

Immunité/approche expérimentale

Immunity/Experimental Approach

SRLF 2015

© SRLF et Lavoisier SAS 2014

FC085

Évaluation de l'index de performance myocardique (IPM) chez la souris saine et au cours d'un challenge endotoxinique

A Fayssol¹, L Lamothe², A Mansart³, R Carlier⁴, J Aboab⁵, D Annane¹
1. Réanimation, hôpital Raymond-Poincaré, Garches
2. Réanimation polyvalente, CHU Raymond Poincaré, Garches
3. Laboratoire d'étude de la réponse neuroendocrine au sepsis, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines EA4342, Versailles
4. Radiologie et imagerie médicale, hôpital Raymond-Poincaré, Garches
5. Réanimation médico-chirurgicale, hôpital Raymond-Poincaré, Garches

Introduction : l'analyse de l'atteinte hémodynamique est déterminante dans la prise en charge du patient en choc septique. Dans les modèles murins, l'échocardiographie permet d'analyser de façon non invasive la fonction systolique du ventricule gauche (VG). En revanche, l'analyse de la fonction diastolique reste difficile compte tenu des conditions physiologiques des souris et des difficultés techniques du Doppler. L'index de performance myocardique (IPM) est un paramètre qui permet d'évaluer la fonction diastolique et la fonction systolique du VG, en tenant compte du temps de contraction isovolémique, du temps de relaxation isovolémique et du temps d'éjection aortique. Nous nous sommes intéressés à l'analyse de l'IPM chez les souris au cours d'un challenge endotoxinique.

Patients et Méthodes : Nous avons utilisé des souris SWISS et un modèle de lipopolysaccharides (LPS) à 75mg/kg (dose létale 100% à 5 jours, survie : 28.9±2.9 heures). 5 souris ont été incluses par groupe. Des échocardiographies Doppler ont été réalisées à H0, H1, H4, H17 et H22 après injection (IP) soit de LPS ou de G5% pour un volume injecté équivalent. Pour chaque examen, nous avons recueilli les paramètres suivants : FEVG calculée à partir de la coupe Mmode parasternale petit axe (Teicholtz méthode), diamètres ventriculaires, ITV sous aortique à partir d'une coupe apicale 4 cavités modifiée, flux mitral, temps de contraction isovolémique TCIV, temps de relaxation isovolémique TRIV, temps d'éjection aortique TE et calcul de l'IPM (ou index de $Tei = TCIV + TRIV / TE$). Les résultats sont présentés sous forme de médiane avec interquartiles et les valeurs avec $p < 0,05$ sont considérées comme significatives.

Résultats : Validation du modèle : Chez les souris LPS, nous avons retrouvé une chute de l'ITV de 7 [6,4-7,6] mm à H0 versus 3,3 mm

[3,15-3,3] à H1 ($p < 0,001$) puis une altération secondaire de la FEVG, 70% [67-72] à H0 versus 34% [33-36] à H17 ($p < 0,001$). *** $p < 0,001$ et * $p < 0,05$.

Étude de l'IPM : L'IPM s'altère de 0,42 [0,38-0,44] à H0 à 0,63 [0,53-0,74] dès H1 ($p < 0,05$).

Discussion : Comme la littérature, nous obtenons une chute précoce du volume d'éjection systolique et tardive de la FEVG après injection de LPS. L'IPM s'altère lui précocement. Cet indice reflète la fonction systolique et diastolique du VG. Ainsi, l'altération de la fonction diastolique serait précoce au cours du choc septique et précéderait l'atteinte systolique.

Conclusion : L'IPM est un indice réalisable chez la souris. Cet indice s'altère précocement dans un modèle endotoxinique.

FC086

Une baisse de 20 % de fréquence cardiaque par traitement $\beta 1$ bloquant est associée à une altération des fonctions hépatique et rénale

L Lamothe¹, J Aboab², A Mansart³, D Annane⁴
1. Réanimation polyvalente, CHU Raymond Poincaré, Garches
2. Réanimation médico-chirurgicale, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches
3. Laboratoire d'étude de la réponse neuroendocrine au sepsis, Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines EA4342, Versailles
4. Réanimation, Hôpital Raymond-Poincaré, Garches

Introduction : De plus en plus d'études, qu'elles soient humaines ou expérimentales, plaident pour l'utilisation des $\beta 1$ bloquants au cours du sepsis. Dans la littérature, la posologie habituellement utilisée est basée, arbitrairement, sur une titration avec un objectif de baisse de 20% de fréquence cardiaque (FC). On ne connaît les effets de cette dose ni sur le système immunitaire ni sur les différentes fonctions d'organes. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les effets d'un $\beta 1$ bloquant, titré pour une baisse de 20% de FC, sur les fonctions hépatique et rénale au cours d'un challenge endotoxémique chez le rat et le cochon. Les objectifs secondaires sont d'approcher les débits sanguins régionaux du foie et du rein, dans un modèle endotoxémique chez le rat, par l'utilisation respectivement du vert d'indocyanine et de la clairance de l'inuline. Enfin, le dernier objectif est d'étudier le lien entre les cytokines circulantes et les dysfonctions d'organes chez le cochon dans ce même contexte.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude expérimentale randomisée et réalisée dans un laboratoire de recherche universitaire. Après injection intraveineuse d'endotoxine, les cochons sont randomisés pour recevoir soit un $\beta 1$ bloquant soit du sérum salé isotonique.

ITV en mm	H0	H1	H4	H17	H22
témoin	7,2 [6,5-7,8]	7,6 [6,8-8]	7,4 [6,5-7,8]	7 [6,4-7,3]	8 [7-8,5]
LPS	7 [6,4-7,6]	3,3 [3,15-3,3]***	3,5 [3,5-3,7]	2 [1,5-3,4]	2,2 [2,2-2,9]

FEVG %	H0	H1	H4	H17	H22
témoin	64 [60-72]	67 [67-68]	68 [67-68]	74 [69-74]	67 [65-73]
LPS	70 [67-72]	65 [61-70]	66 [63-66]	34 [33-36]***	36 [35-40]

IPM	H0	H1	H4	H17	H22
témoin	0,42 [0,39-0,45]	0,42 [0,40-0,42]	0,38 [0,36-0,42]	0,38 [0,34-0,40]	0,38 [0,36-0,42]
LPS	0,42 [0,38-0,44]	0,63 [0,53-0,74]*	0,54 [0,49-0,58]	0,86 [0,72-0,89]	0,98 [0,88-1]

Fig. 1

L'hémodynamique systémique, les taux de créatinine, bilirubine, lactates, cytokines, troponine, brain natriurétique peptide (BNP), cortisol et catécholamines sont colligés avant l'injection de LPS et durant le traitement par $\beta 1$ bloquant. En parallèle, les clairances de l'indocyanine et de l'inuline sont mesurées afin d'évaluer les débits sanguins régionaux du foie et du rein au cours d'un challenge endotoxique chez le rat traité ou non par $\beta 1$ bloquant. Dans les deux cas, la dose de $\beta 1$ bloquant est titrée pour une baisse de 20% de FC des animaux.

Résultats : L'utilisation de $\beta 1$ bloquant n'a pas d'effet significatif sur la pression artérielle, les taux de lactates, de troponine, BNP, cortisol et catécholamines. Chez les cochons LPS traités, on note une augmentation significative de la créatinine sanguine ($p=0,037$), de la bilirubine ($p=0,0039$) et de la glycémie ($p=0,014$). Les rats traités, quant à eux, présentent des clairances de l'inuline ($p=0,02$) et de l'indocyanine ($p=0,044$) abaissées.

Conclusion : Dans deux modèles endotoxémiques, chez le rat et le cochon, l'utilisation d'un $\beta 1$ bloquant titré pour une baisse de 20% de FC est associée à une altération des fonctions hépatique et rénale. Les résultats suggèrent que cela est lié à une baisse des débits sanguins régionaux dans ces organes. Aucune corrélation avec l'importance du syndrome inflammatoire n'a été retrouvée.

FC087

PTP1B inhibition and insulin resistance in experimental model of sepsis

E Delile¹, J Maupoint², D Coquerel², V Richard², F Tamion³

1. INSERM U1096, Rouen

2. U1096, Inserm, Rouen

3. Réanimation médicale, Centre Hospitalier Universitaire Rouen, Rouen

Introduction : It has long been recognized that sepsis induces changes in metabolism that tend to promote hyperglycemia and insulin resistance. The molecular mechanisms underlying hyperglycemia and insulin resistance are not well understood. The PI3-K/Akt pathway plays a major role in insulin-stimulated glucose transport. Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B) is a negative regulator of insulin signaling via PI3-K/Akt pathway. The aim of the present study was to investigate whether total or endothelial-specific PTP1B inactivation can improve insulin signalling and cardiovascular insulin resistance during sepsis.

Matériels et Méthodes : We developed a Cecal Ligation and Puncture (CLP) model of sepsis with subcutaneous fluid resuscitation. We used PTP1B^{-/-} mice from balb/c genetic background or endoPTP1B^{-/-} mice

from c57/bl6 genetic background obtained with classical Cre-loxP system. To obtain endoPTP1B^{-/-} we crossed Tie2-Cre (endothelial-specific promoter) with PTP1B-floxed (flox).

For studies at H16, we used only PTP1B^{-/-} mice. Glucose tolerance is assessed by glucose (GTT) and insulin (ITT) tolerance tests. To study insulin pathway, insulin i.v (0.5u/kg) is performed at H16 and muscle, heart, liver and adipose tissues were removed 15 minute after injection. For studies at H10, we used PTP1B^{-/-} and endoPTP1B^{-/-} mice. To evaluate glucose toxicity, glucose i.v (1 or 2 g/kg) was administered at 6, 7, 8 and 9 hours after CLP in mice. Cardiac function was assessed by echocardiography and organs are removed to evaluate inflammation and oxidative stress.

Résultats : Impaired glucose metabolism was found in mice 16 hours after CLP induction as shown by the disruption of glucose intake and insulin response during GTT and ITT. PTP1B^{-/-} mice showed improved GTT and ITT. Moreover, the limited increase of insulinemia in CLP PTP1B^{-/-} mice emphasizes the improvement of glucose metabolism. The single injection of insulin shows insulin pathway activation (phospho-PKB activation) without modification in PTP1B^{-/-} mice. The molecular biological studies conducted on samples confirm this result, showing that CLP induces an increase in inflammation or oxidative stress in both groups don't modify by glucose.

Our work at H10 showed no significant difference in glycemia on PTP1B^{-/-} and WT mice confirmed by molecular biology. Echocardiography showed a deterioration of cardiac function in both CLP groups not increased by glucose. These results show that balb/c genetic background isn't appropriate to study metabolism dysfunction.

We realized the same studies on c57/bl6 mice. We observe significative difference on glycemia and inflammation.

So, we realized this studies on endoPTP1B^{-/-} and flox mice. Glucose monitoring shows significant difference between endoPTP1B^{-/-} and flox mice. The molecular biological study conducted on heart showed no significant difference but the study of other tissues remains on hold.

Conclusion : Insulin-resistant hyperglycemia is commonly observed in sepsis. We have demonstrated that PTP1B inhibition have a significant effect on insulin sensitivity in experimental sepsis model. However, further studies will be required to understand the molecular mechanisms.

FC088

Impact de l'hyperoxie sur la myopathie dans un modèle murin de sepsis

L Pahulycz¹, M Piagnerelli², A Tassin¹, K Zouaoui³, A Legrand¹
1. Physiologie et Pharmacologie, Université de Mons - Campus Plaine de Nimy, Mons, Belgique

2. Réanimation polyvalente, Hôpital Civil Charleroi, Charleroi, Belgique

3. Laboratoire de médecine expérimentale, Hôpital Civil Charleroi, Charleroi, Belgique

Introduction : Le sepsis s'accompagne fréquemment d'une neuro-myopathie (1). Les mécanismes impliqués sont complexes et incluent un déséquilibre de la balance production/dégradation protéiques musculaires en faveur d'un catabolisme exacerbé (1). Cette destruction est liée à une stimulation, du système ubiquitine-protéasome par les cytokines circulantes pro-inflammatoires (TNF α et Interleukines -IL- 1 et 6), une augmentation de l'autophagie et de l'apoptose. Les altérations mitochondriales par les espèces radicalaires (ER) semblent aussi y contribuer (1). La synthèse des ER est augmentée lors de l'hyperoxie (2) mais ses effets sur l'atrophie et le métabolisme musculaire n'ont jamais été investigués. Nous avons étudié les effets de l'hyperoxie sur le métabolisme musculaire dans un modèle murin de sepsis.

Matériels et Méthodes : 40 souris ont été randomisées pour recevoir soit une injection intrapéritonéale (IP) de lipopolysaccharides (LPS) issus d'*E. coli* O111:B4 (10mg/kg, groupe septique S), soit une IP d'un volume équivalent de NaCl 0.9% (groupe contrôle C). Chaque groupe a été divisé en deux et placé dans une cage fermée avec une FIO₂ de 21% (groupe normoxie N) ou de 85% (groupe hyperoxie H) durant 3 jours. Divers paramètres tels que le poids corporel, la prise alimentaire et la température ont été mesurés quotidiennement, et la mortalité a également été suivie. Après ce délai, les souris ont été sacrifiées et les muscles *extensor digitorum longus* (EDL) et *soleus* ont été prélevés et leurs propriétés contractiles évaluées en bain d'organes. L'expression des atrogènes Muscle Ring Finger 1 (MuRF1) et atrogine 1 a été mesurée dans le *gastrocnemius* par western blot. Enfin, les taux plasmatiques d'IL6 et d'IL10 ont été mesurés par ELISA. Les données ont été traitées statistiquement par la réalisation d'une ANOVA suivie d'une analyse par les méthodes de Holm-Sidak pour les données paramétriques ou de Kruskal-Wallis pour les non-paramétriques.

Résultats : La mortalité à 72h est plus élevée dans le groupe SH que dans le groupe SN (42% vs 17%, pas de mortalité dans les groupes contrôle). Comme attendu, les souris S développent une hypothermie sévère dès 24h après l'IP, accompagnée par une perte de poids corporel. L'hypothermie se prolonge au-delà de 48h dans le groupe SH. Pour l'EDL, muscle exclusivement glycolytique, et le *soleus*, muscle partiellement oxydatif, la masse et la force maximale active isométrique diminuent de manière significative dans les souris S. Ces effets sont exacerbés par l'oxygénothérapie au niveau de l'EDL (CN : 11,4 \pm 0,7g, CH : 11,6 \pm 0,6g, SN : 8,9 \pm 0,5g, SH : 7,1 \pm 0,3g ; p<0.05), mais pas au niveau du *soleus* (CN : 6,1 \pm 0,5g, CH : 6,0 \pm 0,4g, SN : 4,2 \pm 0,6g, SH : 4,4 \pm 0,4g). À 72h, l'expression d'atrogine 1 est augmentée chez les souris SH (158 \pm 18 %), mais pas celle de MuRF1. L'IL10 est élevée chez l'ensemble des souris S de même que l'IL-6 qui est plus élevée chez les souris SH par rapport aux SN, entraînant une élévation significative du rapport IL6/IL10 dans ce groupe (SN : 0,71 \pm 0,09 vs SH : 1,33 \pm 0,22, p<0.001).

Discussion : Notre modèle animal de sepsis reproduit certaines de ses caractéristiques majeures, dont l'hypothermie et le syndrome cachexique. L'atrophie musculaire est mise en évidence par la perte de masse musculaire et l'expression d'atrogine 1 ainsi que la diminution de la force maximale active isométrique développée par le *soleus* et l'EDL. L'hyperoxie amplifie ces altérations dans le muscle EDL mais pas dans le muscle *soleus*. Ces altérations s'accompagnent d'une mortalité accrue et d'une accentuation du climat pro-inflammatoire sanguin. Ces observations peuvent suggérer que l'hyperoxie exacerbe la neuromyopathie liée au sepsis via une augmentation de l'inflammation systémique. Les mécanismes impliqués doivent être investigués.

Conclusion : L'hyperoxie amplifie certains effets délétères du sepsis et sa mortalité par des mécanismes s'accompagnant d'une élévation des cytokines inflammatoires. L'atrophie musculaire semble quant à elle amplifiée par l'hyperoxie en particulier au niveau du muscle glycolytique.

Références

1. Schefold JC et al. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2010; 1:147-57
2. Rodriguez-Gonzalez R et al. Shock 2014;42:148-53

FC089

Inactivation de l'antithrombine par les Neutrophil extracellular traps (NETs)

A Couteau-Chardon¹, E Bianchini², D Borgel², JL Diehl¹, JY Fagon¹
 1. Réanimation médicale, hôpital Européen Georges-Pompidou, Paris
 2. Ea4531 « ingénierie des protéines de l'hémostase à potentiel thérapeutique », UFR Pharmacie, Châtenay-Malabry

Introduction : La netose est une nouvelle forme d'activation des polynucléaires neutrophiles décrite en 2004 et qui correspond à la libération extracellulaire de filaments d'ADN nucléaire condensé, appelés *neutrophil extracellular traps* (NETs), décorés d'enzymes des granulations parmi lesquelles l'élastase neutrophile. Le maillage ainsi créé permet de piéger les agents pathogènes, empêchant leur dissémination. D'étroites relations entre les NETs et l'hémostase ont été rapportées dont l'activation des plaquettes par les NETs ou encore l'inhibition du tissue factor pathway inhibitor, un anticoagulant physiologique, dont le clivage par l'élastase est accéléré en présence de NETs. Ces phénomènes semblent participer à la formation de thrombi au cours du sepsis, puis à l'hypoxie tissulaire. L'antithrombine, un autre inhibiteur de la coagulation qui agit principalement en inhibant le FXa (activité anti-Xa) et la thrombine (activité anti-IIa), et dont la concentration plasmatique diminue au cours du sepsis, est également clivable par l'élastase neutrophile. L'interaction de cette protéine de l'hémostase avec les NETs, a fait l'objet de notre travail.

Résultats : La liaison de l'antithrombine aux NETs a dans un premier temps été étudiée en immunofluorescence. Après isolement et activation de polynucléaires humains, puis incubation avec de l'antithrombine humaine à concentration physiologique, l'ADN et l'antithrombine étaient marqués par des anticorps fluoromarqués avant observation au microscope à épifluorescence. Dans ces conditions, nous avons observé, en immunofluorescence, une superposition du marquage de l'antithrombine avec celui des filaments d'ADN indiquant une colocalisation, et donc une liaison de l'antithrombine humaine aux NETs. Les différentes formes d'antithrombine testées au cours de ce travail, antithrombine purifiée d'origine plasmatique sous forme native, latente ou clivée se lient de façon comparable avec les NETs, et cette liaison a aussi été observée lorsque les NETs sont incubés directement avec du plasma. Par ailleurs, cette liaison n'est ni inhibée, ni déplacée par le fondaparinux sodique, dérivé héparinique de très forte affinité pour l'antithrombine, suggérant que le site de liaison à l'héparine de l'antithrombine n'est pas impliqué dans cette interaction.

Les conséquences de cette interaction sur l'activité de l'antithrombine ont ensuite été étudiées par mesure de son activité anti-Xa, et étude en Western blot de la protéine, après incubation avec des NETs en suspension, en présence ou en l'absence d'un inhibiteur de l'élastase neutrophile. De façon intéressante, nous avons observé une perte de l'activité anti-Xa de l'antithrombine lorsque celle-ci était incubée avec des NETs. Cette inactivation est certainement liée à la présence d'élastase à la surface des NETs, puisque l'analyse en Western blot a

révélé un clivage de l'antithrombine comparable à celui observé lorsque l'antithrombine est incubée avec de l'élastase neutrophile purifiée. De plus, l'ajout d'un inhibiteur de l'élastase dans la solution de NETs inhibait les modifications observées, confirmant le rôle de l'élastase dans cette dégradation. Enfin, le clivage de l'antithrombine par les NETs était comparable à celui observé lorsque la protéine était incubée avec des quantités équivalentes d'élastase purifiée, montrant que ce clivage n'est pas catalysé par la présence de NETs.

Conclusion : Ces résultats montrent, pour la première fois, une liaison de l'antithrombine aux NETs qui s'accompagne de son inactivation par clivage via l'élastase libérée au cours de la netose. Même si les NETs ne semblent pas jouer le rôle de catalyseur du clivage de l'antithrombine par l'élastase neutrophile, ce mécanisme d'inactivation de l'antithrombine à la surface des NETs pourrait participer aux événements thrombotiques observés au cours du sepsis, entravant le pronostic de cette pathologie.

Références

1. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, et al (2004) Neutrophil Extracellular Traps Kill Bacteria. *Science* 303:1532–5
2. Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al (2010) Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med* 16:887–96

FC090

L'interféron gamma améliore la réponse immunitaire innée du raton nouveau-né lors de sepsis à *Escherichia coli*

N Le Saché¹, G Escourrou¹, C Ettreiki¹, P Rimensberger², P Tissières¹
 1. *Réanimation pédiatrique et néonatale, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre*
 2. *Réanimation pédiatrique et néonatale, Hôpitaux Universitaires de Genève HUG, Genève, Suisse*

Introduction : Le sepsis représente une cause majeure de mortalité dans les premières semaines de vie. Les nouveau-nés, en particulier prématurés, présentent un déficit sévère de la réponse immunitaire innée à l'infection, qui peut être amélioré ex vivo par l'interféron gamma (IFN γ). Nous formulons l'hypothèse que l'interféron gamma pourrait améliorer la réponse immunitaire innée in vivo dans un modèle murin de sepsis néonatal à *Escherichia coli*.

Matériels et Méthodes : Au 5^e jour de vie, des ratons reçoivent 0,2 microgrammes d'IFN γ par voie sous-cutanée. Le lendemain, ils sont infectés par une souche pathogène d'*E. Coli*. Les niveaux de bactériémie sont mesurés, et la courbe de survie étudiée. La réponse inflammatoire systémique est évaluée par dosage des cytokines plasmatiques. L'évaluation qualitative de la réponse immunitaire innée est basée sur la mesure des niveaux de transcription des principaux gènes impliqués dans la reconnaissance des bactéries à Gram négatif.

Résultats : Trente ratons ont été infectés, parmi lesquels 15 ont été stimulés par IFN γ , et 20 ratons témoin ont été traités par IFN γ ou sérum physiologique sans être infectés. Vingt-sept heures après infection, le taux de survie était plus élevé dans le groupe prétraité par IFN (4/10) que dans le groupe infecté non prétraité (1/10). Les niveaux de bactériémie à *E. Coli* étaient plus bas 12 heures après inoculation dans le groupe IFN. Les taux de cytokine étaient principalement modulés par la présence d'une infection. La diminution de l'expression du complexe de reconnaissance des bactéries à GRAM négatif, induite par l'infection, était corrigée par l'IFN γ .

Conclusion : L'interféron gamma améliore la clairance bactérienne et la survie dans un modèle d'infection néonatale à *E. Coli*. Il ne modifie pas le profil de réponse inflammatoire, mais améliore la reconnaissance bactérienne.

FC091

Analyse des granuleux immatures en postopératoire de chirurgie cardiaque: une nouvelle approche pour prédire l'infection. Étude pilote Influx

T Daix¹, E Guérin², C Hodler³, E Tavernier⁴, JP Marsaud⁵, F Gauthier⁵, A Piccard⁶, J Feuillard², P Vignon³, B François⁷

1. *Inserm CIC 1435, CHU Limoges, Limoges*
2. *Laboratoire d'hématologie/UMR CNRS 7276, CHU Limoges, Limoges*
3. *Réanimation polyvalente, CHU Limoges, Limoges*
4. *Inserm CIC 1415, CHRU Hôpitaux de Tours, Tours*
5. *Pôle anesthésie réanimation, CHU Limoges, Limoges*
6. *Chirurgie cardiaque et thoraco-vasculaire, CHU Limoges, Limoges*
7. *Inserm CIC 1435/réanimation polyvalente, CHU Limoges, Limoges*

Introduction : De récentes publications ont suggéré un intérêt pronostic de certaines sous-populations leucocytaires (CD10dim/CD16dim) mesurées par immunophénotypage leucocytaire à la phase précoce du sepsis [1]. Ces granuleux immatures sont aussi exprimés en postopératoire de chirurgie cardiaque [2], situation caractérisée par un état inflammatoire généralisé. Leur expression pourrait diminuer la réponse de l'organisme à une attaque bactérienne et favoriser l'apparition de complications infectieuses postopératoires.

L'objectif principal était d'évaluer la relation entre l'expression des granuleux immatures CD10dim/CD16dim ou d'autres populations leucocytaires identifiées par cytométrie en flux (CMF) et la survenue de complications infectieuses précoces après chirurgie cardiaque sous circulation extracorporelle (CEC). L'objectif secondaire était de comparer les modifications des populations leucocytaires à celles mises en évidence à la phase précoce du sepsis.

Patients et Méthodes : Il s'agit d'une étude pilote monocentrique observationnelle. Vingt-trois populations leucocytaires ont été étudiées par CMF en préopératoire et postopératoire de chirurgie cardiaque sous CEC. Les infections précoces (≤ 7 jours postopératoires) ont été colligées. Était inclus tout patient majeur bénéficiant d'une chirurgie cardiaque programmée. Les critères d'exclusion étaient l'immunodépression, la présence d'une pathologie inflammatoire chronique ou néoplasique et la prise d'immunosuppresseurs.

Résultats : Cinquante-neuf patients ont été analysés. La population des granuleux est celle qui subit le plus de modifications en post-CEC avec une excrétion massive de granuleux immatures CD10dim/CD16dim de 0,037 [0,027 - 0,067] G/L en préopératoire à 2,3 [1,4 - 3,8] G/L en postopératoire ; $p < 0,001$ et CD10dim/CD16pos, de 0,091 [0,034 - 0,37] G/L à 1,7 [1,2 - 2,8] G/L ; $p < 0,001$. Les populations lymphocytaires et les cellules dendritiques ne subissent pas de modification importante de leur expression, et les monocytes activés (CD16+) étaient eux légèrement augmentés. Huit complications infectieuses précoces ont été constatées (trois trachéobronchites et une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, deux infections urinaires et deux infections sur cathéter). La concentration postopératoire des granuleux immatures était plus élevée chez les patients présentant une infection secondaire par rapport aux patients sans complication septique, ses résultats sont résumés au sein du Tableau 1.

Discussion : Les granuleux immatures CD10dim/CD16dim pourraient contenir des cellules MDSC connues pour porter des propriétés immunosuppressives en limitant la réponse immunitaire des lymphocytes T

Tableau 1 Population leucocytaires identifiées par CMF en fonction de l'apparition d'une infection postopératoire secondaire

Variable	Patients (n=51)	Patients infectés (n=8)	p-value
Granulocytes CD10dim, (G/L)	4,1 [2,7 – 6,5]	6,4 [6 – 7,1]	0,042
Granulocytes CD10dim/CD16dim, (G/L)	2,3 [1,4 – 3,5]	3,8 [1,8 – 4,8]	0,078
Granulocytes CD10dim/CD16pos, (G/L)	1,5 [1 – 2,6]	2,5 [2,2 – 4,1]	0,058

[1]. Ceci pourrait expliquer la susceptibilité accrue aux infections chez les patients exprimant le plus cette population. Cependant cette hypothèse clinique devra être confirmée par l'analyse des cytokines produites par ces granuleux immatures.

Conclusion : Cette étude pilote suggère un lien possible entre l'expression postopératoire des granuleux immatures et l'apparition de complications infectieuses après chirurgie cardiaque.

Références

- Guérin E, Orabona M, Raquil MA, et al. Circulating immature granulocytes with T-cell killing functions predict sepsis deterioration. *Crit Care Med* 2014;42:2007-18
- Orr Y, Taylor JM, Bannon PG, et al. Circulating CD10-/CD16- neutrophils provide a quantitative index of active bone marrow neutrophil release. *BR J Haematol* 2005;131:508-19