

Les marqueurs du sepsis

Sepsis markers

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

SP015

Impact d'une stratégie antibiotique basée sur la procalcitonine sur le pronostic des patients en réanimation

A. Toitot, P. Bhoowabul, P. Midez, R. Aptel, D. Perez
Réanimation polyvalente, CH de Dole, Dole, France

Introduction : Actuellement, la durée d'une antibiothérapie est basée sur des preuves d'Evidence Based Medicine de grade E. Les raisons de s'intéresser à la durée de cette thérapeutique sont nombreuses, la première étant que cette durée a une influence sur l'émergence des résistances bactériennes. La procalcitonine est reconnue pour être un marqueur spécifique du sepsis. Différents travaux ont prouvé que ce biomarqueur permettait de réduire considérablement l'utilisation d'antibiotiques. L'objectif de cette étude est d'observer si la procalcitonine peut être un outil utile aux réanimateurs dans leurs pratiques quotidiennes dans la stratégie antibiotique.

Matériels et méthodes : Étaient inclus tous les patients hospitalisés en réanimation sur une période de 2 ans et étaient exclus les mineurs, les femmes enceintes et une durée de séjour inférieure à 3 jours. 251 ont bénéficié d'une antibiothérapie lors de leur séjour en réanimation et ont été divisés en deux groupes en fonction de la période d'inclusion. Le premier, dit « témoin » ($n = 116$), suivait une stratégie antibiotique selon les recommandations internationales. Le second, dit « procalcitonine » ($n = 135$), était imposé d'un protocole demandant l'arrêt de ce traitement lorsque le pic sérique de concentration maximale de procalcitonine avait été réduit de plus de 80 %. La mise en route de l'antibiothérapie suivait un protocole identique dans les 2 groupes, basé sur des signes cliniques et paracliniques.

Résultats : Dans la population générale, la durée de l'antibiothérapie est réduite chez les patients du groupe « procalcitonine » de 62 % (soit un total de 5 jours) par rapport au groupe « témoin », pour une même mortalité (respectivement, 46 versus 54 %). Cette réduction est observée dans tous les sous groupes de pathologies et notamment les plus graves comme les chocs septiques (45 %, 5 jours), les pneumopathies acquises sous ventilations mécaniques (59 %, 10 jours) ou les bactériémies (42 %, 5 jours). Il en est de même chez les patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive, population nécessitant de fréquents traitements antibiotiques (50 %, 5 jours). On constate également une réduction des récurrences et des rechutes infectieuses à l'aide d'un tel protocole (41 versus 59 %) ainsi qu'une baisse de la mortalité pour les patients souffrant de pathologies graves comme le sepsis sévère et/ou le choc septique (21 versus 38 %) et les infections nosocomiales (45 versus 55 %) en réanimation. Notre travail retrouve qu'une antibiothérapie courte (définie comme strictement inférieure à 9 jours) diminue

le risque d'apparition de récurrences ou de rechutes d'une infection (19 versus 50 %) malgré que l'arrêt trop précoce de cette thérapeutique en augmente le risque. Ainsi, la durée de l'antibiothérapie optimisée par la procalcitonine permettrait d'éviter le risque de récurrences ou de rechutes infectieuses induit par un traitement trop court. L'antibiothérapie inférieure ou égale à 8 jours augmente également la survie en réanimation (17 versus 37 %). Nous n'avons pas réalisé de véritable analyse économique lors de notre étude. Néanmoins, il apparaît que la mise en place d'une telle stratégie antibiotique n'aggraverait pas le budget des services de réanimation en réduisant les dépenses journalières d'antibiotiques de 111 à 70 euros, tout en augmentant celles consacrées aux dosages de la procalcitonine (15 euros le dosage).

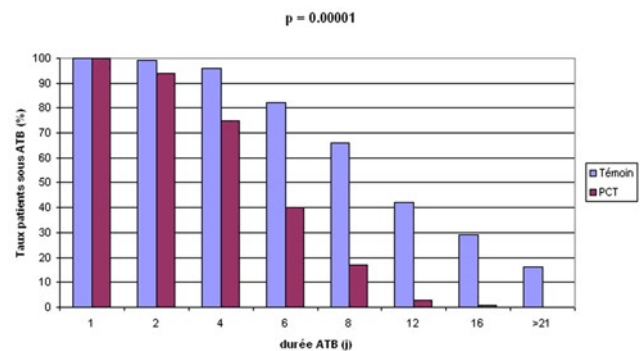


Fig. 1. Taux de patient sous ATB en fonction de la durée du traitement

Conclusion : Cette étude montre que l'utilisation de la procalcitonine pour guider une stratégie antibiotique est bénéfique pour les patients de réanimation, en limitant d'une part la durée de l'antibiothérapie et le risque de récurrences ou de rechutes infectieuses, sans modifier la mortalité d'autre part, y compris chez les patients les plus graves. Il est également légitime de penser qu'une telle prise en charge réduise la pression antibiotique ainsi que l'émergence de souches bactériennes multi-résistantes.

Bibliographie

1. Christ-Crain M, Stolz D, Bingisser R, et al (2006) Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 174:84–93
2. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375:463–74

SP016

Apport des biomarqueurs de l'inflammation dans le diagnostic et le suivi des infections chez les brûlés

A. Mokline¹, L. Gharsallah¹, I. Rahmeni¹, K. Jerbi², B. Gasri¹, H. Oueslati¹, I. Eljemi¹, A. Ghanem², A.A. Messadi¹

¹Service de réanimation des brûlés, centre de traumatologie et des grands brûlés, Tunis, Tunisie

²Laboratoire de biologie clinique, centre de traumatologie et des grands brûlés, Tunis, Tunisie

Introduction : L'infection chez les brûlés est relativement fréquente et grevée d'une mortalité encore élevée. Le recours à des marqueurs biologiques, à visée diagnostique et/ou pronostique, peut être utile pour l'identification de ces états infectieux. Plusieurs molécules sont disponibles en tant que marqueur de sepsis. Parmi ces marqueurs, peu sont utilisables en routine ou ont été validés. La procalcitonine (PCT) semble actuellement la plus prometteuse. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'intérêt de la procalcitonine et de la CRP dans le diagnostic et le suivi des infections chez les brûlés en réanimation.

Patients et méthodes : Étude prospective menée au service de réanimation des brûlés entre le 1^{er} avril et le 31 décembre 2008, incluant les patients non septiques à l'admission et hospitalisés pour une durée supérieure à 48 heures. Le dosage de la procalcitonine et de la CRP a été pratiqué à l'admission puis un jour sur deux en cas de sepsis jusqu'à sa résolution.

Résultats : Durant la période d'étude 121 brûlés ont été hospitalisés. L'âge moyen des patients était de 36 ± 17 ans avec un sex-ratio de 1,75. L'infection survenait en moyenne au 4^e jour d'hospitalisation, compliquant l'évolution de 63 % des patients. Deux groupes de malades ont été individualisés : G1 : septiques ($n = 44$) ; G2 : non septiques ($n = 77$). Le taux moyen de la PCT à l'admission chez tous les brûlés était de 0,47 ng/ml, celui de la CRP était de 52 ± 53 mg/l. Au jour de diagnostic du sepsis, la PCT chez les septiques était significativement plus importante par rapport aux non septiques ($5,44 \pm 6,23$ ng/ml vs $0,41 \pm 0,64$ ng/ml, $p = 0,001$). Quand à la CRP, elle était plus élevée dans le groupe des septiques sans qu'elle soit pour autant statistiquement significative ($78,62 \pm 59$ mg/l vs $135,7 \pm 67$ mg/l, $p = 0,71$). L'analyse du pouvoir discriminant de la PCT et de la CRP comme marqueurs prédictifs du sepsis, par la mesure de l'aire sous la courbe ROC, a trouvé que la PCT a un pouvoir prédictif de sepsis le plus important avec une sensibilité et une spécificité respectives de 89 et 85 % (Tableau 1).

| Paramètre | PCT | CRP |
|-------------------------|------------|------------|
| Aire sous la courbe ROC | 0,929 | 0,669 |
| Sensibilité (%) | 89 | 75 |
| Spécificité (%) | 85 | 50 |
| Valeur seuil | 0,69 ng/ml | 99,95 mg/l |

Le taux moyen de la PCT a nettement diminué chez les malades septiques survivants, alors qu'il a nettement augmenté dans le groupe de malades décédés. Une baisse du taux de la PCT de 27 % entre le jour du diagnostic du sepsis et j3 de traitement serait un test prédictif de l'évolution favorable présentant d'excellentes valeurs opérationnelles avec un risque relatif estimé à 5,78. Contrairement à la CRP, il n'y a pas de diminution du taux moyen de la CRP chez les malades septiques survivants entre le jour du diagnostic du sepsis ($94,67 \pm 64$ mg/l) et j3 de traitement ($117,3 \pm 60$ mg/l).

Conclusion : La procalcitonine, sans être le bio-marqueur idéal, est plus pertinente par rapport à la CRP en matière de diagnostic, de suivi des infections bactériennes et de leur pronostic chez les malades brûlés.

SP017

Effets de l'Alpha 1-antitrypsine au cours de l'agression pulmonaire aiguë induite par *P. aeruginosa*

G. Schurtz¹, J.B. Mear², E. Faure³, B. Guery³, M. Jourdain⁴, F. Pattou⁵, L. Robriquet⁴

¹Service de cardiologie, CHRU de Lille, hôpital cardiologique, Lille, France

²U1019, faculté de médecine de Lille, Lille, France

³Maladies infectieuses, CHRU de Lille, Lille, France

⁴Service de réanimation polyvalente, CHRU de Lille, hôpital Roger-Salengro, Lille, France

⁵Chirurgie générale endocrinienne, CHRU de Lille, Lille, France

Introduction : L'alpha 1-antitrypsine (AAT) est l'anti-protéase la plus abondante *in vivo*. Sa principale fonction est d'inhiber l'élastase des polynucléaires neutrophiles. Elle possède également de nombreuses autres propriétés notamment anti-inflammatoires. Le but de cette étude était d'évaluer, sur un modèle murin, les effets de l'administration de l'AAT sur les lésions pulmonaires au cours de la pneumonie aiguë à *Pseudomonas aeruginosa*. Dix souris C57BL/6 étaient utilisées dans chacun des deux groupes infectés et six dans les groupes contrôles. Deux injections d'AAT (2 mg/souris, soit 80 mg/kg) par voie intrapéritonéale étaient réalisées à j-1 et j0 de l'instillation intra-trachéale de *Pseudomonas aeruginosa* (5.10^7 CFU/souris). Les analyses étaient réalisées à 4 heures de l'infection. Le même protocole était utilisé avec des formes d'AAT dépourvues d'activité anti-protéasique ($n = 4$ et 5 respectivement), à des doses identiques. Les variables quantitatives étaient analysées grâce à une analyse de variance à un facteur (One Way Anova), et un test *post-hoc* de Mann et Whitney. Un p inférieur à 0,05 était considéré comme significatif. Les résultats étaient exprimés en moyenne \pm écart-type.

Résultats : Lors de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa*, l'AAT diminuait de façon significative la perte de poids ($2,4 \pm 0,6$ % vs $4,3 \pm 0,7$ %, $p = 0,04$), le trouble de la perméabilité alvéolo-capillaire ($1,6 \pm 0,37$ % vs $2,8 \pm 0,7$ %, $p = 0,01$), l'eau extra vasculaire pulmonaire ($59,2 \pm 1,7$ vs $65,6 \pm 2$, $p = 0,01$) et la charge bactérienne ($2,22 \times 10^6 \pm 6,5 \times 10^5$ vs $6,58 \times 10^6 \pm 1,33 \times 10^6$, $p = 0,01$). Les effets étaient abolis lors de l'utilisation de formes oxydées ou polymérisées d'AAT. Il n'y avait pas de différence significative dans l'analyse cellulaire des lavages broncho-alvéolaires. La clairance liquidienne alvéolaire était stimulée au cours de la pneumonie aiguë à *Pseudomonas aeruginosa* ($48,7 \pm 3$ % vs $11,3 \pm 3,16$ %, $p = 0,03$) sans modification significative induite par l'AAT.

Conclusion : L'injection d'AAT au cours de la pneumonie aiguë à *Pseudomonas aeruginosa* améliorait les lésions pulmonaires en diminuant le trouble de perméabilité alvéolo-capillaire, par un mécanisme dépendant de l'activité anti-protéasique. Ces résultats suggèrent un effet favorable de l'AAT pour prévenir l'agression pulmonaire aiguë induite par *Pseudomonas aeruginosa*.

SP018

Le syndrome d'activation macrophagique en réanimation : étude rétrospective de 28 cas

M. Bahloul¹, H. Kssibi², I. Jedidi³, N. Gharbi⁴, N. Ben Algia², M. Samet², K. Chtara⁵, M. Bahloul², M. Bouaziz²

¹Réanimation polyvalente, CHU Habib-Bourguiba Sfax Tunisie, Sfax, Tunisie

²Réanimation médicale, CHU Habib-Bourguiba, Sfax, Tunisie

³Laboratoire d'hématologie, CHU Habib-Bourguiba, Sfax, Tunisie

⁴Biologie, CHU Habib-Bourguiba, Sfax, Tunisie

⁵Service de réanimation médico-chirurgicale, institut Gustave-Roussy, Villejuif

Introduction : Le syndrome d'activation macrophagique est une condition pathologique mettant en jeu le pronostic vital. Cependant, ce syndrome reste peu étudié en milieu de réanimation. Dans cette étude, nous nous proposons de détailler les caractéristiques épidémiologiques, cliniques et biologiques des patients ayant présenté un syndrome d'activation macrophagique (SAM) durant leur séjour en réanimation et identifier les facteurs prédictifs de mauvais pronostic.

Patients et méthodes : Étude rétrospective menée sur une période de 10 ans (du 1^{er} janvier 2001 au 31 décembre 2010). Tous les patients admis au service de réanimation médicale du CHU Habib-Bourguiba de Sfax (Tunisie) et chez lesquels le diagnostic d'un SAM a été retenu (selon la définition de l'Histiocyte Society) ont été inclus.

Résultats : Durant la période d'étude, 7 211 patients ont été admis dans notre service. Le diagnostic d'un SAM a été retenu chez 28 patients (0,39 %). L'âge moyen des patients inclus a été de $47,36 \pm 19$ ans. La moyenne du score SAPSII a été de $38,9 \pm 11$ points alors que la moyenne du score SOFA score a été de $8,11 \pm 2,87$ points. Le diagnostic a été déjà posé avant l'admission en réanimation chez sept patients (25 %). Le nombre moyen des critères de la "Histiocyte Society" retenus a été de $5,14 \pm 0,36$. Les facteurs déclenchant ont été dominés par les affections néoplasiques (32,1 %) et infectieuses (21,3 %). La durée moyenne de séjour en réanimation a été de $15,82 \pm 12,41$ jours (allant de 3 à 52 jours). Vingt-deux patients ont évolué vers le décès (taux de mortalité en réanimation de 71,4 %). En analyse bivariable, les patients ayant évolué de façon défavorable avaient une fréquence significativement plus élevée d'une altération de l'état de conscience (GCS < 8) [0 % vs 40 % ; $p = 0,034$], une natrémie significativement plus élevée ($135,63 \pm 8,31$ vs $143,65 \pm 9,1$ mmol/l ; $p = 0,04$) et un taux de plaquettes significativement plus bas ($40,75 \pm 29,17$ vs $73,56 \pm 1,59$ G/l ; $p = 0,026$). En analyse multivariée, seule une thrombopénie sévère définie par un taux < 50 G/l a été identifiée comme facteur indépendant prédictif d'un mauvais pronostic (OR = 4,47 ; IC 95 % [1,26–46,93] ; $p = 0,042$).

Conclusion : Le syndrome d'activation macrophagique est une complication mettant en jeu le pronostic vital des patients en réanimation. Une thrombopénie avec un taux de plaquettes < 50 G/l constitue un facteur indépendant prédictif d'un pronostic défavorable.

SP019

Rôle des myeloid-derived suppressor cells au cours du sepsis expérimental chez la souris

M. Derive¹, Y. Bouazza¹, C. Alauzet², P.E. Bollaert³, S. Gibot³

¹Groupe Choc, Avenir Inserm, faculté de médecine de Nancy, Nancy, France

²Laboratoire de bactériologie, faculté de médecine de Nancy, Nancy, France

³Service de réanimation médicale, CHU de Nancy, hôpital Central, Nancy, France

Introduction : Les myeloid-derived suppressor cells (MDSC) forment une population hétérogène de cellules de nature granulocytaire et monocytaire. Ces cellules inhibent la prolifération lymphocytaire et possèdent un rôle délétère au cours des pathologies tumorales. Nous avons rapporté lors d'un congrès précédent que les MDSC s'accumulaient rapidement au niveau splénique au cours du sepsis chez la souris. Le transfert adoptif de MDSC s'avérait très protecteur. Nous précisons ici le mécanisme d'action des MDSCs au cours du sepsis chez la souris.

Matériels et méthodes : Les MDSC étaient obtenues par isolement (billes magnétiques CD11b⁺/Gr1⁺) à partir de rates de souris saines ou septiques (Balb/c, mâles, 20–22 g) à différents temps (3 et 10 jours)

après chirurgie (ligature et perforation caecale : CLP). La réponse au LPS était analysée en ELISA et en qPCR ; l'effet sur l'inhibition de la prolifération lymphocytaire en FACS (CFSE). L'action de killing microbien éventuel était réalisée sur *E. coli*. Enfin, le mécanisme protecteur d'un transfert adoptif était analysé chez la souris septique.

Résultats : Les MDSC sont phénotypiquement différentes selon qu'elles sont recueillies 3 ou 10 jours après CLP : les MDSC 'j3' présentent des capacités de prolifération et d'inhibition de la prolifération lymphocytaire comparables aux MDSC 'j10', bien que très peu répondeuses à une stimulation par LPS ou à l'IL-6. L'étude de la phosphorylation de STAT3, ERK1/2, et GSK3 confirme cette réponse différentielle. Compte tenu de la production importante de radicaux oxygénés, nous avons étudié l'effet éventuel de killing microbien des MDSC : *E. coli* était détruit en présence de ces cellules mais là encore une différence entre les MDSC 'j3' et les MDSC 'j10', ces dernières s'avérant plus efficaces. Nous avons précédemment observé qu'un transfert adoptif (10⁶ cellules) conférerait un avantage en termes de survie lors d'une CLP chez la souris. Ici, nous décrivons le mécanisme de cet effet protecteur : diminution de la réponse inflammatoire locale, des dommages tissulaires, et surtout amélioration de la clairance microbienne. Enfin, compte tenu des productions très importantes d'IL-10 par les MDSC stimulées par du LPS, nous avons voulu savoir si cette cytokine était responsable de l'effet protecteur observé. Des MDSC 'j10' knocked down pour *IL-10* (siRNA) était ainsi administrées aux animaux septiques : l'effet d'amélioration de la survie était parfaitement préservé, suggérant ainsi que la production de cette cytokine 'anti-inflammatoire' n'est pas responsable de l'effet observé.

Conclusion : L'administration de MDSC « tardives » au cours d'un modèle de péritonite chez la souris améliore la survie, essentiellement en facilitant la clairance microbienne. L'effet sur la modulation de l'inflammation est en revanche modeste.

SP020

Défaut de synthèse d'interféron-gamma par les lymphocytes natural killer à la phase précoce des états septiques sévères en réanimation

G. Thomas¹, L. Chiche¹, J.M. Forel¹, C. Farnarier², C. Cognet³, J. Mancini⁴, C. Guervilly¹, F. Vély³, A. Roch¹, E. Vivier³, L. Papazian¹

¹Réanimation détresses respiratoires et infections sévères,

Urmite Cnrs-Umr 6236, université de la Méditerranée,

Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

²Immunologie, Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

³Inserm Umr-S 631, Cnrs-Umr 6102, centre d'immunologie Marseille-Luminy, université de la Méditerranée-Um 631,

Marseille, France

⁴Santé publique et information médicale,

Assistance publique-Hôpitaux de Marseille, Marseille, France

Introduction : Les lymphocytes natural killer (NK) sont des acteurs importants de l'immunité innée. Des modèles murins de sepsis ont montré le rôle potentiellement délétère des lymphocytes NK dans l'amplification de la réponse inflammatoire notamment par la sécrétion précoce d'interféron- γ . Sur ces modèles, cet effet est prévenu par la déplétion en NK [1,2]. Ceci pourrait suggérer l'intérêt d'une immuno-intervention sur les lymphocytes NK à la phase précoce des états septiques sévères chez l'homme. L'objectif de ce travail est de déterminer les caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles des lymphocytes NK à la phase précoce des états septiques sévères.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, réalisée dans un service de réanimation médicale. Après consentement

(clinicaltrials.gov NTC00699868), les patients présentant aucune immuno-dépression préalable ont bénéficié dans les 48 premières heures de leur admission en réanimation de prélèvements sanguins cryoconservés. Les données démographiques et cliniques ont été collectées, dont le score IGSII, la durée de séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique, la survenue de pneumopathie acquise sous ventilation mécanique et la mortalité. La numération lymphocytaire, l'immunophénotypage et les fonctions des cellules NK (synthèse d'interféron- γ , capacité de dégranulation et de cytotoxicité directe) étaient analysées par cytométrie en flux. Les cytokines pro- et anti-inflammatoires étaient dosées par technique ELISA. Ces analyses ont été réalisées chez 42 sujets répartis en 3 groupes : choc septique ($n = 15$), sepsis sévère ($n = 14$), SIRS d'origine non infectieuse ($n = 13$), et chez 21 donneurs sains.

Résultats : La mortalité globale était de 17 %. Les patients admis en réanimation présentaient une lymphopénie NK marquée comparée aux sujets sains, sans différence entre les 3 groupes, et s'intégrant dans une lymphopénie globale (T, B et NK). On observait une diminution de l'expression de NKG2D et du CD94 chez les patients admis en réanimation par rapport à la population contrôle, sans différence entre les 3 groupes. Le test de dégranulation en condition de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) montrait une diminution de l'expression du CD107 à la surface des lymphocytes NK dans le groupe choc septique (39,7 % [33,8–54,6], $p = 0,011$) et sepsis sévère (49,8 % [42,8–64,5], $p = 0,029$) comparé au groupe SIRS non infectieux (62,9 % [61,3–70]). Dans les mêmes conditions de stimulation, il existait également une diminution significative de la synthèse d'interféron- γ dans le groupe choc septique (16,3 % [11,7–37,4], $p = 0,011$) et sepsis sévère (18,8 % [13,1–31,6], $p = 0,010$) par rapport au groupe SIRS non infectieux (42,9 [30,1–54,7]). En termes de profil

cytokinique, l'IL12 était nettement diminuée dans la population « réanimation » par rapport aux sujets sains, et légèrement plus dans le groupe choc septique. Aucune corrélation entre la fonctionnalité NK à l'admission en réanimation et la survenue d'infection nosocomiale, la durée de séjour en réanimation ou la durée de la ventilation mécanique n'a été mise en évidence.

Discussion : Nous ne mettons en évidence aucun profil phénotypique NK particulier, ni aucun profil cytokinique permettant d'expliquer l'altération précoce de la fonctionnalité NK (capacité de dégranulation et sécrétion d'interféron- γ) observées chez les patients septiques (chocs et sepsis sévères) par comparaison aux patients en SIRS non infectieux. Le délai entre le début du sepsis et les prélèvements immunologiques réalisés dans notre étude (48 premières heures de l'admission en réanimation) pourraient expliquer les différences de résultats entre données humaines et animales.

Conclusion : En clinique humaine, contrairement aux résultats issus des expérimentations murines, l'étude phénotypique et fonctionnelle approfondie des lymphocytes NK à la phase précoce des états septiques sévères révèle une altération précoce de la fonctionnalité NK, et en particulier de la synthèse d'interféron- γ .

Références

1. Heremans H, Dillen C, van Damme J, et al (1994) Essential role for natural killer cells in the lethal lipopolysaccharide-induced Shwartzman-like reaction in mice. *Eur J Immunol* 24:1155–60
2. Badgwell B, Parihar R, Magro C, et al (2002) Natural killer cells contribute to the lethality of a murine model of *Escherichia coli* infection. *Surgery* 132:205–12