

## Biomarqueurs et sepsis (2)

### Blood markers and sepsis (2)

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

#### SP198

##### Rôle d'endocan (ou *endothelial cell specific molecule 1*) dans l'évaluation de la sévérité du sepsis

E. Parmentier-Decrucq<sup>1</sup>, N. de Freitas Caires<sup>2</sup>, B. Grigoriu<sup>3</sup>, J. Pastré<sup>3</sup>, A. Palud<sup>1</sup>, M. Delehedde<sup>2</sup>, D. Mathieu<sup>1</sup>, A. Scherpereel<sup>4</sup>, P. Lassalle<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare,

CHRU de Lille, hôpital Calmette, Lille, France

<sup>2</sup>Lunginnov, institut Pasteur, Lille, France

<sup>3</sup>Unité Inserm U1019, institut Pasteur, Lille, France

<sup>4</sup>Service de pneumologie, CHRU de Lille, hôpital Calmette, Lille, France

**Introduction :** L'atteinte de l'endothélium vasculaire joue un rôle majeur dans la sévérité de l'agression septique. L'endocan ou *endothelial cell specific molecule 1* (ESM-1) est un protéoglycane de 50 kDa produit par les cellules endothéliales surtout au niveau des vaisseaux pulmonaires. L'endocan interfère dans la liaison entre ICAM-1 et les intégrines LFA-1, et prévient ainsi l'un des événements à l'origine de la réaction inflammatoire. Dans des études préliminaires, nous avons montré, dans un modèle expérimental de choc endotoxinique chez le rat, que l'augmentation du taux sanguin d'endocan est associée à une diminution de l'adhésion leucocytaire aux cellules endothéliales et, chez l'homme, que le taux sanguin d'endocan/ESM-1 est associé à la sévérité du sepsis et à son évolution.

**Matériels et méthodes :** Dans une étude clinique prospective observationnelle enrôlant des patients atteints de sepsis de toute sévérité, nous avons mesuré simultanément les taux sanguins d'endocan/ESM-1 et ceux d'autres marqueurs (comme la procalcitonine, la CRP ou des interleukines) et les avons comparés avec la survie des patients à j10 et avec des scores de gravité (index de gravité simplifié II) à j2 et j7. Les patients de réanimation ont été suivis pendant 28 jours. La cinétique sanguine d'endocan et des autres marqueurs biologiques à j0, j2 et j7 ont été réalisés par méthode Elisa (EndoMark H1, Lunginnov).

**Résultats :** Nos résultats préliminaires concernent 39 patients. Les taux sanguins d'endocan/ESM-1 sont augmentés à l'admission chez les patients présentant un sepsis plus sévère (sepsis sévère et choc septique). Chez les patients décédés dans les dix premiers jours ( $n = 12$ ), le taux sanguin d'endocan/ESM-1 ne diminue pas à j2 et à j7. À l'inverse, le taux d'endocan chute dès j2 chez les patients qui survivent à j10 ( $n = 27$ ). Parmi les marqueurs évalués dans cette étude, seule l'interleukine 10 (IL-10) présente les mêmes variations qu'endocan. Ces résultats suggèrent qu'endocan et IL-10 ont des valeurs prédictives fortes dans le suivi des patients.

**Conclusion :** Endocan/ESM-1 pourrait être un biomarqueur particulièrement intéressant dans l'évaluation de la sévérité initiale d'un sepsis du fait de son rôle dans les événements inflammatoires et la dysfonction endothéliale. Si cette étude préliminaire était confirmée sur un échantillon plus important, l'étape suivante serait d'évaluer son rôle pour sélectionner les stratégies thérapeutiques les plus appropriées.

#### SP199

##### Intérêt diagnostique de la cytométrie en flux à la phase aiguë du sepsis : résultats préliminaires

R. Bellier<sup>1</sup>, E. Guérin<sup>2</sup>, M. Orabona<sup>1</sup>, A. Dugard<sup>1</sup>, C. Vallejo<sup>3</sup>,

O. Barraud<sup>4</sup>, E. Lecomte<sup>2</sup>, B. Giraudeau<sup>5</sup>, J. Feuillard<sup>2</sup>, B. François<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation polyvalente/CIC 0801, CHU Dupuytren, Limoges, France

<sup>2</sup>Laboratoire d'hématologie, UMR CNRS 6101, CHU Dupuytren, Limoges, France

<sup>3</sup>Urgences, CHU Dupuytren, Limoges, France

<sup>4</sup>Laboratoire de microbiologie /CIC 0801, CHU Dupuytren, Limoges, France

<sup>5</sup>Biostatistiques/CIC 0202, CHU, Tours, France

**Introduction :** Le sepsis est la deuxième cause de décès en réanimation. Pourtant, son diagnostic tant au plan clinique que biologique repose sur des critères peu sensibles et spécifiques. Par exemple, au plan hématologique les globules blancs sont pris dans leur globalité avec uniquement quelques sous-populations mais sans informations sur leur état. Le but de cette étude prospective est d'évaluer l'intérêt diagnostique de la cytométrie en flux qui permet une analyse de nombreuses sous-populations leucocytaires sanguines, chez les patients à la phase aiguë du sepsis.

**Patients et méthodes :** Pendant quatre mois, tous les patients admis au CHU de Limoges pour un sepsis évoluant depuis moins de 24 heures et quel qu'en soit le niveau de gravité étaient éligibles. Les critères d'exclusion étaient la grossesse, un âge inférieur à 18 ans, les cancers solides ou liquides et un traitement immunosuppresseur. Pour chaque patient ont été colligés l'origine du processus infectieux, le germe en cause, le score SOFA et le dosage de procalcitonine. Au plan hématologique, une NFS conventionnelle était réalisée à l'inclusion ainsi qu'une étude de 30 sous-populations leucocytaires par cytométrie en flux. Les normales pour ces sous-populations étaient déterminées durant la même période à partir de témoins sains. Selon les définitions de la conférence de consensus, les patients ont été répartis en trois groupes de gravité (SRIS, sepsis sévère et choc septique) après analyse par deux experts indépendants. Les résultats de la cytométrie en flux ont été comparés par rapport aux témoins et en fonction du groupe de gravité.

**Résultats :** Sur la période, 50 patients consécutifs et 25 témoins sains ont été inclus (Tableau 1).

**Discussion :** Les sous-populations leucocytaires sont significativement différentes entre les patients et les témoins ( $p < 0,01$ ). Par exemple, les granuleux des patients septiques expriment le CD64 à la différence des témoins ( $p < 0,001$ ). Les variations de certaines sous-populations leucocytaires comme les immatures granuleux semblent influencées par le stade de gravité du sepsis ( $p < 0,001$ ).

Tableau 1				
	Témoins <i>n</i> = 25	SRIS <i>n</i> = 24	Sepsis sévère <i>n</i> = 21	Choc septique <i>n</i> = 5
Âge	–	60 ± 21	58 ± 18	52 ± 23
Sofa j1	–	2	4	8
PCT (ng/mL)	–	1,60	11,15	59
Décès	–	0	9,6 %	20 %
Monocytes CD16+	0,013 ± 0,010	0,09 ± 0,07	0,09 ± 0,09	0,08 ± 0,08
Immatures granuleux*	0,005 ± 0,009	0,27 ± 0,41	1,39 ± 1,62	2,92 ± 2,14
Immatures granuleux CD64+	0,0008 ± 0,003	3,63 ± 5,42	6,07 ± 7,56	6,64 ± 4,96
Lymphocytes T CD4+	0,51 ± 0,34	0,32 ± 0,39	0,31 ± 0,31	0,34 ± 0,13
Dendritiques plasmacytoïdes	0,004 ± 0,002	0,001 ± 0,002	0,001 ± 0,002	0,0004 ± 0,0007
Dendritiques myéloïdes	0,0005 ± 0,001	0,003 ± 0,004	0,0005 ± 0,0009	0,0008 ± 0,0006

Résultats exprimés en giga par litre ; \**p* < 0,001.

**Conclusion :** La caractérisation de marqueurs immunohématologiques par cytométrie en flux paraît prometteuse dans l'appréciation initiale du patient septique.

## SP200

### À la recherche de marqueurs de gravité au cours du premier événement hypotensif d'une population de patients septiques

L. Mayaud<sup>1</sup>, L. Anthony-Celli<sup>2</sup>, J. Aboab<sup>3</sup>, R. Kothari<sup>4</sup>, D. Annane<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Institute of Biomedical Engineering/Service de réanimation médicale adulte, University Of Oxford, Oxford, Grande-Bretagne  
<sup>2</sup>Intensive Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, Cambridge, États-Unis d'Amérique, <sup>3</sup>Service de réanimation médicale, CHU Raymond-Poincaré, Garches, France  
<sup>4</sup>Laboratory Of Computational Physiology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, États-Unis d'Amérique

**Rationnel :** Au cours du choc septique, de nombreux outils permettent d'identifier les patients les plus sévères. Cependant, ils ne permettent pas d'identifier un patient particulier à risque de décès, ni une situation particulière nécessitant un traitement immédiat. L'objectif de cette étude est la recherche de facteurs plus pertinents qui permettraient de prédire les événements les plus graves ainsi les patients les plus à risques.

**Matériels et méthodes :** La base de données Mimic II, entretenue par le Laboratory of Computational Physiology (Harvard-MIT), regroupe les données de plus de 33 000 patients de réanimation enregistrés depuis 2001. Nous nous sommes intéressés au premier événement hypotensif de patients dont la codification administrative correspondait au choc septique (ICD-9 code = 785,52). L'événement hypotensif a été défini par une fenêtre de 30 minutes où 90 % de la MAP est inférieure à 60 mmHg. Les données du patient à la date d'admission, les variables hémodynamiques et résultats de prélèvements avant, pendant et après l'événement ainsi que les traitements reçus et enfin les marqueurs de gravité (durée de séjour et mortalité) ont été extraits de la base. Une analyse univariée des variables et de leur différence (après — vant l'événement hypotensif, soit 76 variables) a été réalisée à l'aide d'un student *t*-test à deux échantillons lorsque le test de normalité Jarque-Bera l'autorisait ; à l'aide d'un test de distribution non paramétrique Kolmogorov-Smirnov sinon.

**Résultats :** Parmi les 1 500 patients choc septique de la base de données, 540 premiers événements hypotensifs avec les variables requises

ont été conservés. L'analyse univariée propose 36 variables dont les distributions sont significativement différentes chez les populations survivantes et non-survivantes.

**Conclusion :** L'analyse univariée révèle que la durée de l'événement hypotensif (6,3 heures chez les non-survivants contre 4,6 heures avec *p* = 0,00003) est plus prédictive de la mortalité que les variables observées en pratique clinique, et ce, à traitements (remplissage et vasopresseurs) équivalents. Ce résultat laisse présager la présence d'une capacité de réaction des patients à l'insulte ou « réserve physiologique », pas nécessairement composante des variables d'observation traditionnelle.

## Référence

1. Clifford GD, Scott DJ, Villarreal M (2009) User guide and documentation for the MIMIC II Database. Version 2, Release 1

## SP201

### La mesure de la microalbuminurie à la phase initiale du sepsis permet-elle de prédire la survenue ultérieure d'un SDRA

S. Ena<sup>1</sup>, C. Mignot<sup>2</sup>, F. Bourlioux<sup>3</sup>, A. Hamdi<sup>1</sup>, N. Timezguid<sup>1</sup>, I. Mezhari<sup>1</sup>, M. Cioldi<sup>1</sup>, R. Chelha<sup>1</sup>, E. Obadia<sup>1</sup>, J.-L. Pallot<sup>1</sup>, V. Das<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Service de réanimation polyvalente, CHI André-Grégoire, Montreuil, France  
<sup>2</sup>Department of Biostatistics and Medical Data Processing, Inserm U717, CHU Saint-Louis, Paris, France  
<sup>3</sup>Laboratoire de biologie, CHI André-Grégoire, Montreuil, France

**Introduction :** Les facteurs de risque de survenue d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA) au cours du sepsis sont mal connus. Connaître ces facteurs de risque pourrait permettre de limiter le remplissage vasculaire des patients les plus à risque de SDRA. La microalbuminurie, reflet des troubles de la perméabilité capillaire glomérulaire et peut-être systémique, prédit la survenue d'un SDRA chez le polytraumatisé. En revanche, dans un contexte non chirurgical, les études testant la corrélation entre microalbuminurie et survenue du SDRA ont montré des résultats discordants. Le but de notre étude était de tester si la mesure précoce de la microalbuminurie pouvait permettre de prédire la survenue ultérieure d'un SDRA chez des patients admis pour sepsis sévère ou choc septique non chirurgical.

**Patients et méthodes :** Étude prospective observationnelle monocentrique dans le service de réanimation polyvalente d'un centre hospitalier général. Inclusion des patients admis pour sepsis sévère ou choc

septique de juillet 2009 à août 2010. *Critères d'exclusion* : sepsis nécessitant une intervention chirurgicale, diabète insulino-réquant ou néphropathie glomérulaire chronique connue, hémodialyse chronique. *Données recueillies* : rapport microalbuminurie/créatininurie (A/C) à H0, H8, H24 et H48, présence ou non d'un SDRA à H48 et H72. Comparaison des patients avec et sans SDRA quant aux valeurs de A/C ou de la cinétique de variation de A/C entre H0 et H8 (DeltaA/C-H0H8) et entre H0 et H24 (DeltaA/C-H0H24) (tests non paramétriques). La valeur normale de A/C est inférieure à 2 mg/mmol. Les données sont présentées en médiane (IQR : 25–75 %) ou en pourcentage.

**Résultats** : Nous avons inclus 35 patients (20 hommes et 15 femmes, âge : 71 [52–79] ans). L'IGS II était de 50 (36–67) et le SOFA à j1 de 8 (1–19). L'infection était d'origine pulmonaire dans 60 % des cas. Le recours aux vasopresseurs et à la ventilation mécanique a été nécessaire dans respectivement 83 et 71 % des cas. La mortalité en réanimation et à l'hôpital a été respectivement de 30 et 38 %. L'A/C à H0, H8 et H24 était de 15 (7–38), 15 (6–22) et 10 (6–19) mg/mmol. Un SDRA était présent à H48 ou H72 dans 24 % des cas. Les patients avec et sans SDRA n'étaient pas statistiquement différents pour l'A/C à H0 (respectivement 10 [4–21] vs 18 [8–36] mg/mmol,  $p = 0,39$ ), H8 (10 [6–28] vs 15 [6–21] mg/mmol,  $p = 0,92$ ) ou H24 (13 [7–24] vs 9 [6–18] mg/mmol,  $p = 0,51$ ), ni pour le DeltaA/C-H0H8 (0 [–10 à +2] vs –4 [–19 à +1] mg/mmol,  $p = 0,39$ ), mais tendaient à différer sur le DeltaA/C-H0H24 (+3 (+2 à +6) vs –11 (–24 à +1) mg/mmol,  $p = 0,07$ ).

**Conclusion** : Dans un contexte de sepsis non chirurgical, la microalbuminurie est fréquemment élevée initialement. Les valeurs absolues de microalbuminurie dans les 24 premières heures ne sont pas corrélées à la survenue ultérieure du SDRA. L'augmentation de la microalbuminurie sur les 24 premières heures pourrait être corrélée à la survenue du SDRA. Ces résultats doivent être confirmés sur un plus grand nombre de patients.

#### Références

1. Abid O, Sun Q, Sugimoto K, et al (2001) Predictive value of microalbuminuria in medical ICU patients: results of a pilot study. *Chest* 120:1984–8
2. Molnár Z, Szakmány T, Heigl P (2003) Microalbuminuria does not reflect increased systemic capillary permeability in septic shock. *Intensive Care Med* 29:391–5

## SP202

### Variation de l'expression du CD64 à la surface des polynucléaires neutrophiles (PNN) en fonction du pathogène et du site chez des patients infectés de réanimation

E. Sauvadet<sup>1</sup>, A. Gros<sup>1</sup>, M. Roussel<sup>2</sup>, A. Gacouin<sup>1</sup>, S. Marque<sup>1</sup>, C. Camus<sup>1</sup>, L. Chimot<sup>1</sup>, S. Lavoue<sup>1</sup>, Y. Le Tulzo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale et maladies infectieuses, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes, France

<sup>2</sup>Service d'hématologie cellulaire, CHU de Rennes, hôpital Pontchaillou, Rennes, France

**Introduction** : Le diagnostic précoce d'infection est crucial pour les patients de réanimation, et la connaissance rapide du pathogène responsable permet d'adapter le traitement. Le CD64 est le récepteur de haute affinité aux immunoglobulines monomériques (IgG). Son expression à la surface des PNN, faible à l'état basal, augmente en cas d'infection, et permet l'opsonisation, la phagocytose et la cytotoxicité. Le but de cette étude est de décrire l'intensité de l'expression du CD64 (CD64 index) en fonction de la nature du pathogène responsable, et en fonction du site.

**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). Les patients infectés étaient inclus dans l'étude. Les patients étaient classés en fonction de l'agent causal (Gram positif, Gram négatif, virus, parasite, champignon) et en fonction du site infecté (bactériémie, poumon, urines, abdominal, méninges, tissus mous). Les échecs de dosage du CD64 index, les infections non documentées et les infections documentées à plusieurs pathogènes étaient exclues.

**Résultats** : Sur six mois, 383 patients étaient éligibles et 188 (49 %) ont été exclus. Les 163 patients inclus étaient majoritairement des hommes (63 %). À l'admission, ils présentaient un score SOFA de 7 [4–10] et étaient soit en choc septique ( $n = 56$  ; 35 %), soit en sepsis sévère ( $n = 38$  ; 23 %), soit en sepsis ( $n = 69$  ; 42 %). La mortalité s'élevait à 21 % ( $n = 35$ ). Le pathogène responsable de l'infection était une bactérie dans 87 % des cas ( $n = 142$ ), soit Gram négatif ( $n = 49$  ; 35 %), soit Gram positif ( $n = 91$  ; 64 %), soit intracellulaires ( $n = 2$  ; 1 %). Les autres infections étaient virales ( $n = 10$  ; 6 % dont sept gripes H1N1), fongiques ( $n = 5$  ; 3 %) et parasitaires ( $n = 6$  ; 4 % dont cinq accès palustres). Cinquante-huit patients (36 %) présentaient une bactériémie. Les autres infections sans bactériémie étaient majoritairement d'origine pulmonaire ( $n = 69$  ; 42 %), méningée ( $n = 13$  ; 8 %), urinaire ( $n = 11$  ; 7 %), abdominale ( $n = 5$  ; 3 %), ou cutanée ( $n = 5$  ; 3 %). Un patient présentait une médiastinite et un autre une ostéite. Le CD64 index ne variait pas en fonction du pathogène incriminé : 2,86 [1,46–4,62], 1,82 [1,29–5,02], 1,38 [0,94–2,56] et 4,47 [2,96–7,50] respectivement pour les bactéries, les virus, les champignons et les parasites ( $p = 0,20$ ). Il n'était pas non plus différent entre infections bactériennes à Gram positif et à Gram négatif (2,83 [1,46–4,29] vs 3,21 [1,58–4,94],  $p = 0,70$ ). En revanche, il était significativement plus élevé dans les infections avec bactériémie (4,96  $\pm$  3,73) que dans les pneumopathies (2,56  $\pm$  1,86) et les cellulites isolées (2,47  $\pm$  1,46) [ $p < 0,05$ ].

**Conclusion** : Dans cette étude, le CD64 index ne varierait pas en fonction du pathogène responsable. En revanche, un CD64 index élevé à l'admission en réanimation pourrait suggérer une bactériémie liée à l'infection.

## SP203

### La mesure de la production de radicaux oxygénés dans le LCR est-elle un critère diagnostique rapide des méningites nosocomiales ?

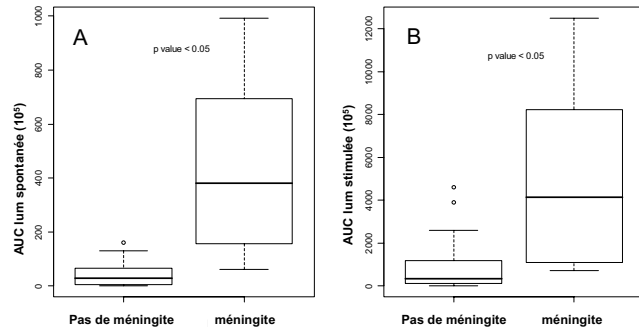
A.-C. Lukaszewicz, G. Gontier, V. Faivre, I. Ouanounou, D. Payen  
Département d'anesthésie réanimation Smur,  
université Paris-VII Diderot, hôpital Lariboisière, Paris, France

**Introduction** : Le diagnostic de méningite nosocomiale à partir des critères classiques d'inflammation dans le liquide céphalorachidien (LCR) est difficile du fait de la présence de sang dans un contexte post-traumatique ou postopératoire. Le plus souvent, une antibiothérapie à large spectre est administrée au moins 48 heures en attendant la preuve microbiologique. Ce travail propose la mesure de la production de radicaux oxygénés (Ros) par les phagocytes dans le LCR comme reflet de l'activation des cellules et critère diagnostique d'infection méningée.

**Patients et méthodes** : Le LCR était obtenu chez des patients présentant une suspicion de méningite (fièvre > 38°2) dans un contexte post-traumatique ou postopératoire. La méthode diagnostique de référence était l'examen microbiologique du LCR avec culture. Analyse de la production de Ros par luminométrie (luminescence cumulée,

AUClum après incubation avec du luminol (condition spontanée) et après stimulation par le phorbol 12-myristate 13-acétate (PMA) [condition stimulée]. Analyse cas-témoin en prenant comme critères d'appariement : la pathologie initiale, le drainage ventriculaire, le délai du prélèvement par rapport au début de la pathologie.

**Résultats :** Huit patients avec un examen bactériologique positif du LCR (Men [+]) ont été comparés à 16 patients avec un LCR négatif (Men [-]) (Fig. 1). La sensibilité et la spécificité du test étaient respectivement 100 et 75 % en condition spontanée (AUC de courbe ROC : 0,95) et 88 et 63 % en condition stimulée (AUC de courbe ROC : 0,85).



**Fig. 1** Comparaison de la luminescence en condition spontanée (A) et stimulée par le PMA (B).

**Conclusion :** Dans ce contexte nosocomial, le diagnostic positif en microbiologie de méningite semble associé à une production de Ros élevée dans le LCR. Ce test permettrait un diagnostic rapide (quelques minutes), adapté à la pratique clinique, et doit être validé par une étude sur une large population de patients.

#### Référence

- Zarrouk V, Vassor I, Bert F, et al (2007) Evaluation of the management of postoperative aseptic meningitis. *Clin Infect Dis* 44:1555–9

#### SP204

### Le récepteur B1 de la bradykinine : cible thérapeutique potentielle de l'hyperperméabilité vasculaire du sepsis

S Ruiz<sup>1</sup>, M Buléon<sup>2</sup>, A Jaafar<sup>3</sup>, V Minville<sup>1</sup>, O Fourcade<sup>4</sup>, JM Conil<sup>1</sup>, I Tack<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pôle anesthésie réanimation, CHU de Toulouse, hôpital Rangueil, Toulouse, France

<sup>2</sup>Laboratoire de physiologie, université Toulouse-III Paul Sabatier, faculté de médecine Toulouse-Rangueil, Toulouse, France

<sup>3</sup>Service des explorations fonctionnelles physiologiques, CHU de Toulouse, hôpital Rangueil, Toulouse, France

<sup>4</sup>Pôle anesthésie-réanimation, CHU de Toulouse, hôpital Purpan, Toulouse, France

**Introduction :** Les kinines font partie des médiateurs précoces du sepsis et paraissent contribuer à l'hyperperméabilité vasculaire du syndrome de réponse inflammatoire systémique. Elles agissent via deux récepteurs : RB2, constitutif et acteur de la phase aiguë de l'inflammation, et RB1, inductible, acteur plus tardif et dont l'action est moins connue. Notre objectif était de déterminer l'implication du RB1 dans l'hyperperméabilité vasculaire au-delà des 24 premières heures du sepsis.

**Matériels et méthodes :** Un sepsis a été induit par ponction ligature cœcale (CLP) chez des souris C57BL/6J : sauvages non traitées (WT) ou recevant du R-954 (WT R-954), un antagoniste spécifique de RB1, et souris invalidées pour le RB1 (KOB1). La perméabilité vasculaire à l'albumine (extravasation du bleu Evans dans foie, grêle, cœur et rein) et la pression artérielle moyenne sanglante (PAM) ont été mesurées après 30 heures d'évolution du sepsis. La survie spontanée à 96 heures a également été déterminée.

**Résultats :** Chez les WT, l'extravasation du bleu Evans est diminuée dans le cœur et le rein après CLP, alors qu'elle reste identique à celle des WT dans le groupe WT R-954 CLP. Les KOB1 témoins présentent spontanément une perméabilité moindre que les groupes WT, le sepsis induisant une extravasation d'albumine identique à celle des WT témoins. Trente heures après la CLP, la PAM diminue significativement dans tous les groupes mais de façon moins marquée chez les KOB1 CLP et les WT R-954 CLP que chez les WT CLP (PAM à 30 heures post-CLP [mmHg]) : WT CLP : 49,5 ± 4,9 ; WT CLP R-954 : 66,9 ± 5,3 ; KOB1 CLP : 63 ± 3,3 ;  $p < 0,05$  ; KOB1 CLP et WT CLP R-954 vs WT CLP). Après 96 heures, le taux de survie des souris septiques KOB1 et WT R-954 est significativement supérieur à celui des WT CLP.

**Discussion :** Chez les souris WT, l'effet du sepsis sur la perméabilité capillaire diffère selon les organes étudiés. Ces résultats doivent être interprétés en tenant compte de la loi de Starling :  $J_v = K_f [(P_c - P_i) - (J_c - J_i)]$  ( $J_v$  : taux de filtration d'un fluide,  $K_f$  : coefficient de filtration,  $P_c$  : pression hydrostatique capillaire,  $P_i$  : pression hydrostatique interstitielle,  $J_c$  : pression oncotique capillaire,  $J_i$  : pression oncotique interstitielle). Ainsi, les souris WT CLP présentent une PAM de 50 mmHg, ce qui diminue  $P_c$ . Pour les organes autorégulés (cœur, rein), la diminution de  $P_c$  et de  $J_v$  est marquée, car le régime de pression est inférieur au seuil d'autorégulation. Pour les autres organes, l'effet de l'augmentation du  $K_f$  sur la perméabilité capillaire l'emporte sur celui de la diminution de  $P_c$ . L'inactivation de RB1 induit des différences de profil hémodynamique et de  $K_f$ . Les souris KOB1 CLP et WT CLP R-954 présentent des PAM plus élevées que les souris WT CLP : le R-954 est associé à une augmentation de l'extravasation de l'albumine, car il restaure la  $P_c$ . Pour le groupe KOB1 CLP, la PAM étant peu diminuée par rapport aux KOB1 témoins, l'extravasation d'albumine augmente sous l'action prépondérante de la variation de  $K_f$ . Au niveau capillaire, la mise en jeu du RB1 déstabilise les jonctions interendothéliales par un mécanisme NO dépendant (résultats non montrés). Ces phénomènes pourraient expliquer la meilleure survie des souris dont le RB1 est invalidé ou bloqué.

**Conclusion :** L'inactivation du RB1 au cours du sepsis augmente la survie en modulant la perméabilité vasculaire et l'hémodynamique systémique. De fait, le blocage du RB1 représente une cible pharmacologique prometteuse lors de la prise en charge du sepsis prolongé.

#### Références

- Leeb-Lundberg LM, Marceau F, Müller-Esterl W, et al (2005) International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev* 57:27–77
- Michel CC, Curry FE (1999) Microvascular permeability. *Physiol Rev* 79(3):703–61