

# Biomarqueurs et physiopathologie

## Biomarkers and pathophysiology

© SRLF et Springer-Verlag France 2013

### SO001

#### Performance diagnostique des biomarqueurs de souffrance tubulaire rénale pour la distinction d'une atteinte persistante ou transitoire en réanimation : étude prospective observationnelle

A. Dewitte<sup>1</sup>, O. Joannès-Boyau<sup>1</sup>, C. Sidobre<sup>1</sup>, P. Derache<sup>2</sup>, C. Fleureau<sup>1</sup>, A. Ouattara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Service d'anesthésie-réanimation II, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>2</sup>Service de biochimie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

**Introduction :** L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est une préoccupation constante en réanimation. Elle survient précocement chez les patients les plus graves. La NGAL ou le NEPHROCHECK® sont de nouveaux biomarqueurs précoces de la souffrance tubulaire rénale disponible en réanimation. L'objectif principal de cette étude est d'analyser la capacité de ces nouveaux biomarqueurs à discerner le caractère persistant ou transitoire d'une IRA chez des patients de réanimation.

**Patients et méthodes :** Cette étude prospective observationnelle et monocentrique a reçu l'approbation du comité d'éthique. Les patients présentant une IRA selon la définition KDIGO dans les 24 heures suivant l'admission en réanimation étaient consécutivement inclus entre novembre et avril 2013. Un dosage de NEPHROCHECK®, de NGAL plasmatique, un ionogramme sanguin et urinaire et la mesure de l'index de résistance vasculaire rénal (IR) ont été réalisés à l'inclusion et 24 heures après. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) dynamique était calculé grâce à la cinétique de créatininémie sur 24 heures [1]. Le caractère transitoire ou persistant de l'IRA était défini par une récupération complète ou non de la fonction rénale au 3<sup>e</sup> jour de l'admission

[2]. Le pronostic des patients a été étudié grâce au MAKE 30, un indice composite comprenant la mortalité au 28<sup>e</sup> jour et la nécessité de recours à l'épuration extra-rénale (EER). Les données sont exprimées en médiane [DIQ] et comparées par un test de Wilcoxon.

**Résultats :** Sur les 245 patients admis en réanimation durant la période d'inclusion, 57 patients présentant une IRA ont été consécutivement inclus. Le score IGS II moyen était de 43 [34-63]. Le score SOFA était de 6 [4-9]. La mortalité hospitalière était de 25 %. Le niveau KDIGO médian était de 2 [1-2] pour les patients présentant une IRA transitoire (n = 29) et de 3 [2-3] pour ceux présentant une IRA persistante (n = 28). Neuf (16 %) patients, tous présentant une IRA persistante, ont été traités par EER. Les valeurs des différents marqueurs d'IRA étudiés sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Les aires sous la courbe ROC (AUC) pour la prédiction de la récupération rénale étaient respectivement de 0,70 [0,56-0,82], 0,67 [0,53-0,80] et 0,76 [0,62-0,87] pour l'IR, le NGAL plasmatique et le NEPHROCHECK® à l'inclusion. Ces AUC étaient respectivement de 0,66 [0,50-0,80], 0,76 [0,60-0,88], 0,74 [0,58-0,86] et 0,90 [0,77-0,97] pour l'IR, le NGAL plasmatique, le NEPHROCHECK® et le DFG dynamique 24 heures après l'inclusion. Le NEPHROCHECK® présentait les meilleures AUC (0,84 [0,71-0,93] à l'inclusion et 0,81 [0,66-0,91] 24 h après) pour le MAKE 30.

**Conclusion :** Le NGAL et le NEPHROCHECK® semblent capables de prédire à une phase précoce d'IRA le caractère persistant ou transitoire de l'atteinte, au même titre que l'IR. Les écarts interquartiles du NEPHROCHECK® semblent moins importants tandis que le NGAL plasmatique atteint souvent son seuil limite supérieur de dosage dans notre population de patients. Le calcul du DFG dynamique, moins coûteux, après 24 heures d'évolution de l'IRA présente une excellente

	IRA transitoire (n = 29)	IRA persistante (n = 28)	p
<b>A l'inclusion</b>			
FeNa (%)	0,08 [0,06-0,16]	0,19 [0,09-0,51]	0,03*
FeUrée (%)	16 [10-26]	13 [7-27]	0,2
Protéinurie (g.l <sup>-1</sup> )	0,8 [0,4-1,1]	0,9 [0,5-1,7]	0,1
Index de résistance vasculaire	0,66 [0,60-0,72]	0,75 [0,67-0,78]	0,02*
NGAL plasmatique (ng.ml <sup>-1</sup> )	536 [210-919]	1175 [463-1 300]	0,007*
Nephrocheck®	1,8 [0,6-3,5]	3,8 [1,6-9,9]	0,006*
<b>24H après l'inclusion</b>			
FeNa (%)	0,37 [0,18-0,75]	0,34 [0,17-1,18]	0,2
FeUrée (%)	29 [23-38]	28 [20-37]	0,4
Protéinurie(g.l <sup>-1</sup> )	0,5 [0,4-0,8]	0,8 [0,4-1,6]	0,5
Index de résistance vasculaire	0,68 [0,63-0,75]	0,75 [0,66-0,79]	0,02*
NGAL plasmatique (ng.ml <sup>-1</sup> )	378 [203-661]	1 300 [512-1 300]	0,0006*
Nephrocheck®	0,62 [0,3-0,8]	2,2 [0,5-4,2]	0,002*
DFG dynamique (ml.min <sup>-1</sup> )	85 [59-93]	40 [22-53]	<0,0001*

performance diagnostique. Le NEPHROCHECK® à l'inclusion a la meilleure valeur pronostique. Le choix judicieux du bon marqueur pour prédire précocement la réversibilité d'une IRA pourrait ainsi permettre d'optimiser la prise en charge des patients en réanimation.

#### Références

- Chen S (2013) Retooling the creatinine clearance equation to estimate kinetic GFR when the plasma creatinine is changing acutely. *J Am Soc Nephrol* 24:877-88
- Pons B, Lautrette A, Oziel J, et al (2013) Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care* 17:R56

#### SO002

##### Évaluation de la perfusion rénale par la mesure de l'index de résistance ou une échelle semi-quantitative : évaluation de la faisabilité et de la reproductibilité

D. Schnell<sup>1</sup>, M. Reynaud<sup>2</sup>, M. Venot<sup>3</sup>, A.-L. Le Maho<sup>4</sup>, M. Dinic<sup>2</sup>, F. Zeni<sup>2</sup>, F. Meziani<sup>1</sup>, J. Duranteau<sup>5</sup>, M. Darmon<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>Réanimation médicochirurgicale, CHU de Saint-Étienne, hôpital Nord, Saint-Étienne, France

<sup>3</sup>Service de réanimation médicale, hôpital européen Georges-Pompidou (HEGP), Paris, France

<sup>4</sup>Service de réanimation médicochirurgicale, CHU Raymond-Poincaré, Garches, France

<sup>5</sup>Département d'anesthésie et réanimation, CHU de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

**Introduction :** L'index de résistance vasculaire (IR), mesuré au niveau des artères intra-rénales par Doppler, a été suggéré comme un outil à la fois sensible et spécifique, tant pour le diagnostic précoce d'IRA que pour en évaluer la réversibilité. La faisabilité par des opérateurs juniors inexpérimentés ainsi que la reproductibilité des mesures entre opérateurs n'ont cependant pas été évaluées. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la faisabilité de la mesure de l'IR par des opérateurs inexpérimentés et d'évaluer sa reproductibilité avec celle d'opérateurs seniors. L'objectif secondaire était d'évaluer un outil de mesure semi-quantitative de la perfusion rénale en Doppler couleur allant de 0 (pas de perfusion) à 3.

**Patients et méthodes :** Étude observationnelle, prospective, multicentrique sur trois services de réanimation. Les patients traités par ventilation mécanique étaient inclus en cas de disponibilité des deux opérateurs à l'inclusion. Les opérateurs juniors avaient tous l'expérience de l'échographie générale de réanimation mais aucun n'avait réalisé de Doppler rénal avant cette étude. Une demi-journée de formation était réalisée. La mesure de l'index de résistance rapportée était la moyenne de 3 à 5 mesures. L'IRA était définie selon les critères de l'AKIN [1]. L'IRA transitoire était définie comme une IRA réversible dans les 3 jours.

**Résultats :** 69 patients sous ventilation mécanique ont été inclus. Un échec de mesure d'IR a été noté chez les opérateurs inexpérimentés. Les mesures d'IR obtenues par les opérateurs juniors et seniors présentaient une corrélation satisfaisante ( $r^2 = 0,64$  ; IC 95 % : [0,48-0,76] ;  $P < 0,0001$ ). Le biais entre les deux opérateurs, tel qu'évalué par la méthode de Bland et Altman, était négligeable (-0,001). On notait cependant une dispersion notable des mesures (intervalle de confiance 95 % : +0,105 et -0,107). La reproductibilité inter opérateur évaluée par la corrélation interclasse était satisfaisante (ICC : 89 % ; IC 95 % : [82-93]). Les évaluations semi-quantitatives obtenues par les opérateurs juniors et seniors avaient une corrélation satisfaisante ( $r^2 = 0,61$  ; IC 95 % : [0,45-0,74] ;  $P < 0,0001$ ). Le biais entre les deux opérateurs,

tel qu'évalué par la méthode de Bland et Altman, était négligeable (-0,29) mais il existait, là encore, une dispersion des mesures notable (intervalle de confiance 95 % : +0,98 et -1,04). La reproductibilité inter opérateur évaluée par la corrélation interclasse était satisfaisante (ICC : 87 % ; IC 95 % : [80-92]). On notait une corrélation entre diminution de la perfusion rénale, telle qu'évaluée par l'échelle semi-quantitative, et augmentation de l'IR ( $r^2 = 0,25$  ; IC 95 % : [0,09-0,43] ;  $P < 0,0001$ ). La capacité des deux méthodes à diagnostiquer une IRA persistante était satisfaisante avec une aire sous la courbe ROC de 0,84 [IC 95 % : 0,73-0,97] pour l'IR et de 0,87 [IC 95 % : 0,77-0,97] pour l'échelle semi-quantitative.

**Conclusion :** La mesure de l'IR ou l'évaluation semi-quantitative de la perfusion rénale sont réalisables par des opérateurs inexpérimentés et reproductibles lorsque comparées aux résultats d'opérateurs seniors. Si l'exactitude des mesures était bonne, leur précision était limitée et l'interprétation des variations minimales d'IR devrait être prudente.

#### Référence

- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al (2007) Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 11:R31

#### SO003

##### Performance du doppler rénal et réversibilité de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) : revue systématique et méta-analyse

S. Ninet<sup>1</sup>, D. Schnell<sup>2</sup>, A. Dewitte<sup>3</sup>, F. Zeni<sup>4</sup>, F. Meziani<sup>2</sup>, M. Darmon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Réanimation médicochirurgicale, CHU de Saint-Étienne, hôpital Nord, Saint-Étienne, France

<sup>2</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Strasbourg, hôpital Civil, Strasbourg, France

<sup>3</sup>Département d'anesthésie et réanimation, CHU de Bordeaux, hôpital Haut-Lévêque, Pessac, France

<sup>4</sup>Service de réanimation médicochirurgicale, CHU Bellevue, Saint-Étienne, France

**Introduction :** Évaluer la réversibilité d'une IRA pourrait permettre d'optimiser la prise en charge de ces patients. Les marqueurs usuels à notre disposition se sont cependant montrés décevants dans cette indication. L'index de résistance vasculaire (IR), mesuré au niveau des artères intra-rénales par doppler, a été suggéré comme un outil à la fois sensible et spécifique, tant pour le diagnostic précoce que pour évaluer la réversibilité de l'IRA. L'objectif de ce travail était d'analyser la performance du Doppler rénal afin de prédire la réversibilité de l'IRA après revue systématique de la littérature.

**Patients et méthodes :** La revue systématique de la littérature a été réalisée à la fois sur la base MEDLINE et COCHRANE sur une période allant de 1985 à 2013. L'ensemble des articles répondants aux mots clés prédéfinis par les auteurs ont été considérés. Après sélection des articles pertinents, les références de ces articles ont été évaluées à leur tour. Lorsque les données pertinentes n'étaient pas disponibles dans les articles sélectionnés, les auteurs ont récupéré chaque fois que possible les données individuelles. Enfin, l'analyse a été réalisée à l'aide du logiciel Meta-Disc 1.4 [1].

**Résultats :** Au total, 1 456 articles répondaient aux critères de sélection, incluant 154 articles uniques. 108 articles ont été exclus après analyse du titre, abstract ou contenu. Enfin, sur les 46 articles sélectionnés, seuls 10 entraient dans le champ de cette analyse. Les données permettant l'analyse étaient disponibles pour neuf de ces articles. Les études considérées étaient prospectives pour 7 d'entre elles et incluaient un total de 449 patients avec IRA. La prévalence de l'IRA variait de 28 à 100 % et la prévalence de l'IRA non réversible de 13 à 67 % selon les articles. La qualité méthodologique des articles sélectionnés était évaluée selon la présence

des critères STARD. Au total, 146 des 176 patients (83 %) ayant un IR élevé avaient une IRA persistante contre 44 des 273 patients (16,1 %) ayant un IR normal. Aucun effet seuil n'était noté [Coefficient de Spearman entre sensibilité et spécificité de  $-0,41$  ( $P = 0,22$ )]. Après analyse groupée, l'existence d'un IR élevé était associée à la survenue d'une IRA persistante (OR : 30,0 ; IC 95 % : [9,1-98,3]) avec une sensibilité (0,83 ; IC 95 % : [0,77-0,88]) et une spécificité satisfaisante (0,85 ; IC 95 % : [0,80-0,89]). On notait cependant une hétérogénéité très importante dans ces résultats avec un  $I^2$  de 73 % pour l'OR groupé ( $P < 0,0001$ ). Après exclusion des études rétrospectives, l'IR restait associé à la survenue d'une IRA persistante (OR : 16,3 ; IC 95 % : [5,6-47,3]) avec une sensibilité, une spécificité ou des rapports de vraisemblance satisfaisants. L'hétérogénéité restait cependant importante entre les différentes études analysées ( $I^2$  : 66 % ;  $P = 0,007$ ). Seul le caractère prospectif de l'étude était associé significativement à l'hétérogénéité observée (RDOR : 0,02 ; IC 95 % : [0-0,97]). Ni le type de patient étudié ( $P = 0,46$ ), ni la réalisation du Doppler en aveugle ( $P = 0,66$ ) ne participaient à cette hétérogénéité.

**Conclusion :** Les données analysées suggèrent une performance satisfaisante du Doppler rénal pour le diagnostic de l'IRA persistante. L'hétérogénéité est cependant importante entre les différentes études réalisées probablement du fait de la taille limitée des études réalisées jusque-là. Bien qu'encourageants, ces résultats ne permettent cependant pas d'obtenir de réponse définitive et suggèrent la nécessité de poursuivre les investigations sur cet outil diagnostique.

#### Référence

1. Zamora J, Abaira V, Muriel A, et al (2006) Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. *BMC Med Res Methodol* 6:31

## SO004

### Variabilité de l'index de résistance rénal et insuffisance rénale aiguë chez les patients en choc septique : étude NORADIR

F. Beloncle<sup>1</sup>, N. Rousseau<sup>2</sup>, J.-F. Hamel<sup>3</sup>, A. Donzeau<sup>1</sup>, A. Foucher-Lezla<sup>1</sup>, R. Robert<sup>2</sup>, N. Lerolle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Département de réanimation médicale et de médecine hyperbare, CHU d'Angers, Angers, France

<sup>2</sup>Service de réanimation médicale, CHU de Poitiers, Poitiers, France

<sup>3</sup>Centre de recherche clinique, CHU d'Angers, Angers, France

**Introduction :** L'insuffisance rénale aiguë (IRA) complique environ 50 % des chocs septiques en réanimation. L'IRA est associée à un risque accru d'insuffisance rénale chronique et de décès à court et à long terme. L'index de résistance rénal mesuré par échographie Doppler (IR) apparaît comme un élément prédictif de survenue ou de récupération d'une IRA en réanimation et comme un élément d'étude physiologique de l'hémodynamique rénale. Cependant, l'IR ne peut être utilisé en pratique clinique en raison de performances statistiques moyennes, pouvant s'expliquer par la multiplicité de ses déterminants (en particulier la pression artérielle moyenne [PAM]). C'est pourquoi nous avons étudié les variations de l'IR en réponse à des variations de PAM, permettant d'une part de neutraliser l'effet de certains déterminants de l'IR, et d'autre part d'étudier spécifiquement la vasoreactivité rénale. Nous avons ainsi émis l'hypothèse que le rapport Delta IR/Delta PAM à J1 (défini par la différence de valeurs d'IR mesurés à 2 niveaux de PAM différents divisée par la différence entre ces 2 niveaux de PAM) serait un meilleur indice pronostique de survenue ultérieure d'une IRA que l'IR seul. Nous avons également cherché à modéliser les déterminants de l'IR.

**Patients et méthodes :** Il s'agissait d'une étude prospective observationnelle bicentrique. Les patients présentant un choc septique et n'ayant pas d'insuffisance rénale chronique préexistante (définie par une créatinémie de base  $> 130 \mu\text{mol/L}$ ) ont été inclus durant les 24 premières

heures suivant l'admission en réanimation. Une séquence de mesure comprenant au moins 2 mesures de l'IR réalisées à des niveaux de PAM différents sur 15 minutes (le plus souvent pendant un relais de serings électriques de noradrénaline) était effectuée au moment de l'inclusion. A chaque mesure de l'IR, les paramètres hémodynamiques étaient enregistrés. Les patients étaient évalués à J3 pour la dysfonction rénale selon la classification AKIN. Les patients AKIN 0 et 1 constituaient le groupe « pas d'IRA » et les patients AKIN 2 et 3, le groupe « IRA ». Les données présentées en médiane (et intervalle interquartile) étaient comparées en utilisant le test de Wilcoxon. Les déterminants de l'IR ont été étudiés avec un modèle linéaire mixte, adapté aux mesures répétées.

**Résultats :** Soixante-cinq patients ont été inclus. A J3, 35 patients présentaient une IRA et 30 n'en présentaient pas. Quinze patients sont décédés avant J28. L'IR mesuré à J1 était plus élevé dans le groupe IRA à J3 que dans le groupe « pas d'IRA à J3 » (0,73 [0,67-0,78] vs 0,67 [0,59-0,72],  $p = 0,001$ ). En revanche, le rapport Delta IR/Delta PAM n'était pas différent entre les groupes « pas d'IRA » et « IRA » à J3 ( $p = 0,915$ ). Nous avons introduits dans le modèle linéaire mixte pour la prédiction de l'IR, les paramètres suivants recueillis au cours de la première séquence de mesure : PAM, Pression pulsée (PP), la fréquence cardiaque (FC), le débit de noradrénaline (NAD) et la présence ou non d'une IRA à J3.

	Coefficient	Intervalle de confiance 95 %	p
FC > 80/min	-0,039	-0,068 ; -0,01	0,008
PAM	-0,002	-0,002 ; -0,001	< 0,001
PP	0,002	0,001 ; 0,002	< 0,001
IRA J3	0,066	0,035 ; 0,097	< 0,001
Débit NAD	-0,009	-0,019 ; 0,001	0,091
Effets résiduels	0,031	0,002 ; 0,027	0,036

Ce modèle montre que l'IR (et ses variations) sont prédites indépendamment par tous les paramètres testés (à la limite de la significativité pour la NAD) : une FC  $> 80$ , une augmentation de la PAM ou du débit de NAD entraînent une baisse de l'IR. L'IRA à J3 et l'élévation de la PP augmentent l'IR. La valeur élevée du coefficient des effets résiduels indique que le modèle explique encore imparfaitement l'IR et ses variations. Dans ce modèle, les interactions entre IRA J3 et PAM, IRA J3 et PP, IRA J3 et FC ont été cherchées mais n'étaient pas présentes ( $p = 0,37$  ;  $0,66$  et  $0,97$  respectivement), indiquant que la présence d'une IRA à J3 ne modifie pas les relations entre IR et PAM, IR et PP, IR et FC.

**Conclusion :** Le rapport Delta IR/Delta PAM ne permet pas d'améliorer les performances statistiques de l'IR pour prédire la survenue d'une IRA. La PAM et la PP influencent toutes les 2 dans un sens opposé l'IR, de manière indépendante et indépendamment de la présence d'une IRA.

## SO005

### Prévalence de la précharge-dépendance au cours des épisodes d'hypotension per-dialytique en réanimation

L. Bitker, C. Guérin, F. Bayle, G. Bourdin, S. Debord, V. Leray, A. Stoian, J.-C. Richard

Service de réanimation médicale et d'assistance respiratoire, CHU de Lyon, hôpital de la Croix-Rousse, Lyon, France

**Introduction :** L'hypotension est une complication fréquente de l'hémodialyse intermittente en réanimation, et aboutit fréquemment à un arrêt de la soustraction liquidienne. Toutefois, ce raisonnement n'est valable que si l'hypotension est en lien avec une hypovolémie. L'évaluation de la volémie est maintenant fiabilisée par des nouvelles techniques de monitoring permettant de classer les épisodes d'hypotension comme dépendants ou indépendants de la précharge myocardique. L'objectif principal de notre étude est d'évaluer la prévalence

de l'hypotension associée à une précharge dépendance, au cours des séances d'hémodialyse intermittente en réanimation, en utilisant le système de monitoring hémodynamique PiCCO.

**Patients et méthodes :** *Type d'étude :* cohorte observationnelle, monocentrique, rétrospective réalisée de mars 2012 à septembre 2013. *Critères d'inclusion :* Patients en insuffisance rénale aiguë, nécessitant une séance d'hémodialyse intermittente, au décours d'une défaillance hémodynamique ayant justifié l'implantation du système de monitoring hémodynamique PiCCO. *Critère de jugement principal :* Prévalence de l'hypotension associée à une précharge-dépendance au cours des séances d'hémodialyse intermittente. *Modalités :* Chaque séance d'hémodialyse bénéficiait d'une surveillance par un « infirmier technique » dédié reportant, par tranche de 30 minutes, les paramètres cliniques (pression artérielle, fréquence cardiaque...), et les données hémodynamiques en provenance du système PiCCO. Une épreuve de lever de jambe passif était aussi réalisée à chaque épisode d'hypotension. Les patients étaient considérés précharge-dépendants si le débit cardiaque augmentait de plus de 10 % lors cette épreuve. Une calibration du système PiCCO était réalisée au début et à la fin de la séance.

**Résultats :** 29 patients ont été inclus pour un total de 66 séances d'une durée de  $239 \pm 29$  min. Leur IGS2 était de  $50 \pm 16$ , et le contexte d'admission médical dans 100 % des cas. Les motifs d'implantation du système Picco étaient un choc septique pour 48 % des patients, un choc cardiogénique pour 24 %, un choc hémorragique pour 10 %, et des raisons diverses chez les 18 % restants. Le jour de la dialyse, le score SOFA des patients était de  $7 \pm 3$ . 52 % des patients étaient traités par noradrénaline, à la dose de  $0,08 \pm 0,12$  mg/kg/min, 8 % étaient traités par dobutamine, et 43 % étaient ventilés mécaniquement. La soustraction liquidienne s'élevait à  $2\,386 \pm 1\,268$  ml par séance, soit une perte horaire de  $598 \pm 327$  mL. 7 % des patients étaient précharge-dépendants immédiatement avant le début de la séance. Au moins un épisode d'hypotension (définie par une pression artérielle moyenne inférieure à 65 mm de Hg) a été observé dans 55 % des séances. La perte cumulée à la première hypotension était de  $650 \pm 881$  mL. La première hypotension apparaissait  $74 \pm 78$  min après le début de la séance. Lors de la première hypotension, seuls 31 % des patients étaient précharge-dépendants. 47 % des patients sont devenus précharge-dépendants en cours de séance, avec un délai d'apparition de  $115 \pm 81$  min.

**Conclusion :** Dans le contexte de notre centre, les 2/3 des épisodes hypotensifs survenant en cours de dialyse ne sont pas liés à une hypovolémie, et ne devraient donc pas justifier d'un arrêt de la soustraction liquidienne per dialytique.

## SO006

### L'endogline microparticulaire (CD105-MPs) est un marqueur de l'activation cellulaire au cours de l'atteinte rénale du choc septique

X. Delabranche<sup>1</sup>, J. Boisramé-Helms<sup>1</sup>, P. Asfar<sup>2</sup>, A. Berger<sup>1</sup>, J.-Y. Mootien<sup>3</sup>, T. Lavigne<sup>4</sup>, D. Schnell<sup>1</sup>, F. Toti<sup>5</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>Service de réanimation médicale, hôpital Émile-Muller, Mulhouse, France

<sup>4</sup>Ea 7290, université de Strasbourg, Strasbourg, France

<sup>5</sup>UMR 7213, université de Strasbourg, Illkirch-Grattenstaden, France

**Introduction :** L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquemment observée au cours du choc septique et associe une part fonctionnelle

par bas débit et une part lésionnelle par micro-angiopathie thrombotique et ischémie-reperfusion. L'endogline (CD105) est un marqueur précoce d'ischémie-reperfusion exprimé par l'endothélium en réponse à l'hypoxie et favorisant l'angiogenèse [1]. Une expression accrue a été associée à l'IRA dans des modèles d'ischémie-reperfusion chez l'animal [2]. Nous avons étudié l'expression de CD105 microparticulaire (CD105-MPs) au cours de l'insuffisance rénale au cours du choc septique chez l'homme.

**Patients et méthodes :** Étude prospective tricentrique ayant inclus 100 patients en choc septique. À côté des paramètres usuels d'hémostase nous avons mesuré à J1 et à J3 les microparticules totales (Anx-A5-MPs), endothéliales (CD105-MPs et CD31-MPs) et leucocytaires (CD11a-MPs) par test fonctionnel prothrombinase, des paramètres d'activation solubles endothéliaux (sE-sélectine) et plaquettaires (sP-sélectine, sGPV) et des cytokines (IL-6, IL-10, TNF $\alpha$  et MCP-1). L'IRA était diagnostiquée sur un stade Failure de la classification RIFLE et le recours à l'épuration extra-rénale (EER) était à la discrétion du clinicien. L'analyse statistique a été réalisée sur MedCalc™ 12.5.0. (NTC #01604551).

**Résultats :** 92 patients ont été analysés (2 exclus pour contre-indications et 6 pour défaut d'échantillons). Les patients ont été séparés en 3 groupes : (1) absence d'IRA, n = 39 ; (2a) IRA sans recours à l'EER, n = 19 et (2b) IRA avec EER, n = 35. L'IGS et le SOFA sont plus élevés ( $p < 0,05$ ) dans le groupe (2b) vs. (1) et (2a) :  $67 \pm 18$ ,  $51 \pm 14$ ,  $54 \pm 19$  et  $11,6 \pm 2,6$ ,  $8,7 \pm 2,4$ ,  $9,3 \pm 3,3$  respectivement. Parallèlement, on note une activation de la coagulation dans le groupe (2b), avec une augmentation de la génération de thrombine (F1 + 2) :  $733 \pm 435$ ,  $485 \pm 401$ ,  $588 \pm 457$   $\mu\text{mol/L}$  [70-230], du score ISTH de CIVD et du nombre de CIVD (%) :  $4,8 \pm 1,3$  (63 %),  $3,6 \pm 1,0$  (16 %),  $4,1 \pm 1,1$  (37 %). Le taux de MPs totales est augmenté dans la même proportion dans les 3 groupes, de même que celui de CD31-MPs reflétant l'apoptose endothéliale. Par contre, on observe une atteinte endothéliale au cours de l'insuffisance rénale à J1 avec augmentation de CD105-MPs et sE-sélectine mais aussi une activation leucocytaire accrue (CD11a-MPs/leucocytes) et plaquettaire (sP-sélectine/plaquettes et sGPV/ plaquettes) sans valeur prédictive du recours à l'EER. Les cytokines sont plus élevées au cours de l'IRA, en particulier MCP-1. Le recours à l'EER se traduit à J3 par une majoration de l'activation plaquettaire et une thrombopénie alors qu'il n'y a pas de différence dans la thrombine générée (F1 + 2) pouvant traduire une atteinte « mécanique ». Par contre, l'EER ne modifie pas le taux de CD105-MPs, CD11a-MPs/leucocytes, sE-sélectine entre les groupes (2a) et (2b) semblant exclure une épuration significative des MPs par l'EER continue. Les taux de cytokines sont fortement réduits à J3, mais sont plus élevés dans le groupe (2b) par rapport à (1) et à (2a).

**Conclusion :** Dans notre cohorte, l'IRA est associée à une plus grande activation de l'hémostase mais surtout à une activation cellulaire endothéliale (CD105-MPs, sE-sélectine) sans valeur prédictive quant au recours à l'EER. Il n'est pas possible de conclure entre libération accrue et réduction de la clairance, toutefois ces éléments plaident pour une atteinte organique et pourraient constituer des marqueurs de l'atteinte rénale. L'EER ne semble pas capable d'épurer les MPs mais se traduit par une activation plaquettaire et la persistance de taux élevés de cytokines.

## Références

- López-Novoa JM, Bernabeu C (2010) The physiological role of endoglin in the cardiovascular system. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 299:H959-74
- Docherty NG, López-Novoa JM, Arevalo M, et al (2006) Endoglin regulates renal ischaemia-reperfusion injury. *Nephrol Dial Transplant* 21:2106-19