Cette étude a eu pour objectif de quantifier ces cellules dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA), et d'évaluer leur valeur pronostique chez les patients avec ALI/SDRA.

Méthodes.— Étude de cohorte prospective, menée dans trois unités de soins intensifs. Au total, 122 patients ventilés ayant nécessité un LBA à visée diagnostique ont été inclus et suivis pendant 28 jours : 62 SDRA, 30 ALI et 30 « témoins » ventilés sans ALI/SDRA. Les comparaisons entre les groupes ALI/ARDS et témoins ont été réalisées à l'aide de tests non paramétriques. Le critère principal de l'étude était la comparaison de la proportion de fibrocytes intra-alvéolaires. Les facteurs prédictifs de survie à 28 jours ont été recherchés à l'aide de modèles de Cox.

Résultats.— Des fibrocytes ont été détectés dans 90/92 (98 %) des LBA des patients avec ALI/SDRA. La proportion médiane de fibrocytes intra-alvéolaires était plus élevée chez les patients avec ALI/SDRA que chez les témoins (5,0 % vs 0,9 % ; $p < 0,0001$). Après ajustement sur l'âge, un antécédent néoplasique et la sévérité de la maladie, une proportion de fibrocytes intra-alvéolaires > 6 % a été associé à une surmortalité à 28 jours chez les patients avec ALI/SDRA (HR [IC95 %] = 6,2 [2,8–13,6] ; $p \leq 0,0001$). L'introduction de la proportion de fibrocytes intra-alvéolaires dans le modèle de Cox améliorerait son pouvoir discriminant (C-statistique [IC95 %] = 0,85 [0,79 ; 0,91] vs 0,78 [0,71 ; 0,85] ; $p = 0,007$).

Discussion.— Les fibrocytes sont détectables dans le LBA des patients avec ou sans ALI/SDRA. Une proportion > 6 % constitue un indicateur d'évolution défavorable, indépendamment de critères cliniques tels que l'âge, un antécédent néoplasique et la sévérité de la maladie.

doi:10.1016/j.respe.2011.02.049

P5 - 9

Étude GENESIS : trois ans d'inclusion en France

S. Eon-Marchais^a, M. Marcou^a, L. Toulemonde^a, M.-G. Dondon^a, J. Beauvallet^a, E. Cavaciuti^a, N. Andrieu^a, L. Barjhoux^b, C. VERNY^b, O. Sinilnikova^b, V. Bonadona^c, H. Sobol^d, C. Noguès^e, O. Caron^f, P. Berthet^g, C. Bonaiti^h, M.-C. Babron^h, D. Stoppa-Lyonnetⁱ, Groupe GENESIS :

^a Inserm U900, mines ParisTech, institut Curie, Paris, France

^b Unité mixte de génétique constitutionnelle des cancers fréquents, hospices civils de Lyon, UMR5201 CNRS, centre Léon-Bérard, Lyon, France

^c UMR CNRS 5558, centre Léon-Bérard, Lyon, France

^d Inserm EMI 9939, Département d'oncologie génétique de prévention et dépistage, institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

^e Laboratoire d'oncogénétique, centre René-Huguenin, Saint-Cloud, France

^f Consultation d'oncogénétique, département de médecine, institut Gustave-Roussy, Villejuif, France

^g Service d'oncologie génétique, centre François-Baclesse, Caen, France

^h Inserm U535, hôpital Paul-Brousse, Villejuif, France ; Inserm U830, Université Paris-Descartes

ⁱ Service de génétique oncologique, institut Curie, Paris, France

Mots clés : Cancer du sein ; Gènes de prédisposition ; Interaction gène-environnement

Introduction.— Le cancer du sein (CS) concerne environ 10 % des femmes. Des mutations dans les gènes BRCA1/2 sont impliquées dans environ 5 % des CS et seulement 15 à 20 % des cas familiaux testés. L'étude GENESIS a pour objectifs d'identifier et de caractériser de nouveaux gènes de prédisposition et d'évaluer le rôle de facteurs non génétiques qui pourraient modifier l'effet de ces gènes. Ceci permettra une meilleure prise en charge des femmes à risque.

Méthodes.— GENESIS combine une étude de liaison génétique non paramétrique chez des paires de sœurs atteintes de CS, non porteuses d'une mutation des gènes BRCA et une étude d'association avec deux groupes témoins : sœurs indemnes et proches non apparentées. L'effectif attendu est 1000 paires de sœurs et 4000 témoins. Les cas index sont invités par les consultants en génétique du Groupe génétique et cancer de la Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer. Des caractéristiques phénotypiques des cas (caractéristiques tumorales, densité mammaire...) permettront de définir des endophénotypes et de diminuer ainsi l'hétérogénéité génétique de la population d'étude. Le centre coordonnateur organise le recueil et la gestion des données épidémiologiques et des mammographies, le centre de ressources biologiques ceux des échantillons sanguins.

Résultats.— Fin 2010, 1493 cas index, 740 sœurs atteintes, 520 sœurs indemnes et 1289 amies ont accepté de participer et ont reçu un dossier d'inclusion ; 75 % ont renvoyé leur questionnaire, 76 % ont fait leur prélèvement sanguin, 74 % ont fourni des mammographies qui ont été numérisées et anonymisées.

Discussion/conclusion.— Après trois ans d'inclusions, 630 paires de sœurs atteintes participent à l'étude. Le protocole a été étendu aux index sans sœur atteinte disponible afin d'augmenter la puissance des études d'association.

Remerciements.— GENESIS est soutenue par la Ligue Nationale Contre le Cancer depuis 2006 et par l'INCA depuis 2008.

doi:10.1016/j.respe.2011.02.050

P5-10

Efficacité du monitoring intensif des traumatisés crâniens graves

I. Ghout^a, P. Aegerter^{a,b}, J.-H. Mateo^c

^a URC-Paris-Ouest, hôpital Ambroise-Paré, AP-HP, Boulogne, France

^b EA2506, université Versailles Saint-Quentin, France

^c Département d'anesthésie réanimation SMUR, hôpital Lariboisière, Paris, France

Mots clés : Traumatisme crânien ; Pronostic ; Score de propension

Introduction.— La cohorte « Paris-TBI » a inclus en 2005–2007 tous les traumatismes crâniens graves (TCG) pris en charge par un SAMU d'Île-de-France. Les centres spécialisés mettent en œuvre un monitoring multi-modalités (surveillance de la pression intra-crânienne, du flux sanguin et de l'oxygénation) afin d'améliorer le pronostic vital.

Objectif.— Évaluer l'efficacité du monitoring intensif chez les patients admis en réanimation sur la survie.

Méthodes.— Parmi les 504 TCG recrutés dans la cohorte « Paris TBI », 476 patients admis en réanimation. Deux niveaux de monitoring ont été définis : M+ et M− selon que le nombre de modalités mobilisées était supérieur à 2 ou non. En l'absence de randomisation, nous avons calculé un score de propension à recevoir M+. Un modèle de régression logistique, stratifié sur le score de propension, a modélisé la relation entre le décès et le monitoring, ajusté sur l'âge, le Glasgow (score de coma) et la mydriase. En complément, le décès a été prédit par un modèle linéaire généralisé mixte après appariement des patients sur le score de propension.

Résultats.– Le groupe M– est initialement plus grave que le groupe M+ avec un âge plus élevé ($44,2 \pm 21$ vs $36,1 \pm 16$, $p < 0,001$), un Glasgow plus bas ($5,1 \pm 1,8$ vs $5,5 \pm 1,7$, $p = 0,007$) et un taux de mydriase aréactive plus élevé de 10 %, $p < 0,03$. Le risque de décès ajusté à 48 h pour les patients M– est de 5,9 [2,6–13,7] alors qu'en sortie de réa le risque est NS avec OR à 1,3 [0,8–2,2].

Conclusion.– Aucun effet du monitoring intensif n'a été mis en évidence à long terme. Cependant un effet précoce a été identifié. Des analyses complémentaires faisant appel à des modèles adaptés aux données censurées avec un effet dépendant du temps sont en cours.

doi:10.1016/j.respe.2011.02.051

P5-11

Étude PEPS : étude des circuits pharmaceutiques et optimisation de la réalisation des études cliniques pédiatriques institutionnelles portant sur des produits de santé

D. Girard^a, C. Alberti^a, A. Tibi^b, R. Boukheid^a, H. Abdoul^a, O. Bourdon^c

^a Inserm CIES, unité d'épidémiologie clinique, AP-HP, hôpital Robert Debré, université Paris 7, Paris, France

^b AP-HP, AGEPS, unité d'essais cliniques, université Paris Descartes, Paris, France

^c Service de pharmacie, hôpital Robert-Debré, AP-HP, université Paris Descartes, Paris, France

Mots clés : Pédiatrie ; Essais thérapeutique ; Faisabilité ; Médicament

Introduction.– La partie pharmaceutique des essais thérapeutiques nécessite une logistique complexe. Elle est pourtant appréhendée tardivement dans la mise en place des essais. Cela peut aboutir à la promotion d'essais difficilement réalisables, dans des délais et avec des fonds budgétaires inadéquats, surtout en pédiatrie où il existe peu de formes galéniques adaptées à l'enfant. L'objectif principal de cette étude est de construire et de valider un questionnaire évaluant la faisabilité pharmaceutique.

Méthodes.– Une enquête qualitative à partir d'entretiens semi-directifs a été réalisée auprès d'un panel d'investigateurs principaux, de pharmaciens, de coordinateurs d'études cliniques et de chefs de projets, ayant participé à au moins un essai thérapeutique pédiatrique promu à l'AP-HP entre 2002 et 2008. Les entretiens anonymisés ont été retranscrits et une analyse thématique a été réalisée, complétée par une analyse textuelle à l'aide du logiciel Tropes[®]. Quatre dimensions ont été explorées : la mise en place de l'essai (collaborations entre les structures intervenantes, partie pharmaceutique), le déroulement de l'essai (difficultés et imprévus rencontrés, délais), l'aspect budgétaire (prévision des coûts, adéquation avec les besoins réels de l'essai), les opinions et besoins.

Résultats.– Actuellement, 22 entretiens ont été réalisés, dont 17 auprès d'investigateurs et 5 auprès de pharmaciens. Les investigateurs mettent en avant un manque de visibilité du déroulement des essais, ce qui génère un sentiment de complexité, de perte d'énergie et parfois de découragement. Les pharmaciens se sentent impliqués tardivement, notamment pour les essais nécessitant la mise en place de production de médicaments, ce qui entraîne des développements analytiques dans des délais trop courts et sans financement prévu.

Discussion.– Les premières conclusions de notre étude qualitative ont permis de dégager plusieurs items pertinents pour la construction de notre questionnaire de faisabilité que nous complétons avec une étude quantitative sur les protocoles des études menées sur cette même période.

doi:10.1016/j.respe.2011.02.052

P5-12

Prédiction d'une péridurale difficile au cours du travail obstétrical. Apport des courbes d'analyse décisionnelle

J. Guglielminotti^{a,b}, F. Mentré^b, E. Bedairia^a, Q. Dornic^b, P. Montravers^a, D. Longrois^a

^a Département d'Anesthésie, hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris, France

^b UF de biostatistiques (UMR 738 Inserm), université Paris-Diderot, hôpital Bichat-Claude-Bernard, AP-HP, Paris, France

Mots clés : Analgésie péridurale ; Accouchement

Introduction.– Chaque année, 500 000 analgésies péridurales (APD) sont réalisées en France pour soulager la douleur de l'accouchement. Une APD de réalisation difficile peut induire des complications graves comme une plaie de la dure-mère. Des aides à la réalisation de l'APD (l'échographie) sont disponibles mais les facteurs de risque (FDR) d'APD difficile pour identifier les patientes qui devraient en bénéficier sont peu documentés. L'objectif de cette étude a été d'identifier et de valider des FDR d'APD difficile.

Méthodes.– Les FDR d'APD difficile ont été identifiés dans une cohorte prospective par régression logistique. La validation du modèle de prédiction a été faite dans une deuxième cohorte indépendante prospective et a utilisé la technique des courbes d'analyse décisionnelle (CAD).

Résultats.– Respectivement 330 et 353 patientes ont été incluses dans les cohortes d'identification et de validation. Une APD difficile a été observée chez 37 % des patientes et était associée à une augmentation de la fréquence d'une plaie de la dure-mère (3,95 % versus 0,23 % ; $p < 0,0001$). Quatre FDR ont été identifiés :

- une palpation difficile des espaces inter-épineux ;
- une scoliose lombaire ;
- une mauvaise position de la patiente ;
- une agitation de la patiente.

La c-statistique de ce modèle à quatre variables est 0,80 (IC 95 % : 0,75–0,85) et 0,81 (IC 95 % : 0,76–0,86) dans les cohortes d'identification et de validation, respectivement. Un modèle simplifié comportant la variable « au moins un des quatre FDR présents » a été créé et possède une c-statistique de 0,68 (IC 95 % : 0,64–0,72) et 0,75 (IC 9 % : 0,71–0,80) dans les cohortes d'identification et de validation, respectivement. Les CAD issues des deux modèles de prédiction montrent qu'une intervention (échographie) pourrait être proposée aux patientes avec au moins un FDR d'APD difficile.

Conclusion.– Nous avons identifié quatre FDR d'APD difficile chez des parturientes et validé deux modèles de prédiction. Les courbes CAD issues des deux modèles de prédiction ont permis de transformer les données statistiques en prise de décision individualisée pour la réalisation de l'APD.

doi:10.1016/j.respe.2011.02.053

P5-13

Adhèrence au tamoxifène des femmes jeunes atteintes de cancer du sein dans la cohorte Ellipse 40

L. Huiart^{a,b}, A.-D. Bouhnik^b, D. Rey^{b,c}, C. Cluze^c, M.-K. Bendiane^{b,c}, R. Giorgi^d

^a Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France

^b Inserm, UMR912, université d'Aix-Marseille, IRD, SE4S, Marseille, France

^c ORS PACA, Marseille, France

^d Laboratoire d'enseignement et de recherche sur le traitement de l'information médicale, EA 3283, faculté de médecine, université de la Méditerranée, Marseille, France

Mots clés : Cancer du sein ; Pharmaco-épidémiologie ; Cohorte

Introduction.– En oncologie, l'utilisation de forme orale de traitement est croissante d'où l'intérêt médical récent porté à l'adhèrence au traitement. Le tamoxifène reste le traitement hormonal adjuvant de référence du cancer du sein hormono-sensible en pré-ménopause. Il existe peu de données concernant l'adhèrence au tamoxifène chez les femmes jeunes.

Méthodes.– La population de l'étude est constituée par la cohorte Ellipse 40. Celle-ci inclue toutes les femmes âgées de 18 à 40 ans affiliées à un régime de sécurité sociale en PACA et présentant un cancer du sein histologiquement prouvé entre 2005 et 2010. La couverture médicale par tamoxifène de ces femmes, ainsi que l'interruption prématurée ou non du traitement a été évaluée à partir des fichiers de consommation médicale des régimes de sécurité sociale. Les méthodes d'analyses de données censurées ont été utilisées pour calculer les taux d'interruption de traitement.

Résultats.– Depuis 2005, 236 femmes de la cohorte Ellipse 40 ont reçu au moins un traitement par tamoxifène. À deux ans de suivi, 30,8 % ont interrompu au moins une fois leur traitement pour une durée supérieure à trois mois, à quatre ans ce chiffre s'élève à 39,0 %. La présence de co-morbidités (Index de