

Un niveau bas et persistant d'HLA-DR monocytaire est associé indépendamment au développement d'infections nosocomiales après un choc septique

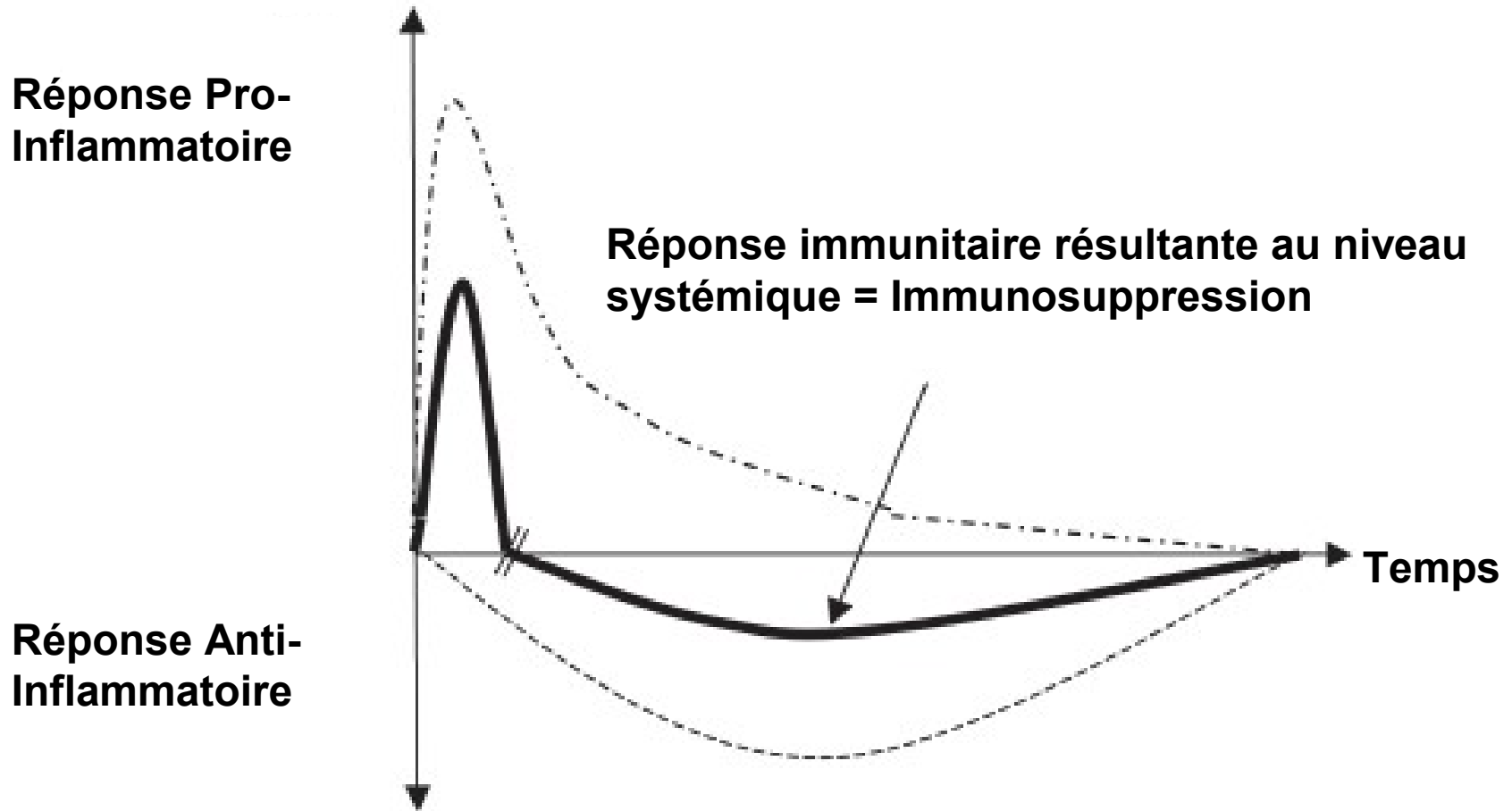
C. Landelle, A. Lepape, N. Voirin, E. Tognet, J. Bohé, P. Vanhems, G. Monneret
(Lyon)

SFHH 2009

Le choc septique

- 9% des admissions en réanimation (*Annane et al., Am J Respir Crit Care Med, 2003*)
- Incidence en augmentation : 7,0 en 1993 à 9,7 pour 100 admissions en 2000 (*Annane et al., Am J Respir Crit Care Med, 2003*)
- Incidence élevée d'infections nosocomiales (IN) secondaires (*Landelle et al., Infect Control Hosp Epidemiol, 2008*)
- Mortalité élevée :
 - entre 40 et 60% (*Annane et al., Am J Respir Crit Care Med, 2003 ; Friedman et al., Crit Care Med, 1998*)

La réponse inflammatoire dans le choc septique



Le marqueur HLA-DR monocytaire

- La mesure de la diminution de l'HLA-DRm (*Human Leukocyte Antigen-DR* monocytaire) est proposé comme un des marqueurs biologiques de la désactivation monocytaire (*Monneret et al., Mol Med, 2008 ; Schefold et al., Med Hypotheses, 2008*)
- Lien entre niveau bas d'HLA-DRm et altération des fonctions monocytaires (*Wolk et al., Blood, 2000 ; Astiz et al., J Lab Clin Med, 1996 ; Manjuck et al., J Lab Clin Med, 2000 ; Piani et al., Eur J Immunol, 2000*) :
 - Perte des propriétés pro-inflammatoires
 - Réduction des capacités à induire une réponse des lymphocytes T
- Bas niveau d'HLA-DRm : prédictif de la mortalité dans le choc septique (CS) (*Monneret et al., Intensive Care Med, 2006*)

Objectif

- Évaluer si un niveau bas d'expression de l'HLA-DRm, qui est un marqueur biologique reflétant l'immunodépression des patients, est associé avec un risque augmenté d'infections nosocomiales après un choc septique

Description de l'étude

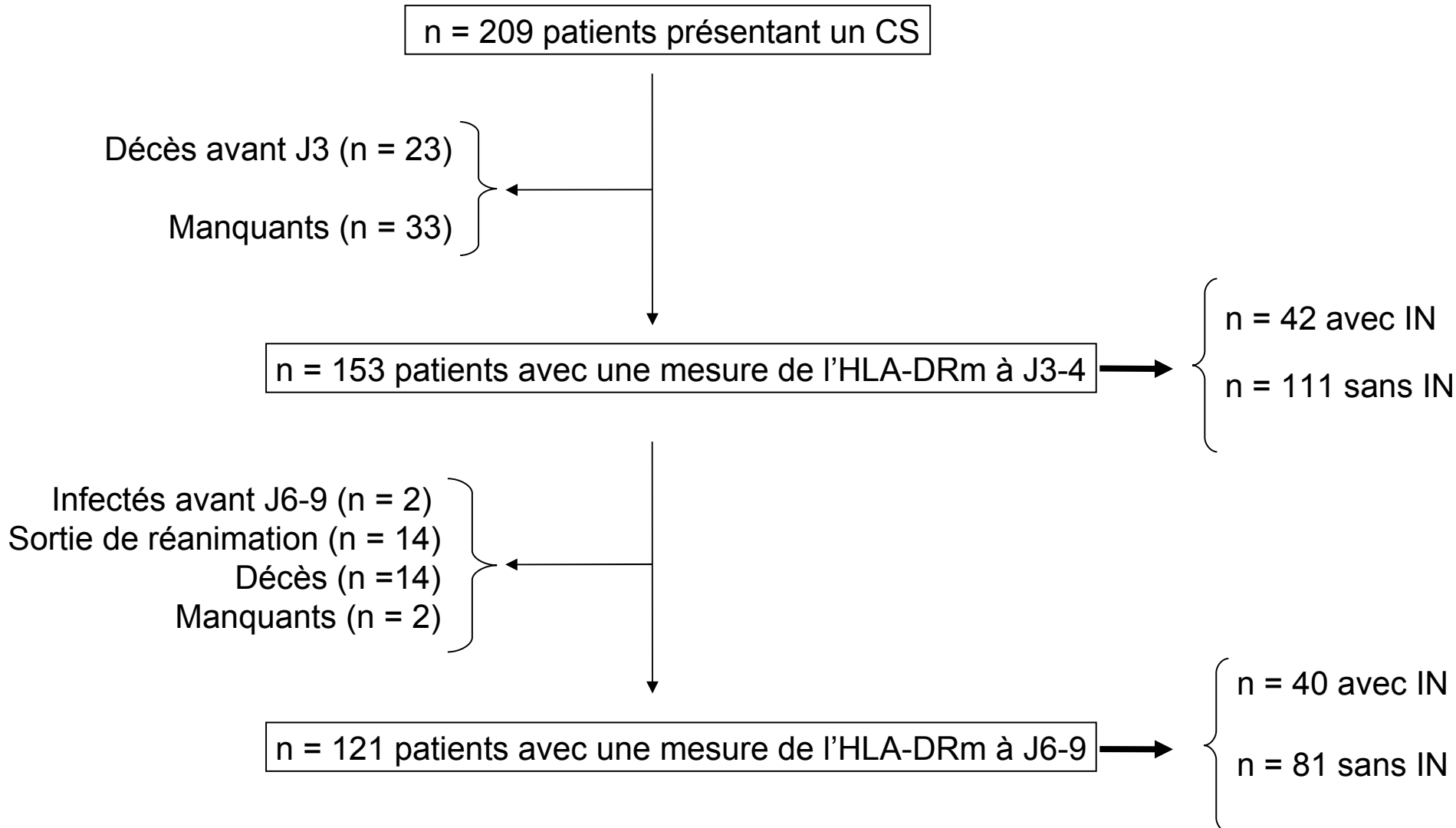
- Population
 - 209 patients de réanimation du Centre Hospitalier Lyon Sud
 - Décembre 2001 à Mai 2005
 - Critère d'inclusion : diagnostic de CS (*Bone et al., Chest, 1992*)
 - Critères d'exclusion : âge < 18 ans, aplasie
 - Suivi depuis inclusion jusqu'au décès ou sortie de réanimation

- Etude prospective associant :
 - Surveillance des IN (Réseau Réa CCLIN Sud Est)
 - Recueil de variables propres aux patients atteints de CS

- HLA-DRm :
 - Mesure par cytométrie de flux les jours 3-4 (J3-4) et les jours 6-9 (J6-9) :
 - en pourcentage de monocytes HLA-DR positifs sur l'ensemble de la population monocytaire (%)
 - en *Means of Fluorescence Intensities* (MFI) par rapport à la population totale monocytaire

- Aspect légaux et éthiques
 - Accord du CPP

Résultats : Flow chart (1)



Résultats : Type d'IN (2)

- 42 patients soit 27% ont présenté au moins une IN dans les suites du CS
- 28 patients => 1 IN ; 12 patients => 2 IN ; 2 patients => 3 IN
- 42 patients => 58 IN :
 - 28 pneumopathies
 - 13 infections urinaires
 - 9 infections liées au cathéter
 - 8 bactériémies
- Temps médian entre le CS et l'IN :
 - 14 jours (Interquartiles : 9-19)

Résultats : Comparaison 42IN+ vs 111IN- (3)

	IN + N=42	IN - N= 111	P
Caractéristiques liées à l'admission du patient			
Sexe ratio (H/F)	1,6	1,9	0,6
Age (en années)	63 [53-73]	65 [48-76]	0,7
Type d'entrée :			0,5
Médicale	19 (45%)	65 (59%)	
Chirurgie programmée	2 (5%)	5 (4%)	
Chirurgie urgente	19 (45%)	36 (32%)	
Traumatologie	2 (5%)	5 (4%)	
Au moins une comorbidité	19 (45%)	58 (52%)	0,4
Score de Mac Cabe :			0,08
Absence de maladie mettant en jeu le pronostic vital	25 (59%)	74 (67%)	
Mise en jeu pronostic vital dans un délai de 5 ans	8 (19%)	28 (25%)	
Maladie fatale en 1 an	9 (21%)	9 (8%)	

Les variables sont décrites par des effectifs et des pourcentages, des médianes et des interquartiles

Résultats : Comparaison 42IN+ vs 111IN- (4)

	IN + N=42	IN - N= 111	P
Caractéristiques liées au CS			
Indice de Gravité Simplifié II (IGSII) au début du CS	54 [48-63]	48 [39-61]	0,02
<i>Sepsis-related Organ Failure Assessment</i> (SOFA) à J1-2	11 [10-12]	9 [8-12]	0,003
Lieu d'acquisition du CS :			0,8
Communauté	23 (55%)	59 (53%)	
Hôpital	15 (36%)	44 (40%)	
Réanimation	4 (9%)	8 (7%)	
HLA-DRm (%)			
J3-J4	28 [15-48]	39 [24-54]	0,03
J6-9	35 [23-61]	49 [31-61]	0,06
HLA-DRm (MFI)			
J3-4	39 [28-81]	65 [36-91]	0,02
J6-9	49 [28-83]	68 [43-111]	0,01

Les variables sont décrites par des effectifs et des pourcentages, des médianes et des interquartiles

Résultats : Comparaison 42IN+ vs 111IN- (5)

	IN + N=42	IN - N= 111	P
Caractéristiques liées au traitement du CS			
Intubation	41 (98%)	92 (83%)	0,02
Durée d'intubation (en jours)	14 [7-25]	9 [4-15]	0,001
Voie veineuse centrale	42 (100%)	107 (96%)	0,5
Durée de cathétérisme veineux central (en jours)	23 [15-38]	10 [6-15]	<0,0001
Sonde urinaire	40 (95%)	102 (92%)	0,7
Durée du sondage urinaire (en jours)	20 [11-39]	10 [5-15]	<0,0001
Traitement anti infectieux :			0,5
Adéquat dans les 24 heures	28 (67%)	79 (71%)	
Adéquat dans un délai supérieur à 24 heures	13 (31%)	26 (23%)	
Inadéquat	1 (2%)	6 (5%)	
Traitement par corticoïdes	22 (52%)	46 (41%)	0,2
Traitement par épuration extra rénale	17 (40%)	18 (16%)	0,001

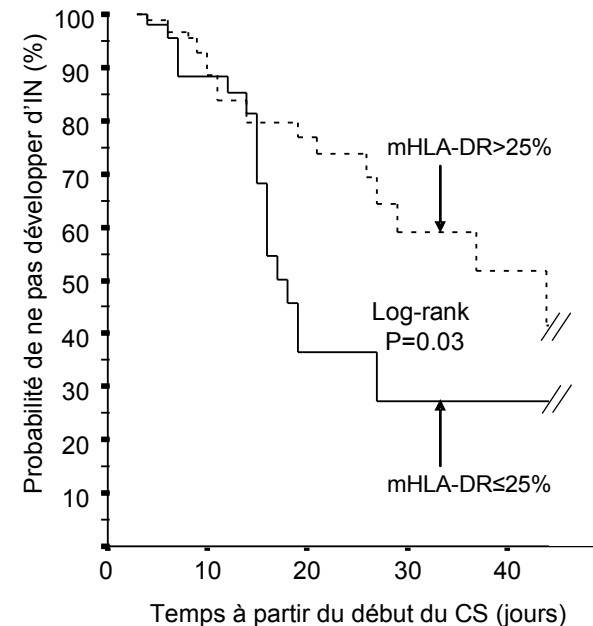
Les variables sont décrites par des effectifs et des pourcentages, des médianes et des interquartiles

Résultats : HLA-DRm bas est-il associé aux IN après un CS? (6)

- J3-4
- Courbe *Receiver Operating Characteristic* ou ROC :
 - Seuil de 25% à J3-4 après le CS
- Kaplan-Meier :

Résultats : HLA-DRm bas est-il associé aux IN après un CS? (6)

- J3-4
- Courbe *Receiver Operating Characteristic* ou ROC :
 - Seuil de 25% à J3-4 après le CS
- Kaplan-Meier :



Nombre de patients restant à risque

mHLA-DR > 25%	104	66	25	11	6
mHLA-DR ≤ 25%	49	31	7	3	3

Résultats : HLA-DRm bas est-il associé aux IN après un CS? (7)

- Modèle de Cox :
 - L'HLA-DRm <25% à J3-4 est le seul facteur indépendant associé avec le développement d'IN [RRa : 1,9 IC95% : 1,04-3,6; p=0,04] après ajustement sur le sexe, l'IGS II, le SOFA, la présence d'intubation et la présence de cathétérisme veineux central
- Résultats similaires en MFI

Résultats : HLA-DRm bas est-il associé aux IN après un CS? (8)

- J6-9
- Courbe ROC :
 - Seuil de 40% à J6-9 après le CS
- Modèle de Cox :
 - L'HLA-DRm <40% à J6-9 est le seul facteur indépendant associé avec le développement d'IN [RRa : 1,9 IC95% : 1,01-3,6; p=0,04] après ajustement sur le sexe, l'IGS II, le SOFA, la présence d'intubation et la présence de cathétérisme veineux central
- Résultats non significatifs en MFI

Discussion (1)

- Un niveau d'expression de l'HLA-DRm bas à J3-4 et persistant à J6-9 : susceptibilité de développer des IN
- Un niveau d'expression de l'HLA-DRm <25% à J3-4 est le seul facteur indépendant associé avec le développement d'IN après ajustement sur le sexe, l'IGSII, le SOFA, la présence d'intubation et la présence de cathétérisme veineux central

Discussion (2)

- HLA-DRm bas : prédictif de mortalité (*Monneret et al., Intensive Care Med, 2006*)
 - L'IGS II, le nombre de co-morbidités et le SOFA sont également des facteurs de risque

- HLA-DRm bas :
 - + bas chez les IN+ / IN- chez les post-opératoires, brûlés, poly-traumatologiques... (*Hershman et al., Br J Surg, 1990 ; Cheadle et al., Am J Surg, 1991 ; Satoh et al., Pancreas, 2002 ; Venet et al., Crit Care Med, 2007 ; Le Tulzo et al., J Am Respir Crit Care Med, 2004*)
 - Prédictif d'IN en réanimation cardiaque pédiatrique (*Allen et al., Crit Care Med, 2002*)

Discussion (3)

- Limites :
 - Faible nombre de patients
 - Différence entre extension, rechute du CS et IN
 - Pas de prise en compte de tous les facteurs de confusion du risque d'IN (transmission croisée, ratio infirmière-patient, environnement du patient, non observance des précautions standards)
 - Pas de prise en compte de tous les déterminants d'un niveau d'expression de l'HLA-DRm bas (transfusion)
- Résultats à valider par essai multicentrique

Discussion (4)

- Biomarqueur est un outil potentiel pour :
 - Identifier les patients à risque augmenté d'IN
 - Monitorer l'immunodépression

- Base rationnelle pour :
 - Restaurer les fonctions immunitaires (*Docke et al., Nat Med, 1997 ; Nakos et al., Crit Care Med, 2002*)
 - Utiliser les traitements antibiotiques prophylactiques pour des populations spécifiques de patients à haut risque (ex: les patients présentant un Accident Vasculaire Cérébral) (*Harms et al., PLoS ONE, 2008*)

Remerciements

- Le Laboratoire d'Épidémiologie et de Santé Publique, Lyon : **P Vanhems, N Voirin**
- Les équipes de réanimation du Centre Hospitalier de Lyon Sud: **A Lepape, J Bohé, E Tognet**
- Le laboratoire d'immunologie de l'Hôpital Édouard Herriot, Lyon : **G Monneret**
- Le CCLIN Sud Est
- Le Centre d'Investigation Clinique (CIC 201) de Lyon : **F Gueyffier**
- Les Hospices Civils de Lyon et le Centre National de la Recherche Scientifique
(Contrat d'Assistant Hospitalier de Recherche HCL/CNRS)