

## Sepsis : études cliniques

### Sepsis: clinical studies

© SRLF et Springer-Verlag France 2012

#### SPF021

##### Valeurs pronostiques du soluble *triggering receptor expressed on myeloid cells-1* (sTREM-1), de la procalcitonine (PCT) et du CD64 leucocytaire chez les patients septiques admis en réanimation

P.-E. Charles<sup>1</sup>, R. Noël<sup>1</sup>, A. Cravoisy-Popovic<sup>2</sup>, D. Barraud<sup>2</sup>, J.-P. Quenot<sup>1</sup>, P.-E. Bollaert<sup>2</sup>, S. Gibot<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Dijon, complexe du Bocage, Dijon, France

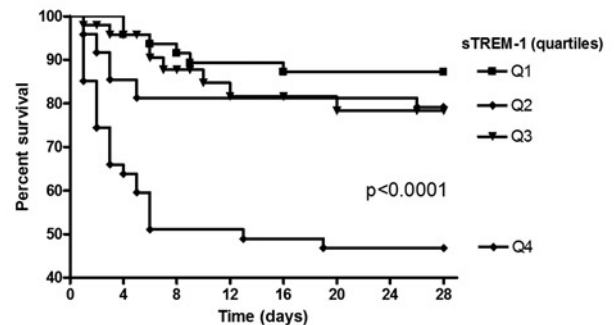
<sup>2</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Nancy, hôpital Central, Nancy, France

**Introduction :** La reconnaissance immédiate de la gravité des patients septiques est déterminante quant à leur devenir. Un biomarqueur susceptible de prédire précocement l'évolution pourrait permettre d'optimiser les thérapeutiques. Nous nous proposons d'évaluer la valeur pronostique de la procalcitonine (PCT) ainsi que celle de deux biomarqueurs plus récents : le sTREM1 et l'expression de CD64 par les polynucléaires neutrophiles (PNN).

**Patients et méthodes :** Étude prospective bicentrique incluant tout patient admis en réanimation médicale aux CHU de Nancy et Dijon, sur une période de quatre mois ( $n = 379$ ). La PCT, le sTREM1 et l'expression leucocytaire de CD64 étaient mesurés à j1. L'analyse porte sur les 190 patients chez lesquels le diagnostic de sepsis a été retenu. Le critère de jugement principal était la survie en réanimation. Les facteurs de risque de décès ont été étudiés en analyse multivariée en intégrant dans un modèle de régression logistique les variables qui différaient entre les groupes ( $p \leq 0,20$  en univariée). Un  $p$  inférieur ou égal à 0,05 a été retenu comme significatif pour toutes les analyses.

**Résultats :** La mortalité en réanimation des patients septiques s'est élevée à 25,8 %. Les facteurs de risque de décès identifiés en analyse univariée étaient l'âge, la température, l'IGS II, le SOFA, le recours à la ventilation et aux amines vasopressives et l'élévation de sTREM1 à j1 (1 148 [675–1 541] vs 669 [401–920] pg/ml ;  $p < 0,001$ ). Bien que la PCT était plus élevée chez les non-survivants, la différence n'était pas significative (19,4 [5,3–42,8] vs 9,3 [2,3–3,7] ng/ml ;  $p = 0,09$ ). Enfin, l'expression de CD64 par les PNN était similaire dans les deux groupes. En analyse multivariée, seule la valeur de sTREM1 à j1 (quatrième quartile : odds ratio = 8,04 [1,75–36,89] ;  $p = 0,007$ ) et l'IGS II apparaissaient comme des facteurs indépendants de mortalité (Fig. 1).

**Conclusion :** La valeur pronostique de sTREM1 chez les patients présentant un sepsis dès l'admission en réanimation est confirmée par cette étude [1]. Elle est supérieure à celle de la PCT. L'expression de CD64 par les PNN est en revanche indépendante du devenir des patients, contrastant avec une valeur diagnostique probablement supérieure à celle des deux autres biomarqueurs [2]. Ces résultats renforcent l'intérêt de la réalisation couplée de ces différents dosages chez les patients admis en réanimation.



**Fig. 1.** Mortalité en réanimation selon le quartile de sTREM1 à j1 (courbes de Kaplan-Meier comparées par le test du Log-rank).

#### Bibliographie

1. Gibot S, Bene MC, Noel R, et al (2012) Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med* 186:65–71
2. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, et al (2005) Time-course of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med* 33:792–6

#### SPF022

##### The anti-inflammatory glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) protein is expressed in neutrophils from ARDS patients

M.-A. Espinasse<sup>1</sup>, P. Piednoir<sup>2</sup>, G. Dufour<sup>2</sup>, P. Montravers<sup>2</sup>, S. Chollet-Martin<sup>3</sup>, A. Biola-Vidamment<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMRS-996, faculté de pharmacie, université Paris-Sud, Châtenay-Malabry, France

<sup>2</sup>Département d'anesthésie et réanimation, CHU Bichat–Claude-Bernard, Paris, France

<sup>3</sup>Service d'immunologie, CHU Bichat–Claude-Bernard, Paris, France

**Introduction:** The acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by diffuse alveolar damage and acute pulmonary and systemic inflammation. Early in the course of ARDS, a marked accumulation of activated neutrophils with prolonged life span is evidenced in the alveolar spaces which correlate with lung injury, severity and poor outcome. In particular, both alveolar and circulating neutrophil delayed apoptosis contributes to an impaired resolution of lung inflammation. Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) is an ubiquitous potent anti-inflammatory protein whose expression is induced by glucocorticoids, TGF- $\beta$  or IL-10 in haematopoietic cells (thymocytes, monocytes, dendritic cells). In vitro, we and others have evidenced that GILZ regulates the main signal transduction pathways of inflammation, such as AP-1, NF- $\kappa$ B and FOXO. Recently, GILZ was

presented as an endogenous anti-inflammatory mediator in a murine model of arthritis, and was also evidenced in the joints of rheumatoid arthritis patients. The objective of this study was to follow the expression of GILZ in the blood neutrophils of patients suffering from ARDS, and to analyze these results in regard with the corticotherapy, the severity of the disease and the patient outcome at day 28.

**Patients and methods:** A prospective cohort study was conducted in a surgical intensive care unit (ICU). The protocol was approved by the Institutional Review Board of Paris North Hospitals. ARDS patients met the criteria established by the American European consensus conference on ARDS. Ten patients with ARDS (with or without lung infection) and eight control patients (mechanically ventilated patients without ARDS) were enrolled. Serial blood samples could be obtained in all the patients. Analyses were performed at different time points from diagnosis to extubation or patient death. Blood neutrophils were isolated using Dextran sedimentation and Ficoll centrifugation. GILZ expression was followed by both Western Blot and real time PCR. We studied specifically the GILZ isoform of 17 kDa (GILZ-1).

**Results:** In the ARDS group ( $N = 10$ ), GILZ expression was detected at the transcriptional and/or translational levels in the neutrophils of all the patients whereas GILZ was absent in the majority of control patients samples ( $N = 8$ ). Indeed, we detected GILZ in only one control patient. GILZ expression appeared to be transient during the days of observation, and correlated in some patients with hyperleucocytosis. In two ARDS patients, GILZ was detected at the inclusion day. The highest mRNA levels (real time PCR) were observed in patients suffering from severe SDRA and treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). As expected, GILZ expression was evidenced in patients receiving corticotherapy (low-dose corticosteroids for septic shock [ $N = 2$ ] or high-dose for ARDS [ $N = 3$ ]) but, interestingly, also in the absence of exogenous corticosteroids administration, suggesting that, *in vivo*, inflammatory signals may induce GILZ expression in neutrophils. Notably, in a control patient under low dose corticosteroid therapy no GILZ expression was detected. In this small group of patients, no correlation was found between GILZ expression and severity, according to the Lung Injury Score (LIS), the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), day 28 mortality or fever.

**Conclusion:** We show for the first time the induction of GILZ expression in the blood neutrophils of patients with ARDS, at the protein and/or RNA level. These preliminary results are consistent with the hypothesis of GILZ endogenous anti-inflammatory role in human. Further investigations on GILZ function in neutrophils are under study both *ex vivo* during ARDS and *in vitro* using blood neutrophils and the PLB-985 cell line.

## Bibliographie

1. Latré de Laté P, Pépin A, Assaf-Vandecasteele H, et al (2010) Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) promotes the nuclear exclusion of FOXO3 in a Crm1-dependent manner. *J Biol Chem* 285:5594–605
2. Piednoir P, Quesnel C, Nardelli L, et al (2012) Alveolar fluid in acute respiratory distress syndrome promotes fibroblast migration: role of platelet-derived growth factor pathway. *Crit Care Med* 40:2041–9

## SPF023

### Le dosage de la concentration plasmatique d'admission de la vasostatine I, peptide dérivé de la chromogranine A, chez des malades admis en réanimation a-t-il un intérêt pratique ? Étude multicentrique prospective dans cinq services de réanimation

M. Sahraoui<sup>1</sup>, M. Guillot<sup>1</sup>, T. Lavigne<sup>2</sup>, A. Launoy<sup>3</sup>, X. Delabranche<sup>4</sup>, P.-E. Bollaert<sup>5</sup>, M. Wolff<sup>6</sup>, A. Corti<sup>7</sup>, P. Garnero<sup>8</sup>, M.-H. Metz-Boutigue<sup>9</sup>, F. Schneider<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Réanimation médicale, CHU de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

<sup>2</sup>Service d'hygiène hospitalière, CHU de Strasbourg, hôpital Civil, Strasbourg, France

<sup>3</sup>Service de réanimation chirurgicale, CHU de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

<sup>4</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Strasbourg, nouvel hôpital Civil, Strasbourg, France

<sup>5</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Nancy, hôpital Central, Nancy, France

<sup>6</sup>Service de réanimation médicale et infectieuse, CHU Bichat–Claude-Bernard, Paris, France

<sup>7</sup>Department of Biological and Technological Research, San-Raffaele H. Scientific Institute, Milan, Italy

<sup>8</sup>R & D, Cisbio Bioassays, Codolay, France

<sup>9</sup>U9 77, Inserm, Strasbourg, France

**Introduction :** La chromogranine A est détectée dans le plasma de malades agressés admis en réanimation avec des déchéances viscérales [1]. La partie N-terminale (1–76) de cette protéine, appelée vasostatine-I (VS-I), n'a jamais été étudiée chez des malades de réanimation. Notre objectif a donc été d'examiner si la concentration plasmatique de VS-I, mesurée à l'admission, était augmentée et si cette augmentation présente un intérêt pronostique sans avoir à préciser un diagnostic initial.

**Patients et méthodes :** Nous avons mesuré la concentration plasmatique (exprimée en ng/ml) de VS-I avec un nouveau test Elisa (CisBio Intl, France) chez 481 malades consécutifs admis pour défaillances viscérales dans cinq services de réanimation de trois CHU. Nous avons également réalisé des tests biologiques standard (incluant la lactatémie et la concentration plasmatique de chromogranine A). L'index de gravité simplifié II (IGS II) a été mesuré à la 24<sup>e</sup> heure. La mortalité a été analysée à 28 jours. Les mesures obtenues sont exprimées en médianes [IQ 25 ; IQ 75], et analysées par des tests non paramétriques.

**Résultats :** En analyses univariées, les malades admis en réanimation ont des taux plasmatiques de VS-I plus élevés que les témoins sains (4,06 [2,78 ; 7,61] vs 2,85 [2,47 ; 3,22] ng/ml,  $p < 0,001$ ). De même, la concentration de VS-I est significativement inférieure chez les survivants à j28 par comparaison avec les non-survivants (3,70 [2,67 ; 6,12] vs 5,75 [3,65 ; 11,20] ng/ml). Enfin, la présence d'un état de choc au moment de la mesure est associée à des concentrations plus élevées de VS-I : (3,58 [2,59 ; 5,05] vs 5,93 [3,30 ; 11,06] ng/ml,  $p < 0,001$ ). Le taux de survie est meilleur chez les patients avec des concentrations de VS-I inférieures à la valeur médiane de 3,97 ng/ml ( $p < 0,001$ ). En analyse multivariée, la concentration plasmatique d'admission VS-I et celle des lactates sont des facteurs indépendants de prédiction de mortalité à 28 jours ( $p < 0,001$ ). Leur combinaison avec l'âge permet d'évaluer de façon plus efficace la mortalité à j28 qu'en les utilisant séparément ( $p < 0,001$ ), mais reste une prédiction de moindre qualité que celle obtenue avec l'IGS II (AUC 0,77 vs 0,84,  $p < 0,01$ ).

**Conclusion :** Par comparaison avec des témoins sains, les malades agressés par des pathologies mettant le pronostic vital en jeu ont des concentrations plasmatiques de VS-I significativement plus élevées à l'admission. Un taux de VS-I supérieur à 3,97 ng/ml est associé à un mauvais pronostic. La combinaison de la mesure de VS-I avec celle de la lactatémie et de l'âge permet une évaluation précoce de la sévérité (avant la cinquième heure) sans avoir à préciser un diagnostic clinique.

## Référence

1. Zhang D, Lavaux T, Voegeli AC, et al (2008) Prognostic value of chromogranin A at admission in critically ill patients: a cohort study in a medical intensive care unit. *Clin Chem* 54:1497-503

**SPF024****L'expression de thrombospondine-1 a-t-elle un intérêt dans la prédiction du pronostic dans le choc septique**

A.-C. Lukaszewicz, S. Gaugain, H. Haloui, M. Griénay, V. Faivre, D. Payen de la Garanderie

Département d'anesthésie réanimation Smur,  
université Paris-Diderot, Paris, France

**Introduction :** L'étude pangénomique des cellules mononuclées du sang par les biopuces (Affymetrix®) avait sélectionné des gènes associés à la mortalité à j28 chez 46 patients en choc septique avec au moins deux défaillances d'organe. Les objectifs de cette étude sont de confirmer l'association de l'expression d'un de ces gènes, la thrombospondine-1 (THSB-1), avec le pronostic dans une cohorte plus importante ainsi que l'étude de la protéine plasmatique.

**Patients et méthodes :** Quatre-vingt-dix-huit patients, âge médian : 70 ans, SOFA j0 : 11, SAPS 2 : 59. Étude de l'expression génique par RTqPcR (Applied Biosystem®) et dosages plasmatiques par Elisa (R&D systems®).

**Résultats :** L'expression génique de THSB-1 mesurée par les biopuces était corrélée à la mesure par PCR ( $r^2 = 0,487$ ,  $p < 0,0001$ ). L'expression génique de THSB-1 à j0 était plus élevée chez les survivants que chez les patients qui devaient décéder dans les 28 jours ( $p = 0,07$ ). La concentration de la protéine dans le plasma était aussi plus élevée chez les survivants ( $p = 0,0015$ ). L'expression génique de THSB-1 était diminuée à j0 par rapport aux cellules des volontaires sains puis augmentait au cours de la première semaine. Dans le plasma, la protéine THSB-1 à j0 était plus élevée chez les patients que chez les volontaires sains puis diminuait au cours du temps.

**Conclusion :** Cette stratégie a mis en évidence l'association de l'expression génique de THSB-1 avec le pronostic des patients en choc septique. La relation entre l'expression génique des cellules mononuclées et la concentration de la protéine dans le plasma est complexe et suggère d'autres sources tissulaires.

**SPF025****Nature et signification des microparticules procoagulantes au cours de la coagulation intravasculaire disséminée du choc septique**

X. Delabranche<sup>1</sup>, A. Berger<sup>1</sup>, J. Boisramé-Helms<sup>1</sup>, P. Asfar<sup>2</sup>, L. Grunebaum<sup>3</sup>, M. Hasselmann<sup>1</sup>, P. Guiot<sup>4</sup>, T. Lavigne<sup>5</sup>, F. Toti<sup>6</sup>, F. Meziani<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Strasbourg, hôpital Civil, Strasbourg, France

<sup>2</sup>Service de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

<sup>3</sup>Laboratoire d'hématologie, CHU de Strasbourg, hôpital de Haute-pierre, Strasbourg, France

<sup>4</sup>Service de réanimation médicale, hôpital Emile-Muller, Mulhouse, France

<sup>5</sup>Service d'hygiène hospitalière, CHU de Strasbourg, hôpital Civil, Strasbourg, France

<sup>6</sup>CNRS UMR 7213, université de Strasbourg, Illkirch-Graffenstaden, France

**Introduction :** Les microparticules (MPs) sont des bioeffecteurs cellulaires qui témoignent de l'activation cellulaire et jouent un rôle important en physiologie et en physiopathologie, en particulier dans le compartiment vasculaire. Elles sont émises par les cellules en réponse à divers stimuli après remaniement de la membrane plasmique et externalisation de phosphatidylsérine (PhtdSer), un phospholipide procoagulant [1]. Le rôle des MPs dans la dissémination d'un potentiel procoagulant est connu, mais n'a cependant pas été évalué de manière cinétique au cours du choc septique.

**Patients et méthodes :** Étude prospective multicentrique de la génération de MPs procoagulantes au cours du choc septique en fonction du diagnostic de CIVD. Cent patients admis en réanimation médicale de trois hôpitaux pour choc septique ont été inclus, avec prélèvement de plasma à j1, j3 et j7 pour analyse de l'hémostase et des MPs. Les MPs sont quantifiées après capture sur annexine 5 (MPs totales) ou sur anticorps spécifiques (phénotypes) par test fonctionnel prothrombinase ; les résultats sont exprimés en nM équivalent PhtdSer. Le diagnostic de CIVD est porté pour un score JAAM 2006 supérieur ou égal à 4 [2] au cours des 24 premières heures.

**Résultats :** Quatre-vingt-douze patients sont retenus pour l'analyse. Le diagnostic de CIVD est porté chez 40 patients qui présentent un IGS II et un SOFA plus élevés ( $65 \pm 20$  vs  $52 \pm 14$ ,  $p < 0,01$  et  $12 \pm 3$  vs  $9 \pm 2$ ,  $p < 0,01$  respectivement). L'insuffisance rénale aiguë ( $83$  vs  $37\%$ ,  $p < 0,01$ ) et le recours à l'épuration extrarénale ( $55$  vs  $25\%$ ,  $p < 0,01$ ) sont plus élevés. La transfusion de PFC ( $45$  vs  $8\%$ ,  $p < 0,01$ ) ou un traitement par drotécogine alfa activée ( $33$  vs  $6\%$ ,  $p < 0,01$ ) étaient plus fréquents dans le groupe CIVD. La mortalité n'est pas différente entre les deux groupes ( $25$  vs  $10\%$ ,  $p = 0,09$  à j7 ;  $30$  vs  $29\%$ ,  $p = 0,91$  à j28). Le choc septique se traduit par un excès de génération de thrombine (F1+2) plus important dans le groupe CIVD ( $p = 0,045$ ), mais persistant à j7 dans les deux groupes ( $p = 0,17$ ) avec parallèlement un taux de D-dimères restant élevé indépendamment du diagnostic de CIVD, témoignant de la persistance d'un état procoagulant. Le taux de MPs totales n'est pas différent en présence de CIVD ( $16 \pm 9$  vs  $14 \pm 8$  nM éq. PhtdSer,  $p = 0,42$ ) mais est très augmenté par rapport à un groupe témoin ( $5 \pm 2$  nM éq. PhtdSer,  $p < 0,01$ ). Le taux de MPs reste augmenté à j3 et à j7, avec toutefois une évolution différente ( $p < 0,05$ ). Cela témoigne d'une forte activation cellulaire, persistante à distance de l'infection initiale. Par contre, on observe une modification de l'origine des MPs avec une diminution des MPs plaquettaires ( $p = 0,02$ ) associée à une augmentation des MPs leucocytaires ( $p < 0,01$ ) et endothéliales ( $p < 0,01$ ). Le taux de MPs plaquettaires est fortement corrélé à la numération plaquettaire ( $r^2 = 0,24$ ,  $p < 0,01$ ). On observe une activation leucocytaire en cas de CIVD se traduisant initialement par une augmentation de la vésiculation (ratio MPs/leucocytes :  $1,5 \pm 2,7$  vs  $0,4 \pm 0,3$  nM éq. PhtdSer/G,  $p < 0,01$ ) et secondairement par une hyperleucocytose accrue à j3 et j7 ( $p < 0,05$ ). Une apoptose endothéliale est présente de manière identique ( $p = 0,15$ ) dans les deux groupes, et persiste à j7 ( $p = 0,19$ ). Il n'y a pas de corrélation entre les taux de MPs totales, plaquettaires, leucocytaires ou endothéliales avec le pronostic.

**Conclusion :** Dans notre étude, le choc septique est associé à une forte activation cellulaire dans le compartiment vasculaire se traduisant par une augmentation des MPs procoagulantes. La survenue d'une CIVD est marquée par une modification qualitative des MPs, alors que leur maintien à un taux élevé coexiste avec un excès de thrombinoformation.

**Références**

1. Reid VL, Webster NR (2012) Role of microparticles in sepsis. *Br J Anaesth* 109:503–13
2. Gando S, Iba T, Eguchi Y, et al (2006) A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med* 34:625–31

**SPF026****Le dosage de la myélémie permet-il de prédire la présence d'une infection à l'entrée en réanimation ?**

B. Sauneuf, C. Bouffard, C. Daubin, R. Masson, A. Seguin, X. Valette, N. Terzi, D. Du Cheyron

Service de réanimation médicale, CHU Côte-de-Nacre, Caen, France

**Introduction :** La myélémie représente le taux de granulocytes immatures circulants. Différentes situations cliniques, dont le sepsis, sont

susceptibles d'entraîner une augmentation de la myélémie. Une myélémie élevée (supérieure à 10 %) a d'ailleurs été proposée comme critère de sepsis, par les recommandations internationales [1]. Depuis quelques années, certains automates de numération formule sanguine (NFS) permettent la mesure automatisée de la myélémie. Certains travaux récents lui accordent un intérêt pronostique au cours du sepsis [2]. Nous avons voulu étudier l'intérêt diagnostique de la myélémie et ainsi réaliser une étude prospective afin de tester le lien entre myélémie et sepsis à l'entrée en réanimation.

**Patients et méthodes :** Étude prospective monocentrique durant trois mois. Nous avons recueilli les données cliniques, biologiques et la survie de tous les patients consécutifs accueillis dans notre service de réanimation durant cette période. Les patients sous traitement immunosuppresseurs et atteints d'hémopathies malignes étaient exclus de l'étude. À l'entrée en réanimation, les patients bénéficiaient d'un bilan incluant une NFS et la mesure automatisée de la myélémie à l'aide de l'automate SYSMEX XE-2100™. Les patients ont d'abord été étudiés en scindant la population en deux groupes : absence de syndrome inflammatoire de réponse systémique (SIRS) et SIRS. Puis le groupe de patients en SIRS a été exploré en distinguant : 1) SIRS non infectieux sans choc, 2) sepsis, 3) choc septique et 4) choc non septique. SIRS, sepsis et choc septique étaient définis conformément aux consensus internationaux [1]. Les valeurs de myélémie ont été comparées par le test de Mann-Whitney et par le test de Friedman. Parmi les patients présentant un SIRS, nous avons testé la myélémie comme marqueur de sepsis en construisant une courbe ROC, et comparé cette courbe à celle obtenue pour les polynucléaires neutrophiles et les lymphocytes. Les résultats sont exprimés en médiane [espace interquartile].

**Résultats :** Durant la période de l'étude, 210 patients ont été admis dans notre service dont 29 présentaient des critères d'exclusion. L'âge moyen était de 63 [51–75] ans et le score SAPSII de 45 [32–61]. Cent quarante-un patients ont donc été inclus dans l'étude, parmi lesquels 140 présentaient un SIRS. Parmi ces patients, 54 présentaient un SIRS non infectieux sans choc, 29 un sepsis, 17 un choc septique et 40 patients un choc d'autres origines. Les infections étaient toutes documentées à l'exception de trois. Les sites infectés étaient le poumon ( $n = 30$ ), l'abdomen ( $n = 6$ ), les urines ( $n = 4$ ), l'endocarde ( $n = 3$ ), les méninges ( $n = 2$ ), les parties molles ( $n = 1$ ). Une infection bactérienne a été identifiée chez 34 patients et une infection virale chez 12 patients. Il n'existait pas de différence de myélémie entre infections virales et bactériennes (0,45 [0,3–0,85] % vs 0,6 [0,4–1] %,  $p = 0,24$ ). Les patients présentant un épisode infectieux quel qu'il soit ( $n = 46$ ) avaient une myélémie significativement supérieure aux patients sans infection (0,4 [0,3–0,8] % vs 0,6 [0,3–1] %,  $p = 0,02$ ). Cette myélémie augmentait progressivement et de manière significative en fonction de la gravité de l'épisode infectieux ( $p = 0,005$ ). Néanmoins, si les patients en choc septique présentaient une myélémie supérieure aux patients en sepsis (1 [0,5–1,2] % vs 0,4 [0,3–0,8] %,  $p = 0,008$ ), la myélémie n'était pas différente entre les patients en sepsis et ceux présentant un SIRS non infectieux sans choc (0,4 [0,3–0,8] % vs 0,4 [0,3–0,5] %,  $p = 0,49$ ). La myélémie des patients en choc non septique ne différait pas de celle des patients en choc septique (1 [0,5–1,2] % vs 0,6 [0,3–1,1] %,  $p = 0,09$ ). La courbe ROC testant la myélémie comme marqueur de sepsis parmi les patients présentant un SIRS ( $n = 140$ ) retrouvait une aire sous la courbe (ASC) de 0,62 avec une sensibilité de 41 % et une spécificité de 80 % pour la valeur seuil retenue de 0,74 %. En comparaison, l'ASC des polynucléaires neutrophiles et des lymphocytes étaient respectivement de 0,57 et 0,62 pour l'existence d'un sepsis. La mortalité en réanimation était de 29 %. La myélémie à l'entrée était significativement plus élevée chez les patients décédés en réanimation ( $p = 0,005$ ).

**Conclusion :** Bien que la myélémie soit associée à la présence d'une infection chez les patients hospitalisés en réanimation, son utilité diagnostique semble faible. Certaines situations cliniques de chocs non septiques semblent également entraîner une élévation significative de la myélémie. Si la myélémie est associée à la mortalité à l'entrée

en réanimation, l'intérêt de la myélémie comme marqueur pronostique au cours de l'évolution du sepsis reste à évaluer.

## Références

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 29:530–8
2. Seok Y, Choi JR, Kim J, et al (2012) Delta neutrophil index: a promising diagnostic and prognostic marker for sepsis. *Shock* 37:242–6

## SPF027

### Les neutrophiles immatures circulants sont-ils capables de médier des fonctions immunitaires innées chez les patients septiques ?

G. Drifte<sup>1</sup>, I. Dunn-Siegrist<sup>1</sup>, P. Tissières<sup>2</sup>, J. Pugin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service des soins intensifs, hôpitaux universitaires de Genève, Genève, Suisse

<sup>2</sup>Service de réanimation pédiatrique, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

**Introduction :** L'inflammation et les réponses immunitaires innées aux pathogènes sont centrales dans la pathogenèse du sepsis. Les neutrophiles représentent la première ligne de défense cellulaire dans le contrôle de l'infection bactérienne lors du sepsis. Une caractéristique du syndrome septique est le recrutement souvent massif de neutrophiles immatures (*band forms*) de la moelle osseuse dans la circulation sanguine, appelé aussi « déviation gauche ». La proportion de ces neutrophiles immatures peut varier de 15 à plus de 50 % des neutrophiles circulants lors du sepsis, mais aussi lors d'affections non septiques (SIRS graves). Le but de notre travail a été de comparer différentes fonctions immunitaires innées des neutrophiles matures vs immatures au cours de syndromes septiques et de SIRS graves et de comparer ces neutrophiles à ceux de volontaires sains.

**Patients et méthodes :** Trente-trois patients ont été recrutés le premier jour de leur syndrome septique (admission en réanimation), 12 patients avec SIRS sévère et 32 volontaires sains. 20 ml de sang hépariné ont été prélevés pour des études in vitro incluant la mesure chez les neutrophiles de la viabilité et de l'apoptose, l'expression en surface de CD16, des *toll-like receptors* (TLR) 2 et 4, de CD14, MD-2, HLA-DP, -DQ, -DR et CXCR2 (cytométrie en flux), le chimiotactisme, la phagocytose, la capacité bactéricide des neutrophiles, leur production de radicaux libres ( $H_2O_2$ ), et les concentrations intracellulaires basales des cytokines TNF- $\alpha$  et IL-10. Dans toutes les expériences, les neutrophiles immatures ont été isolés des neutrophiles matures par une méthode de Ficoll®.

**Résultats :** Les neutrophiles immatures sont capables de médier des fonctions immunitaires innées importantes telles que la phagocytose et la capacité bactéricide, notamment par la production de radicaux libres, bien que de manière moins importante que les neutrophiles matures. Les neutrophiles immatures ont une demi-vie prolongée par rapport aux neutrophiles matures avec résistance à l'apoptose spontanée augmentée, et sont capables de mûrir ex vivo. Ils expriment des niveaux plus faibles de récepteurs pour les molécules bactériennes telles que le CD14 et le MD-2, et migrent moins efficacement que les neutrophiles matures contre un gradient chimiotactique (IL-8, fMLP). Les neutrophiles immatures ont également un ratio TNF- $\alpha$ /IL-10 intracellulaire basal plus haut que les neutrophiles matures, suggérant un phénotype « pro-inflammatoire ». Ces différences phénotypiques ont également été retrouvées chez les neutrophiles immatures de patients avec SIRS grave.

**Conclusion :** Les neutrophiles immatures sont capables de médier les réponses immunes classiques des neutrophiles matures, bien que certaines de ces fonctions soient moins efficaces. Il reste à démontrer leur devenir in vivo, notamment leur demi-vie et leur capacité de mûrir et d'être recruté aux sites d'infection.