

Microangiopathie thrombotique en réanimation — Prise en charge initiale chez l'adulte

Thrombotic microangiopathy during intensive care — Initial treatment for adults

A. Duveau · N. Lerolle

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) et le syndrome hémolytique et urémique (SHU) sont deux formes cliniques des microangiopathies thrombotiques (MAT) non exceptionnelles chez l'adulte et probablement sous-diagnostiquées [1]. Le terme MAT désigne classiquement la lésion histologique faite de thrombi-artériolaires et/ou capillaires, mais ce terme sera utilisé ici par extension pour désigner les tableaux clinicobiologiques. Les PTT et les SHU relèvent d'un traitement d'urgence par échanges plasmatiques, éventuellement associé à une corticothérapie, et d'un bilan étiologique préalable rigoureux. Une des difficultés en réanimation porte sur l'existence fréquente d'autres formes de MAT dont le traitement repose non sur les échanges mais sur celui de leur cause. Ce texte vise à donner une conduite à tenir pratique pour les premiers jours de la prise en charge par les réanimateurs avant qu'un contact avec un centre expérimenté, hautement recommandé dans cette pathologie, soit établi. Seuls les patients adultes seront considérés ici.

Deux articles récents dans la bibliographie sont à souligner, l'un décrivant la prise en charge pratique par un des référents de ce sujet, l'autre étant une méta-analyse des traitements proposés [2,3].

Dépister une MAT

Le diagnostic de MAT doit être largement évoqué devant la combinaison de signes biologiques associant thrombopénie périphérique et anémie hémolytique mécanique caractérisée par une anémie régénérative avec une haptoglobine effondrée, la présence de schizocytes sur le frottis sanguin et

enfin un taux de lactate deshydrogénases (LDH) élevé. La recherche de ces éléments doit être d'indication large en réanimation, tout particulièrement en face d'une insuffisance rénale aiguë, de signes neurologiques aigus quels qu'ils soient, d'une anémie et/ou d'une thrombopénie. Dans la majorité des cas, le tableau biologique est franc, tous les signes cités plus haut sont présents. Toutefois, la baisse des plaquettes ou de l'hémoglobine doit parfois être considérée avant même qu'un chiffre de thrombopénie ou d'anémie absolu soit atteint. Il est donc d'une importance majeure en cas de suspicion de MAT de porter attention à l'haptoglobine, aux LDH et aux schizocytes. Il faut surtout insister sur le fait que l'obstacle au diagnostic de MAT tient plus à la difficulté d'y penser qu'à son affirmation dès lors que les examens ont été demandés.

De multiples pathologies peuvent s'exprimer par un tableau de MAT. Après le diagnostic, l'urgence est donc de déterminer si la MAT s'inscrit dans une pathologie qui nécessite un traitement spécifique urgent par échanges plasmatiques (PTT ou SHU, MAT secondaire à un syndrome des antiphospholipides...), ou s'il s'agit d'une forme de MAT dont le traitement repose sur celui de sa cause, ou encore d'un tableau biologique proche mais relevant d'un diagnostic différentiel (cf. infra). Il convient en fait de procéder par élimination. Il faut retenir que si le début des échanges plasmatiques est une urgence dans les cas de PTT ou SHU qui le nécessitent, les échanges ne sont pas dénués d'effets secondaires potentiellement graves et ils ne doivent donc pas non plus être prescrits en excès.

Diagnostics différentiels

En réanimation, le principal diagnostic différentiel à envisager devant les anomalies biologiques sus-citées est celui de l'activation de la coagulation dans le cadre d'un sepsis dont le traitement ne relèvera bien évidemment pas des échanges plasmatiques. L'activation de la coagulation est constante dans les sepsis sévères et entraîne dans 30 % des cas

A. Duveau · N. Lerolle (✉)
Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare,
CHU d'Angers, F-49933 cedex, France
e-mail : nilerolle@chu-angers.fr

une thrombopénie. Éventuellement, la formation de microthrombi peut entraîner un certain degré d'hémolyse mécanique. Devant un tableau biologique pouvant faire évoquer une MAT, une fièvre élevée, la présence de frissons, l'existence d'une atteinte radiologique pulmonaire, et la présence de stigmates de CIVD, avec notamment la diminution du temps de prothrombine doivent orienter vers un sepsis. Les D-dimères peuvent être présents dans les deux types de pathologie. Pour laisser un message clair, toutes les fois où il existe un doute entre sepsis sévère avec activation de la coagulation et MAT, le diagnostic de sepsis est probablement celui qu'il faut plutôt retenir. Enfin, il faut se rappeler qu'une hémolyse intravasculaire mécanique peut survenir chez les patients porteurs de prothèses valvulaires mécaniques.

Éliminer les MAT ne relevant pas des échanges plasmatiques

Une fois le diagnostic de MAT établi, il conviendra de se demander si celle-ci est secondaire à une cause identifiable relevant d'un traitement spécifique. L'hypertension artérielle maligne, éventuellement dans le cadre d'une crise sclérodermique, ne relève pas d'échanges plasmatiques mais d'un contrôle strict de la pression artérielle pour arrêter le processus de microangiopathie. Néanmoins, il peut parfois être difficile de différencier une HTA maligne avec MAT secondaire (néphroangiosclérose maligne), d'une MAT dont l'atteinte rénale est responsable d'une HTA sévère. En cas d'HTA maligne supposée, il faudra donc être particulièrement attentif à l'extinction des signes d'hémolyse après 24–48 heures de contrôle tensionnel, sans quoi le diagnostic devra être reconsidéré. La grossesse et le post-partum constituent une situation favorable au déclenchement des MAT quelle qu'en soit la physiopathologie initiale. En face d'un tableau biologique de MAT, toute la difficulté est de déterminer s'il s'agit d'une « authentique » MAT de type PTT/SHU ou d'une prééclampsie ou d'un HELLP syndrome. Dans cette situation, l'extraction du fœtus est le traitement d'urgence, et les échanges plasmatiques ne seront instaurés qu'en présence de signes neurologiques majeurs, ou en l'absence d'amélioration au troisième jour de la délivrance. Les patients transplantés rénaux peuvent présenter des stigmates de MAT au cours d'un rejet aigu vasculaire, d'une toxicité des anticalcineurines ou du sirolimus, ou lors d'une récurrence de SHU sur le transplant. Après discussion avec un néphrologue transplantateur, il pourra être proposé la réalisation d'échanges plasmatiques, une modification du traitement immunosuppresseur, ou un traitement spécifique du rejet ou du SHU. La mortalité des patients développant des signes de MAT, après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, même traités par plasmaphérese, est très élevée [4]. L'origine de la MAT est souvent multifactorielle :

toxicité médicamenteuse, réaction du greffon contre l'hôte (GVH) ou infections opportunistes. La cause du décès est fréquemment attribuée à un sepsis. Il est donc déconseillé de recourir aux échanges plasmatiques pour ces patients.

MAT relevant des échanges plasmatiques

Il n'appartient pas à ce texte de discuter les différentes formes et la physiopathologie des formes de MAT que sont le PTT liées à une anomalie de l'activité de la protéase ADAMTS-13 et le SHU atypique lié aux anomalies du complément ou typique avec diarrhées entraînées par un germe sécréteur de vérotoxine. Ces pathologies chez l'adulte relèvent toutes d'échanges plasmatiques en urgence, même pour les SHU typiques associés aux diarrhées contrairement à ceux de l'enfant où un traitement conservateur suffit. Cette dernière affirmation repose sur la difficulté en urgence de rapporter une diarrhée au cours d'une MAT à une colite due à un germe sécréteur de vérotoxine plutôt qu'à une atteinte ischémique rentrant dans le cadre de la MAT elle-même, ainsi que sur de bons arguments démontrant le bénéfice chez l'adulte des échanges même en cas de SHU typique [5]. Certaines formes secondaires de MAT relèvent aussi des échanges plasmatiques : MAT liés aux médicaments, MAT des cancers pour lesquels il n'est pas facile de déterminer si la MAT est secondaire au cancer ou au traitement anticancéreux ou à l'irradiation. Une MAT peut survenir au cours du syndrome des antiphospholipides primitif ou secondaire (lupus). Les échanges plasmatiques sont efficaces pour obtenir la rémission du tableau de MAT, mais l'association d'un traitement immunosuppresseur est bien évidemment impératif.

Bilan à réaliser avant tout traitement

Lorsque les diagnostics différentiels ou les causes de MAT ne relevant pas des échanges ont été écartés, la nécessité de réaliser les échanges est donc urgente. Un bilan à visée étiologique des différentes formes de PTT/SHU/MAT secondaires doit cependant impérativement être réalisé avant tout échange ou perfusion de plasma. En effet, le début d'un de ces traitements rend ininterprétable tout prélèvement biologique ultérieur. Le traitement devra être débuté sans attendre les résultats des examens qui peuvent parfois revenir plus d'une semaine après leur envoi.

Nous proposons le bilan à visée étiologique qui a été validé par les différents biologistes réalisant ces dosages sur le Tableau 1. Les laboratoires réalisant l'étude de l'activité ADAMTS-13 et des anticorps et de la voie alterne du complément peuvent centraliser les prélèvements de toute la France. Il ne faut pas hésiter à les appeler aux numéros indiqués pour tout conseil et en particulier pour qu'ils puissent

Tableau 1 Bilan diagnostique des MAT de l'adulte		
Bilan étiologique à prélever <i>avant tout traitement</i>	Tubes à prélever et traitement à réaliser sur place avant envoi	Laboratoire destinataire
Activité ADAMTS-13 ^a Anticorps anti-ADAMTS-13	2 tubes secs Centrifuger 20 minutes à 4 000 tours/min à température ambiante Congeler à -20 °C le plasma réparti en 5 aliquots Envoi à -20 °C	Dr Martine Wolf, service d'hématologie biologique, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92140 Clamart +33 1 45 37 43 05
Complément C3, C4, CH50 Facteur H ^a Facteur I Facteur B CD46 (MCP)	3 tubes EDTA Conservation et envoi à température ambiante	Dr Véronique Fremeaux-Bacchi, service d'immunologie biologique, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15 +33 1 56 09 22 55
Anticorps antinucléaires Anticorps anti-DNA natifs Anticorps anti-antigènes nucléaires solubles C3, C4, CH50		Voir le laboratoire d'immunologie biologique de votre hôpital
Anticardiolipines Anti-2GP1 Anticoagulant circulant lupique		Voir le laboratoire d'hémostase de votre hôpital
Coproculture avec recherche de germe sécréteur de vérotoxine	Selles	Dr P. Mariani, service de microbiologie, hôpital Robert-Debré +0 01 40 03 23 40
Sérodiagnostic des infections à <i>Escherichia coli</i> sécréteur de vérotoxine	1 tube sec conservé à température ambiante après centrifugation 2 sérologies à 15 jours d'intervalle Prélèvement accompagné de la fiche de renseignement clinique téléchargeable sur Internet : http://www.pasteur.fr/sante/clre/cadrechr/ecolishig- index.html	Dr I. Filliol, unité biodiversité des bactéries pathogènes émergentes, Institut Pasteur, 28, rue du Docteur Roux, Paris +33 1 45 68 87 39 E-mail : colishig@pasteur.fr
Plasmathèque Sérothèque	3 tubes citrates de 5 ml (bouchon bleu) à adresser immédiatement au laboratoire 3 tubes secs 7 ml (bouchon rouge) conservés à température ambiante	Voir le laboratoire de biologie de votre hôpital
^a L'étude génétique de ces protéines pourra être réalisée secondairement en cas d'anomalie fonctionnelle, elle nécessitera l'obtention d'un consentement écrit du patient. Son obtention ne doit pas retarder l'envoi des tubes précisés dans le tableau.		

adresser par fax ou e-mail les formulaires de demande spécifiques.

Analyse de la littérature sur le traitement des PTT/SHU

L'utilisation des échanges plasmatique est théoriquement justifiée au plan physiopathologique tout autant par la nécessité de retirer du patient des composés toxiques (anticorps anti-ADAMTS-13, multimères de facteur Willebrand de

haut poids moléculaire, anticorps antifacteur H...) que d'apporter des composés manquants (ADAMTS-13, facteur H...) [6]. Une méta-analyse récente a repris l'ensemble des études prospectives sur les PTT et les SHU [3]. Dans cette méta-analyse, il était arbitrairement considéré que les adultes rentraient dans la catégorie PTT et les enfants dans la catégorie SHU, sans prise en compte des mécanismes supposés ou prouvés de la MAT. La preuve de l'efficacité des échanges plasmatiques chez l'adulte a donc été faite indépendamment du type de MAT, bien qu'il apparaisse dans des petites séries que les réponses aux échanges soient

en fait variables selon le mécanisme physiopathologique initial. Deux études comprenant 140 patients adultes ont comparé les échanges plasmatiques aux perfusions de plasma seules [7,8]. L'obtention de la rémission à 15 jours était plus fréquente dans le groupe des échanges plasmatiques, de même la mortalité était plus faible chez les patients ayant bénéficié d'échanges plasmatiques. Néanmoins, l'obtention de la rémission et le risque de rechute tardive n'étaient pas différents entre les deux groupes, bien qu'une tendance nette se dessinait en faveur des échanges. Trois études (116 patients) ont comparé pendant les échanges, l'apport de PFC à celui de cryosurnageant de plasma sans qu'un bénéfice de l'un par rapport à l'autre ait été observé. Dans une étude, il n'a pas été observé d'avantage de l'association aspirine + échanges aux échanges seuls.

D'autres études, non prises en compte dans cette méta-analyse car non prospectives, méritent d'être présentées. En 2003, Coppo et al. ont mis en évidence dans une étude rétrospective sur 37 patients qu'un traitement initial par perfusion de plasma permettait d'obtenir un taux de rémission complète, de complications, de rechute et de mortalité non différent d'un traitement d'emblée par échanges plasmatiques [1]. Cependant, huit patients sur 19 traités initialement par perfusion de plasma avaient été secondairement traités par des échanges plasmatiques devant l'absence de réponse ou une réponse insuffisante, ou devant l'impossibilité de poursuivre les perfusions en raison d'une surcharge hydrosodée trop importante. Ces résultats suggèrent que si les échanges plasmatiques restent le traitement de référence, la perfusion de plasma peut être une alternative dans l'urgence en attendant que les échanges soient techniquement possibles.

Alors que chez les enfants, il est bien démontré que les SHU typiques liés à une diarrhée à germe sécréteur de vérotoxine relèvent du seul traitement supportif, une étude rétrospective chez des patients âgés atteints de SHU typique lors d'une épidémie d'*Escherichia coli* O157:H7 en Écosse a montré une amélioration nette de la survie avec les échanges plasmatiques par rapport à une série historique avec prise en charge supportive seule (65 vs 8 %) [5].

George rapporte les résultats d'une dizaine d'années d'expérience de prise en charge des MAT à partir d'un registre Oklahoma TTP-HUS Registry ayant enrôlés 398 patients à la fin 2009 [2]. Les adultes répondant aux critères de PTT/SHU/MAT secondaires potentiellement curables ont tous reçus des échanges plasmatiques à la dose initiale d'une masse plasmatique par jour. Cet auteur recommande l'adjonction d'une corticothérapie précoce à la dose de 1 mg/kg par jour sauf lorsque la microangiopathie semble en rapport avec un médicament ou une infection par un germe sécréteur de vérotoxine. Bien qu'un dogme courant rapporte le danger de la perfusion de plaquettes dans les MAT, George décrit que de nombreux patients de sa série ont reçu de telles transfusions, souvent alors que le diag-

nostic n'était pas encore posé, sans complication particulière. Il semble donc possible de recourir à cette thérapeutique pour la prévention des hémorragies avant les gestes à risque ou en cas d'hémorragie avérée. Un point important de l'expérience de cet auteur est la fréquence non négligeable de complications majeures (26 % des patients : infections, hémorragies, allergie au plasma, troubles du rythme...) des échanges, avec 3 % de décès. Ce point permet d'insister sur la prudence requise avant d'initier une telle thérapeutique en cas de doute diagnostique. Finalement, George constate avec ces traitements une amélioration considérable de la survie des patients, passant d'environ 10 % spontanément à 80 % sous traitement.

L'individualisation du traitement en fonction de la physiopathologie de la MAT serait souhaitable. Néanmoins compte tenu pour l'instant du délai de réalisation des dosages à visée étiologique, les anticorps monoclonaux à visée immunosuppressive (rituximab : anti-CD20) ou contre un composé du complément (eculizumab : anti-C5), ou les protéines recombinantes (ADAMTS-13, facteur H) sont des traitements qui ne peuvent encore être proposés en première intention : ils ne seront pas discutés ici. Il faut néanmoins signaler que si les échanges plasmatiques ont permis une amélioration majeure de la survie des patients et permettent dans la majorité des cas l'obtention d'une rémission initiale, le pronostic à long terme, en particulier le pronostic rénal des SHU par anomalies des protéines de régulation de la voie alterne du complément est mauvais (plus de 60 % d'évolution vers la dialyse chronique). Il est donc probable que dans les années à venir, les échanges plasmatiques ne constituent plus à eux seuls le traitement initial des MAT.

Conduite pratique du traitement

Ce chapitre a pour but de proposer une prise en charge pratique fondée sur la réalisation des échanges plasmatiques qui restent encore le traitement de première intention des MAT. Ces propositions ne sont données qu'à titre indicatif, en l'absence de recommandation par une société savante, et alors qu'il apparaît des variations d'un centre à l'autre.

Échange plasmatique

La réalisation d'échange plasmatique reste la base du traitement des MAT. Le premier échange doit idéalement être réalisé dans les 24 heures qui suivent le diagnostic. Deux techniques sont utilisables, la plasmaphiltration et la cyto-centrifugation. Cette dernière technique est essentiellement offerte par les centres de transfusion sanguine. À l'inverse, la plasmaphèrese est maintenant possible sur la plupart des machines servant à l'hémofiltration continue en réanimation par simple adaptation d'un kit spécifique. Cette technique

étant donc à la portée potentielle de la plupart des réanimations, c'est cette technique qui sera décrite ici.

La dose recommandée de l'échange est entre 40 et 60 ml/kg de poids corporel compensée par du PFC. Une compensation du premier tiers du volume d'échange par de l'albumine permet d'anticiper une pénurie de PFC, notamment chez les patients ayant un groupe sanguin rare. Le rythme proposé est d'un échange quotidien la première semaine. Sur un plasmafiltre, un débit sanguin de 150 ml/min permet de réaliser l'échange de 4 000 ml en deux heures. Ce débit requiert l'insertion d'un cathéter double lumière de type épuration extrarénale, au minimum 11 French. L'anticoagulation du circuit est théoriquement problématique chez des patients thrombopéniques. L'amorçage du circuit peut se faire avec de l'héparine non fractionnée comme pour une séance d'hémofiltration classique. Compte tenu de la durée brève de la séance d'échange, l'anticoagulation pendant cette période par de l'héparine intraveineuse ou dans le circuit à la dose de 500 UI/h paraît un risque acceptable.

Plusieurs complications des échanges sont à anticiper. Comme pour toute circulation extracorporelle avec cathéter intraveineux, les risques hémorragiques et surtout infectieux, favorisés par l'immunodépression induite par les échanges, sont au premier plan. L'apport de PFC peut se compliquer de réactions allergiques allant de frissons–hyperthermie isolée n'imposant pas l'arrêt de la séance jusqu'à des formes avec retentissement hémodynamique. La première séance est souvent à ce titre la plus mal tolérée : c'est pourquoi, certaines équipes proposent une prémédication systématique par de la polaramine. Le risque de Transfusion Related Acute Lung Injury (TRALI) n'est pas non plus négligeable et augmente théoriquement linéairement avec le nombre de PFC perfusés [9]. L'apport de citrate par le PFC peut se compliquer d'une alcalose métabolique, d'une hypocalcémie et d'une hyperphosphorémie.

Lorsque les échanges plasmatiques ne sont pas réalisables dans les 24 premières heures du diagnostic, il est recommandé de perfuser du PFC à la dose de 20 à 40 ml/kg, mais cela expose au risque de surcharge vasculaire d'autant plus qu'il existe une atteinte rénale. Cette perfusion doit être considérée comme un traitement d'attente en attendant la réalisation des échanges.

Traitements adjuvants

La corticothérapie à la dose de 1 mg/kg par jour d'équivalent prednisolone est utilisée par la plupart des équipes en association avec les échanges sauf en cas de microangiopathie secondaire à une prise médicamenteuse ou une infection par germe sécréteur de vérotoxine. Les antiagrégants plaquettaire n'ont pas montré leur efficacité dans les études,

néanmoins, ils sont le plus souvent introduits dès que le nombre de plaquettes remonte au-dessus de 150 G/l.

La possibilité de transfusion plaquettaire en cas de geste à risque hémorragique ou en cas d'hémorragie avérée a déjà été soulignée. Il semble cependant prudent d'éviter les transfusions plaquettaires en dehors de ces situations. En revanche, il n'existe pas de restriction à la transfusion de concentrés globulaires en cas d'anémie.

Surveillance de l'efficacité

Outre la surveillance de la tolérance des séances et des complications éventuelles infectieuses et hémorragiques, l'activité du processus microangiopathique doit être réévaluée quotidiennement.

En cas d'efficacité du traitement, le nombre de plaquettes remonte après deux à trois échanges. La correction de l'anémie, du taux de LDH et la disparition des schizocytes sont en général un peu plus lentes. La correction des anomalies neurologiques est parfois rapide et suit l'évolution des plaquettes. La récupération d'une atteinte rénale est souvent plus progressive. Enfin, la normalisation du taux de l'haptoglobine peut prendre plusieurs mois.

Poursuite du traitement

En cas de réponse aux échanges, la modalité de leur diminution et arrêt n'est pas codifiée. La rémission est généralement définie par la normalisation deux jours de suite du nombre de plaquettes et la disparition des signes neurologiques. Il n'existe aucun consensus concernant l'arrêt des échanges, seuls peuvent être proposés ici les avis de quelques experts :

- certains auteurs recommandent une décroissance progressive après un minimum de sept jours consécutifs d'échanges et d'obtention de la rémission : le rythme peut alors passer à trois échanges par semaine pendant deux semaines, puis à deux échanges par semaine pendant deux semaines puis à un échange par semaine pendant encore deux semaines avant d'arrêter les échanges ;
- selon l'expérience de George, les échanges plasmatiques peuvent être interrompus dès l'obtention de la rémission, suivis d'une surveillance bihebdomadaire attentive.

La reprise des signes de MAT impose une reprise ou une réintensification des échanges. La décroissance de la corticothérapie est débutée après deux semaines de rémission.

En l'absence d'amélioration après quatre à sept jours d'échanges, la stratégie thérapeutique sera rediscutée, mais cette problématique ne rentre pas dans le cadre de la question abordée ici (voir l'article dans ce numéro du Pr E. Azoulay).

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Coppo P, Bussel A, Charrier S, et al (2003) High-dose plasma infusion versus plasma exchange as early treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic-uremic syndrome. *Medicine (Baltimore)* 82(1):27–38
2. George JN (2010) How I treat patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood*
3. Michael M, Elliott EJ, Craig JC, et al (2009) Interventions for hemolytic-uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 53(2):259–72
4. George JN (2008) Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy: defining a disorder. *Bone Marrow Transplant* 41(11):917–8
5. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al (1999) Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 354(9187):1327–30
6. Noris M, Remuzzi G (2009) Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 361(17):1676–87
7. Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al (1991) Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med* 325(6):393–7
8. Henon P (1991) Treatment of thrombotic thrombopenic purpura: results of a multicenter randomized clinical study. *Presse Med* 20(36):1761–7
9. Wallis JP (2007) Transfusion-related acute lung injury (TRALI): presentation, epidemiology and treatment. *Intensive Care Med* 33(Suppl 1):S12–6