

Sepsis

Sepsis

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

SP055

Évaluation de l'expression du CD64 à la surface des polynucléaires neutrophiles (PNN) comme marqueur d'infection bactérienne en réanimation

A. Gros¹, E. Sauvadet¹, M. Roussel², A. Gacouin¹, M. Revest¹, C. Camus¹, S. Marque¹, L. Chimot¹, S. Lavoue¹, Y. Le Tulzo¹
¹Service de réanimation médicale et maladies infectieuses, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes, France
²Service d'hématologie cellulaire, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes, France

Introduction : En réanimation, la précocité du diagnostic de sepsis lié à une infection bactérienne est primordiale. Le CD64 est un récepteur normalement exprimé à la surface des PNN, qui joue un rôle dans le processus de phagocytose et de destruction intracellulaire des micro-organismes. Son expression augmente lors de la stimulation des PNN en réponse à une infection. Le but de cette étude est de déterminer si le dosage quantitatif de l'expression du CD64 à la surface des PNN (CD64 index) permet de différencier les états septiques d'origine bactérienne des autres états inflammatoires.

Patients et méthodes : Étude prospective monocentrique où tous les patients admis en réanimation médicale entre septembre 2009 et mars 2010 et cliniquement suspects d'infection étaient éligibles. À l'admission, le prélèvement de NFS permettait, par cytométrie de flux, le dosage du CD64 index (Kit Leuco64™, Trillium diagnostics, LLC, États-Unis). Une analyse par courbe ROC a été réalisée pour tester la pertinence du CD64 index dans le diagnostic d'infection bactérienne. Un collège indépendant d'experts classait en aveugle les patients en SIRS, sepsis, sepsis sévère/choc septique, permettant de définir trois sous-groupes. Les infections non documentées, les accès palustres et les échecs de dosage du CD64 index ont été exclus.

Résultats : Sur six mois, parmi les 383 patients éligibles, 86 (22 %) ont été exclus. Les 297 patients inclus étaient majoritairement des hommes (64 %), présentaient un score IGSII de 48 ± 22 et un score SOFA de 7 [4–10]. Leur motif d'admission était médical dans 87,5 % des cas. La mortalité s'élevait à 22 % ($n = 66$). Cent cinquante patients avaient une infection bactérienne documentée (61 sepsis, 34 sepsis sévères et 55 chocs septiques) et 147 avaient un SIRS et/ou une infection non bactérienne (128 SIRS, huit sepsis, six sepsis sévères et cinq chocs septiques). Une valeur seuil de CD64 index supérieure à 2,2 était prédictive d'infection bactérienne avec une sensibilité et une spécificité de 62,7 % [54,4–70,4] et de 88,4 % [82,1–93,1] respectivement. L'aire sous la courbe ROC (AUC) était de 0,797 [0,747–0,841]. Les rapports de vraisemblance positif et négatif étaient respectivement de 5,4 [3,4–8,6] et 0,4 [0,3–0,5]. Par ailleurs, le CD64 index était significativement différent entre les trois sous-groupes et augmentait avec la gravité de l'infection des

patients (1,02 [0,83–1,50], 1,52 [0,98–3,18] et 3,68 [2,20–5,64] respectivement dans les SIRS, sepsis et sepsis sévères/chocs septiques [$p < 0,0001$]).

Conclusion : En réanimation, le CD64 index apparaît comme un marqueur très spécifique d'infection bactérienne chez les patients cliniquement suspects d'infection. Du fait de sa faible sensibilité, sa combinaison à un autre biomarqueur serait indispensable à son utilisation au quotidien.

SP056

Régulation de la semicarbazide-sensitve amine oxidase adipocytaire dans les conditions hypoxiques : mécanismes et implications physiopathologiques

X. Repéssé¹, A. Muscat², G. Chétrite², J. Duranteau³, B. Fève⁴
¹Réanimation médicale, CHU La Pitié-Salpêtrière, Paris, France
²U693, Inserm, Paris, France
³Département d'anesthésie et réanimation, CHU de Bicêtre, Kremlin-Bicêtre, France
⁴Service d'endocrinologie, CHU Saint-Antoine, Paris, France

Introduction : La semicarbazide-sensitve amine oxidase (SSAO) est une amine oxydase fortement exprimée au niveau de la membrane plasmique des adipocytes. Elle utilise comme substrats des amines primaires pour générer l'aldéhyde correspondant, de l' H_2O_2 , et de l'ammoniac. Il a été suggéré qu'elle pourrait être impliquée dans des phénomènes d'agression endothéliale, mais aussi dans le transport cellulaire de glucose. L'objectif de cette étude était de tester s'il existait une modulation de l'expression et de l'activité de cette enzyme dans les conditions hypoxiques fréquemment rencontrées soit chez les patients de réanimation, soit dans le tissu adipeux des individus obèses.

Matériels et méthodes : Nous avons soumis des adipocytes issus de lignées cellulaires murines 3T3-L1, 3T3-F442A et T37i ainsi que des explants de tissu adipeux humain à des conditions d'hypoxie physique au sein d'une chambre d'hypoxie ou pharmacologique grâce à la déféroxamine ou au chlorure de cobalt.

Résultats : Nous montrons que dans tous les modèles adipocytaires employés, l'hypoxie vraie ou pharmacologique réduit fortement l'activité et l'expression de la SSAO. Il s'agit d'un effet dose- et temps-dépendant, réversible, et non lié à une atteinte de la viabilité cellulaire. La régulation de la SSAO par l'hypoxie ne fait pas intervenir le facteur transcriptionnel HIF-1-alpha, ni des phénomènes de stress oxydant. Par contre, elle met en jeu une modification de l'équilibre acidobasique de l'adipocyte.

Conclusion : La modulation négative de la SSAO dans les conditions hypoxiques pourrait représenter un mécanisme adaptatif limitant la production de molécules toxiques telles que les aldéhydes et l' H_2O_2 , limitant ainsi l'agression de ces territoires hypoxiques.

SP057**Effets aigus de macrophage migration inhibitory factor sur la respiration mitochondriale de trabécules auriculaires droites humaines**

S. Préau¹, D. Montaigne², X. Maréchal², S. Lancel², B. Decoster², F. Saulnier¹, A. Durocher¹, R. Nevière²

¹Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHRU de Lille, hôpital Calmette, Lille, France

²Département de physiologie (Ea 4484), faculté de médecine de Lille, Lille, France

Introduction : *Macrophage migration inhibitory factor* (MIF) est une chimiokine sécrétée en excès au cours du sepsis. Chez la souris, il a été démontré que MIF a des effets dépresseurs de la fonction myocardique. Le but de ce travail était d'étudier les effets aigus de MIF sur la respiration mitochondriale dans un modèle de trabécules auriculaires droites humaines.

Patients et méthodes : Des échantillons d'auricules droites humaines étaient obtenus chez des patients en cours de pontage coronarien ou de remplacement valvulaire nécessitant une circulation extracorporelle. Au cours d'une première phase, deux trabécules auriculaires étaient disséquées et suspendues dans deux chambres à organe perfusées à 37 °C par une solution modifiée de Krebs et Henseleit. Chaque trabécule était stimulée électriquement à une fréquence de 1 Hz. Une des deux trabécules était exposée à MIF alors que l'autre servait de témoin. Différentes concentrations de MIF étaient testées : 12,5, 25, 50 et 100 ng/ml. La force développée par la contraction isométrique (FD) était enregistrée pendant l'exposition. Au cours d'une seconde phase, après exposition des trabécules à 100 ng/ml de MIF ou à une solution témoin, des bandes de cardiomyocytes (300 × 60 × 60 µm) étaient isolées, perméabilisées, pesées et placées dans les deux chambres d'un oxymètre (Oroboros O2k, Innsbruck, Autriche). La consommation instantanée en oxygène était mesurée dans chaque chambre en présence de glutamate et de malate (V0) et après ajout d'ADP (VADP). V0 correspond à la respiration-oxydative mitochondriale nécessaire au maintien de leur potentiel de membrane et VADP à la respiration-phosphorylante stimulée par la phosphorylation de l'ADP. Le couplage oxydation-phosphorylation était évalué par le rapport de couplage respiratoire : RCR = VADP/V0.

Résultats : Vingt et une paires de trabécules étaient étudiées pendant la première phase de l'étude. Les résultats sont exprimés en pourcentage de FD par rapport à la FD mesurée au début de l'expérience. À 100 ng/ml, MIF entraîne une diminution significative de la FD par rapport au témoin à 60 minutes (63,6 ± 4,3 vs 96,3 ± 4,4 % ; $n = 6$; $p < ,01$). Aucune diminution significative n'était retrouvée à 60 minutes entre les trabécules exposées à MIF et les trabécules témoins pour des concentrations de MIF de 25 ng/ml (60 ± 9,4 vs 75,5 ± 11,2 %) et de 50 ng/ml (76,6 ± 17,1 vs 101,4 ± 14 %). Huit paires de trabécules étaient étudiées pendant la seconde phase de l'étude. Les résultats sont exprimés en pmol O₂/s par gramme de cardiomyocytes. VADP et le RCR étaient significativement plus bas dans le groupe MIF par rapport au groupe témoin (VADP = 14,4 ± 1 vs 20,1 ± 1,4 ; RCR = 4,4 ± 0,4 vs 7,4 ± 0,7 ; $p < ,05$). Aucune différence significative n'était retrouvée pour V0 entre le groupe MIF et le groupe témoin (V0 = 4,3 ± 0,8 vs 3,1 ± 0,3).

Conclusion : Après une exposition de 60 minutes, MIF induit une diminution de la force développée et une altération de la respiration mitochondriale dans un modèle de trabécules auriculaires droites humaines.

SP058**Le polymorphisme 603A/G du facteur tissulaire est associé au SDRA au cours du choc septique**

A. Soummer¹, Y. Le Manach², B. Sauneuf³, F. Pene⁴, C. Rousseau⁵, J.D. Chiche⁴, J.P. Mira⁴

¹Service de réanimation médicale, APHP, Paris, France

²Département anesthésie réanimation, CHU la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

³Service de réanimation médicale, hôpital Cochin, Paris, France

⁴Service de réanimation médicale, CHU Cochin, Saint-Vincent-de-Paul, site Cochin, Paris, France

⁵Inserm, institut Cochin, Paris, France

Introduction : Malgré les progrès récents apportés par le concept de ventilation protectrice, la mortalité des patients atteints de SDRA reste élevée, justifiant la recherche de nouvelles pistes visant à améliorer la compréhension de ce syndrome. Ainsi, les études d'association génétique ont établi que le risque de développer un SDRA résulte en partie de facteurs génétiques liés à l'hôte. Au cours du SDRA, des anomalies de la coagulation sont observées et contribuent à l'entretien de la réponse inflammatoire. Le facteur tissulaire (TF) est le principal initiateur de la coagulation et participe également à la réponse inflammatoire. Le promoteur du gène du TF a été entièrement séquencé, permettant d'isoler deux haplotypes fonctionnels (603-A et 603-G) qui pourraient participer à la physiopathologie du SDRA. Leur rôle mérite donc d'être clarifié, afin de mieux cerner les populations à risque.

Patients et méthodes : Étude monocentrique réalisée sur un registre prospectif. Les patients Caucasiens en choc septique admis entre 2003 et 2008 ont été analysés. Le génotypage a été réalisé par la technique du Taqman sur ABI 7900. Le diagnostic du SDRA était retenu devant les critères classiques. Nous avons déterminé les odds ratios des polymorphismes du TF603 avec une analyse multivariée ajustée sur l'âge, le sexe, le mode d'admission, le SOFA, le SAPS II, les comorbidités, le site infecté et le germe responsable. L'apport de la connaissance du polymorphisme du TF603 A/G sur le risque de développer un SDRA est complété par la comparaison des deux modèles grâce à des courbes ROC, puis par des tables de « reclassification » avec NRI. Le NRI quantifie l'amélioration de performance d'un modèle apportée par la connaissance d'un nouveau biomarqueur. L'index NRI correspond au pourcentage de patients correctement reclassés dans un niveau de risque plus adapté, ce qui nécessite des strates prédéfinies.

Résultats : Parmi 698 patients en choc septique, 218 (31 %) ont développé un SDRA. Le groupe SDRA développe plus fréquemment une CIVD et une défaillance multiviscérale que le groupe sans SDRA : respectivement 25 vs 15 % ($p = 0,005$) et 86 vs 34 % ($p < 0,001$). La mortalité en réanimation des patients SDRA est également plus élevée : 61 vs 38 % ($p < 0,001$). Les patients porteurs du génotype variant TF603 G/G ont un risque supérieur de développer un SDRA, OR = 2,1 [1,2–3,9] ($p = 0,01$). La connaissance du génotype permet d'obtenir un gain d'aire sous courbe significatif de 0,69 à 0,75 ; $p < 0,001$. Le NRI global est 0,39, IC 95 % : [0,23–0,55] ($p = 1,5 \times 10^{-6}$). Le NRI des patients avec SDRA est de 0,25, IC 95 % : [0,12–0,38] ($p = 1,9 \times 10^{-4}$) et le NRI des patients sans SDRA est de 0,14, IC 95 % : [0,05–0,22] ($p = 0,002$).

Conclusion : L'existence d'un SDRA aggrave le pronostic. Le polymorphisme TF603 G/G apparaît comme un facteur de risque. L'identification d'autres associations entre génotype et SDRA devrait améliorer la connaissance du risque et pourrait avoir un impact sur le développement de thérapeutiques guidées, éventuellement préventives, chez les patients à haut risque.

Références

- Gao L, Barnes KC (2009) Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 296(5):L713–L725
- Pencina MJ, D'Agostino RB Sr, D'Agostino RB Jr, Vasan RS (2008) Evaluating the added predictive ability of a new marker: from area under the ROC curve to reclassification and beyond. *Stat Med* 27(2):157–2; discussion 207–112

SP059

Impact de nouveaux biomarqueurs pour le diagnostic de sepsis devant une dyspnée aiguë

C. Ara Somohano¹, C. Schwebel¹, C. Bard², A. Vesin³, A. Bonadona¹, R. Hamidfar-Roy¹, P. Pavese⁴, J.P. Brion⁴, C. Minet¹, Y. Dubois¹, A. Tabah¹, F. Carpentier², J.F. Timsit¹

¹Service de réanimation médicale, CHU Albert-Michallon Grenoble, Grenoble, France

²Urgences médicales, CHU Albert-Michallon Grenoble, Grenoble, France

³Inserm U 823, institut Albert-Bonniot, université Joseph-Fourier, Grenoble, France

⁴Maladies infectieuses, CHU Albert-Michallon Grenoble, Grenoble, France

Introduction : Devant une dyspnée aiguë en urgence, le terrain poly-pathologique, la symptomatologie peu spécifique rendent le diagnostic étiologique souvent difficile. Plusieurs marqueurs biologiques étaient déjà en pratique courante la démarche diagnostique. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'apport de nouveaux biomarqueurs dans le diagnostic de sepsis devant une dyspnée aiguë grave en urgence.

Matériels et méthodes : Étude prospective monocentrique observationnelle d'une cohorte de patients admis aux urgences et en réanimation médicale dans un CHU pour dyspnée grave. Critères d'inclusion : SaO₂ inférieure ou égale à 92 % et/ou fréquence respiratoire supérieure ou égale 25 cycles/minute. Les syndromes coronariens aigus et les pneumothorax étaient exclus. À l'admission, recueil des données cliniques et paracliniques habituelles, du diagnostic initial, prélèvement pour le dosage des biomarqueurs étudiés : MR-pro-ANP, proadrénoméduline (MR-pro-ADM), proendothéline, copeptine (provasopressine). À l'issue du séjour, diagnostic final porté par un comité pluridisciplinaire après revue de l'ensemble des éléments disponibles, mais en aveugle des biomarqueurs étudiés. Les facteurs associés au sepsis sont identifiés en analyse univariée. L'apport diagnostique des marqueurs est testé par une analyse multivariée avec régression logistique, permettant la construction d'un modèle clinicobiologique prédictif de sepsis dans lequel chacun des marqueurs est forcé tour à tour seul puis en association. Des valeurs seuils de biomarqueurs basées sur les terciles de distribution sont identifiées. Valeur diagnostique mesurée par l'aire sous la courbe ROC (AUC ROC). Analyse stratifiée selon le service d'inclusion.

Résultats : Cohorte de 400 patients consécutifs, 384 inclus : 220 hommes (57,3 %), âge moyen de 72 ans, SaO₂ moyenne de 89,7 %, FR moyenne de 31 c/min, TAS moyenne de 128 mmHg. La mortalité à j28 est de 19,9 %. Le diagnostic final est le sepsis pour 141 patients (36,7 %). Les paramètres significativement associés au sepsis sont la température inférieure à 36,5 ou supérieure à 38 °C (OR : 3,33 [2,01 ; 5,52]), la présence d'un foyer auscultatoire (OR : 3,33 [1,87 ; 5,91]), de ronchi auscultatoires (OR : 2,11 [0,16 ; 0,55]), d'opacités radiologiques (OR : 2,476 [1,26 ; 4,84]), de leucocytes inférieure à 4 g/l ou supérieure à 12 g/l (OR : 1,75 [1,05 ; 2,9]), l'absence de tension artérielle systolique supérieure à 110 mmHg (OR : 0,55 [0,29 ; 1,05]), l'absence d'orthopnée (OR : 0,29 [0,16 ; 0,55]). Ils conduisent à un modèle global d'AUC à 0,825 (calibration

pHL Chi² 0,99). Les nouveaux biomarqueurs sont faiblement associés au sepsis AUC ROC (DS) : Pro-ET 0,605 (0,032), Pro-ADM 0,600 (0,032), Pro-ANP 0,554 (0,032), copeptine 0,591 (0,032), tandis que PCT et CRP sont fortement associés au sepsis : respectivement 0,772 (0,026) et 0,773 (0,026). En association seule au modèle global, au seuil des terciles, aucun des nouveaux marqueurs testés n'améliore la performance diagnostique, alors que PCT et CRP apportent de l'information diagnostique avec des AUC (*p*) à 0,861 (*p* < 0,001) et 0,852 (*p* < 0,001). L'analyse combinée de PCT et CRP améliore la performance diagnostique du modèle global AUC 0,873 (*p* < 0,001). Parmi les marqueurs testés, le Pro-ANP, combiné à PCT et CRP, augmente la performance diagnostique AUC 0,886 (*p* = 0,0049).

Conclusion : Dans une large population de patients porteurs d'une dyspnée aiguë sévère, pour le diagnostic de sepsis, aucun des nouveaux marqueurs étudiés (MR-Pro-ANP, proadrénoméduline, proendothéline, copeptine) utilisé seul n'apporte d'information diagnostique. En analyse combinée avec la PCT et la CRP, le Pro-ANP apporte une information significative. Une validation externe sur une population indépendante est nécessaire pour confirmer ces résultats.

SP060

Marqueurs du sepsis en milieu de réanimation : la procalcitonine dans la décompensation respiratoire au cours de la bronchopneumopathie chronique obstructive et de l'asthme aigu grave

H. Ezzouine, B. Charra, A. Benslama, S. Motaouakkil

Réanimation médicale, CHU Ibn-Rochd, Casablanca, Maroc

Introduction : La procalcitonine est un marqueur biologique de l'infection bactérienne. Elle a un apport indéniable diagnostique et de monitoring d'une antibiothérapie chez l'insuffisant respiratoire chronique obstructif (BPCO) et chez l'asthmatique en crise sévère. L'objectif de notre travail est d'évaluer l'apport de ce marqueur en milieu de réanimation dans la décompensation du BPCO et chez l'asthmatique.

Patients et méthodes : Une étude prospective a été menée au service de réanimation médicale du CHU Ibn-Rochd à Casablanca, étalée sur deux ans (janvier 2008 à janvier 2010). Elle a inclus tous les patients admis en réanimation pour une décompensation d'une bronchopneumopathie chronique obstructive ou pour un asthme aigu grave. Un taux de procalcitonine est demandé systématiquement à l'admission de ces patients. Si la procalcitonine (PCT) est inférieure à 0,5, aucune antibiothérapie n'est instaurée. Si la PCT est supérieure à 1, une antibiothérapie adaptée est décidée. La PCT est réalisée systématiquement à j5 d'antibiothérapie, si elle baisse, voire se négative, l'antibiothérapie est efficace.

Résultats : Notre étude a inclus 73 patients admis en réanimation médicale pendant la période d'étude, soit deux ans. La décompensation de BPCO a été le motif d'admission pour 32 patients, l'exacerbation aiguë d'un asthme (asthme aigu grave) pour 41 patients. La procalcitonine est réalisée systématiquement pour tous les patients. Elle a été négative dans 63 % des cas de décompensation de BPCO et 56 % des patients admis pour asthme aigu grave. L'antibiothérapie n'a pas été alors entamée. Si la procalcitonine est supérieure à 1, une antibiothérapie adaptée est instaurée. À j5, un contrôle de PCT est fait, elle a baissé, voire a été négative, dans 85 % des cas.

Conclusion : L'antibiothérapie abusive est un problème majeur dans la prise en charge thérapeutique de la décompensation de BPCO et de l'asthme aigu grave. La procalcitonine permet de guider et raisonner cette prescription, mais également de monitorer son efficacité.