

# Intérêt prédictif du taux de fibrocytes intra-alvéolaires dans l'évolution en réanimation des patients intubés présentant une agression alvéolaire aiguë

J Gelly<sup>1,2,3</sup>, C Quesnel<sup>4,5</sup>, P Piednoir<sup>4,6</sup>, F Mentré<sup>1,2</sup>, B Crestani<sup>4,7</sup>, M Dehoux<sup>4,8</sup>

(1) Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR 738, F-75018 Paris, France, (2) INSERM, UMR 738, F-75018 Paris, France, (3) Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Département de Médecine Générale, F-75018 Paris, France, (4) INSERM, UMR 700, F-75018 Paris, France, (5) AP-HP, Hosp Tenon, Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale, F-75020 Paris, France, (6) AP-HP, Hosp Bichat, Département d'Anesthésie-Réanimation, F-75018 Paris, France, (7) AP-HP, Hosp Bichat, Service de Pneumologie, F-75018 Paris, France, (8) AP-HP, Hosp Bichat, Laboratoire de Biochimie A, F-75018 Paris, France

## Introduction

Le syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) représente la forme la plus sévère des agressions alvéolaires aiguës (ALI, pour *Acute Lung Injury*) et reste associé à une mortalité élevée en soins intensifs (40%). Les formes létales sont caractérisées par une altération de la réparation épithéliale avec une fibroprolifération inadaptée.

Les fibrocytes contribuent à la réparation tissulaire dans des modèles expérimentaux. Chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique, une augmentation du nombre de fibrocytes circulants a été associée à un mauvais pronostic. Chez les patients présentant une agression alvéolaire aiguë, des fibrocytes ont pu être détectés dans des cultures de cellules obtenues par lavage broncho-alvéolaire (LBA).<sup>[1]</sup>

**HYPOTHESE** : la présence de fibrocytes intra-alvéolaires pourrait être associée à un mauvais pronostic chez les patients sévèrement atteints par une agression alvéolaire aiguë.

**OBJECTIFS** : quantifier les fibrocytes intra-alvéolaires et évaluer leur valeur pronostique chez les patients ALI/SDRA.

## Matériel & méthodes

Etude de cohorte monocentrique prospective observationnelle menée dans les 3 unités de réanimations médicales et chirurgicales de l'hôpital Bichat (Paris, France) entre juin 2006 et avril 2008. Coordinateur et Investigateur principal : Pr Bruno CRESTANI (UMR 700, hôpital Bichat - Claude Bernard).

### Population de l'étude

**CRITERES D'INCLUSION** : patients  $\geq 18$  ans intubés et ventilés ayant nécessité un LBA à visée diagnostique dans le cadre des soins standards.

**CRITERES DE NON-INCLUSION** : âge  $< 18$  ans, fibrose pulmonaire préexistante, corticoïdes ou immunosuppresseurs, infection connue par le VIH, néoplasie pulmonaire, grossesse.

→ 122 patients ont été inclus et suivis pendant 28 jours et séparés en 3 groupes : SDRA (n=62), ALI (n=30) et témoins ventilés sans ALI/SDRA (n=30) selon les critères AECC.<sup>[2]</sup>

### Analyses statistiques

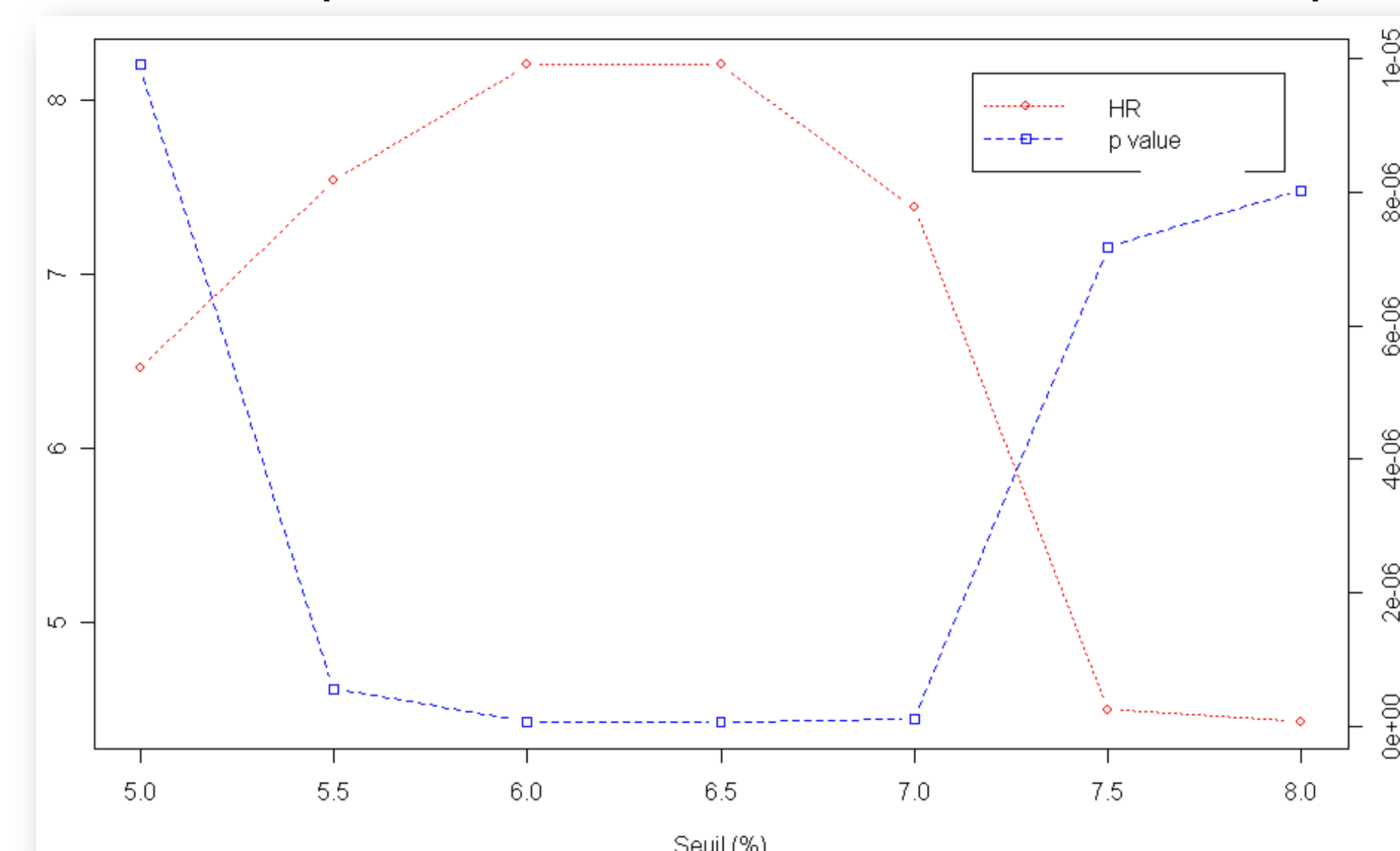
**CRITÈRE PRINCIPAL** : comparaison du taux de fibrocytes intra-alvéolaires entre les groupes ALI/ARDS et témoins (test non-paramétrique de Wilcoxon).

Les facteurs prédictifs de la survie à 28 jours des 92 patients ALI ou SDRA ont été recherchés à l'aide de modèles de Cox successifs. Une sélection pas-à-pas descendante à partir des variables avec  $p \leq 0,20$  en analyse univariée a permis d'obtenir le modèle de Cox final. Deux méthodes ont été utilisées pour déterminer un seuil optimal pour discrétiser la variable « fibrocytes intra-alvéolaires » : courbe ROC (Receiver Operating Characteristics) et indice de Youden ( $Y = \text{Sensibilité} + \text{Spécificité} - 1$ ) pour la mortalité à 28 jours (variable dichotomique) ; sélection du seuil expliquant au mieux le délai de survie post-LBA à partir d'un modèle de Cox (test de Wald).

Le test du rapport de vraisemblance a été utilisé pour comparer le modèle de Cox final avec ou sans « fibrocytes intra-alvéolaires » discrétisée comme covariable. Le C-index a été utilisé pour comparer la capacité de discrimination de ces modèles (fonction *rcorr.cens* de la librairie *Design* du logiciel R).<sup>[3]</sup>

## Résultats

Des fibrocytes étaient détectés dans 90/92 (98%) des LBA des patients avec ALI/SDRA. Le taux moyen de fibrocytes intra-alvéolaires était plus élevé chez les patients avec ALI/SDRA que chez les témoins (6,3% vs. 2,3% ;  $p < 0,001$ ).



**Graphique 2** : Représentation graphique des hazard ratio et p (test de Wald) pour chaque seuil expliquant le délai de survie post-LBA à partir d'un modèle de Cox.

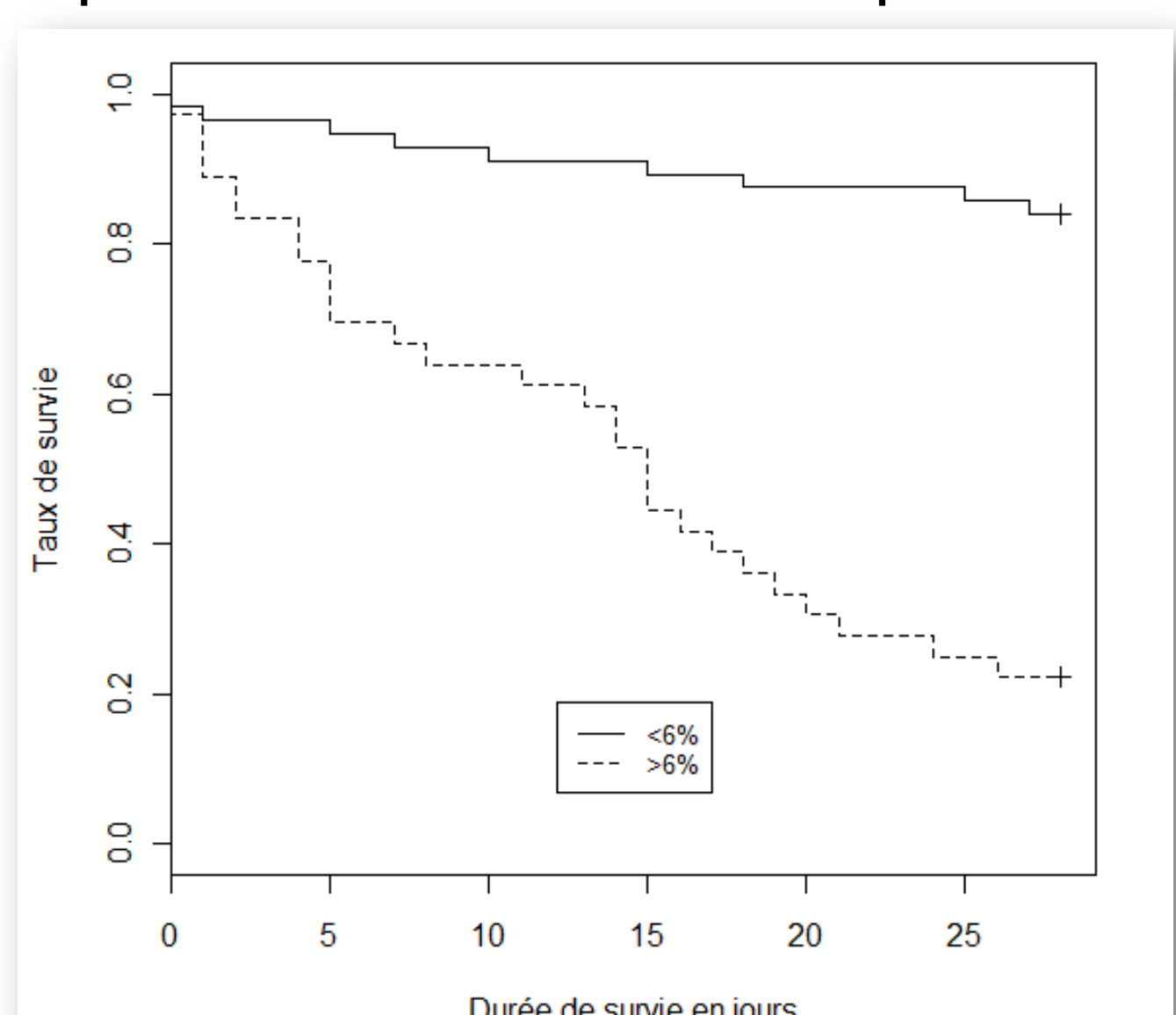
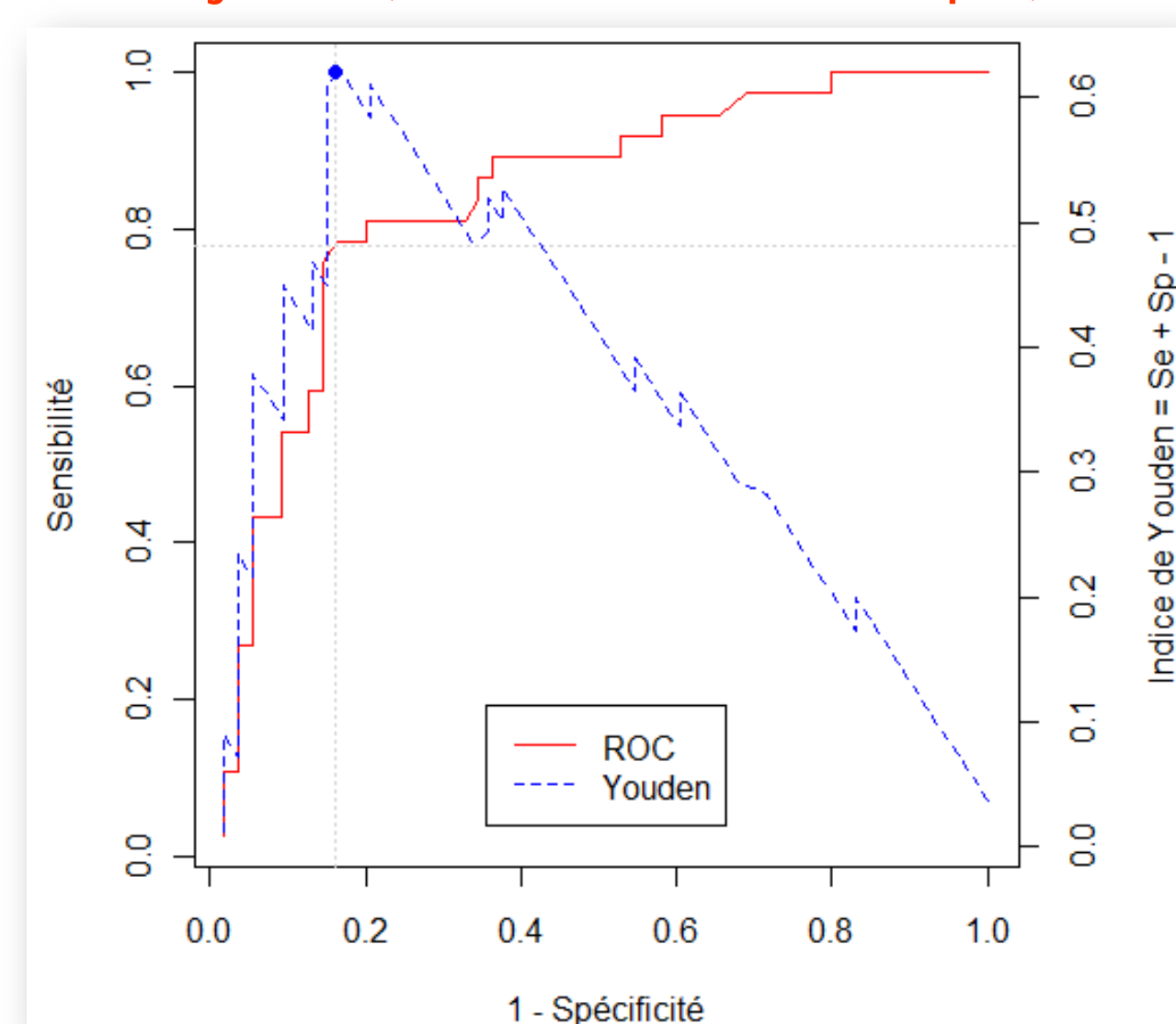
L'indice de Youden était le plus élevé pour un seuil de taux de fibrocytes intra-alvéolaires de 6,0% : Youden = 0,62 ; sensibilité = 78% ; spécificité = 84%. La réalisation itérative pour chaque seuil du modèle de Cox expliquant le délai de survie post-LBA permettait de retenir les seuils de 6,0 et 6,5%.

Le seuil retenu a donc été celui de 6%.

Un pourcentage de fibrocytes intra-alvéolaires  $> 6\%$  était détecté chez 36 patients sur 92 (39%, IC95% [29-50]). Une réduction significative de la durée de survie était constatée chez ces patients : moyenne de survie 14 jours, IC95% [11-17] (vs. 25 jours [23-27],  $p < 0,001$ ).

**Graphique 3** : Courbes de Kaplan-Meier de la survie post-LBA en fonction de la variable « fibrocytes intra-alvéolaires » discrétisée à 6,0%

**Graphique 1** : Courbe ROC et indice de Youden à partir de la mortalité à 28 jours (variable dichotomique).



Après ajustement sur l'âge, l'existence d'une comorbidité néoplasique et la sévérité de la maladie (score SOFA), le taux de fibrocytes intra-alvéolaires était associé à une surmortalité à 28 jours chez les patients avec ALI/SDRA : HR = 6,15 (IC95% [2,78-13,6] ;  $p < 0,001$ ) pour un taux de fibrocytes intra-alvéolaires  $> 6\%$ .

Variables	Modèle de Cox univarié		Modèle de Cox multivarié	
	HR [IC95%]	p	HR [IC95%]	p
<b>A l'admission</b>				
Age, /10 ans	1,04 [1,11-1,77]	0,005	1,37 [1,08-1,75]	0,01
Score SAPS II	1,02 [1,00-1,04]	0,01	-	-
Comorbidité néoplasique	2,63 [1,33-5,18]	0,005	4,14 [1,81-9,47]	$< 0,001$
<b>A l'inclusion</b>				
Score SOFA	1,23 [1,12-1,35]	$< 0,001$	1,27 [1,13-1,44]	$< 0,001$
Traitement vasopresseur	3,23 [1,59-6,54]	0,001	-	-
Transfusion	2,66 [1,33-5,32]	0,006	-	-
Hémodilution ou dialyse	2,86 [1,38-5,93]	0,005	-	-
Pneumopathie infectieuse	0,49 [0,25-0,96]	0,04	-	-
FiO <sub>2</sub>	1,02 [1,00-1,03]	0,01	-	-
PaO <sub>2</sub> , mmHg	1,01 [1,00-1,02]	0,01	-	-
<b>Lavage broncho-alvéolaire</b>				
Neutrophiles, % LBA	0,98 [0,97-0,99]	0,003	-	-
Fibrocytes, % LBA*	1,18 [1,11-1,26]	$< 0,001$	1,20 [1,12-1,29]	$< 0,001$
Fibrocytes, $> 6\%$ LBA	8,20 [3,83-17,6]	$< 0,001$	6,15 [2,78-13,6]	$< 0,001$
TGFβ-1, pg/ml LBA	0,99 [0,98-1,00]	0,02	-	-

Légende : ALI, syndrome respiratoire aigu ; SDRA, syndrome de détresse respiratoire aiguë ; HR, Hazard Ratio ; SAPS II, Simplified Acute Physiology Score ; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment ; LBA, Lavage Broncho-Alvéolaire ; FiO<sub>2</sub>, fraction inspirée d'oxygène ; PaO<sub>2</sub>, pression partielle artérielle d'oxygène ; TGFβ-1, Transforming Growth Factor beta-1.  
\* Par soucis de clarté, seules les estimations propres à la variable « fibrocytes intra-alvéolaires » non discrétisée ont été ici représentées.

**Tableau 1** : Modèles de Cox univarié et multivarié expliquant la mortalité des patients ALI/SDRA.

Le test du rapport de vraisemblance utilisé pour comparer le modèle de Cox final, avec ou sans « fibrocytes intra-alvéolaires » discrétisée comme covariable, était significatif ( $p = 1,0 \cdot 10^{-06}$ ). L'introduction de la covariable « fibrocytes intra-alvéolaires » discrétisée dans le modèle de Cox final améliorait son pouvoir discriminant du délai de survie post-LBA (C-index = 0,85, IC95% [0,79-0,91] vs. 0,78 [0,71-0,85] ;  $p = 0,007$ ).

## Discussion

Les fibrocytes sont détectables dans le LBA des patients avec ou sans ALI/SDRA. Leur taux intra-alvéolaire constitue un indicateur d'évolution défavorable chez les patients avec ALI/SDRA, indépendamment de critères cliniques tels que l'âge, une comorbidité néoplasique et la sévérité de la maladie (score SOFA). La convergence des méthodes utilisées pour construire ce modèle témoignent d'une certaine robustesse du modèle final, mais d'autres études sont cependant nécessaires pour confirmer la valeur péjorative d'un taux de fibrocytes intra-alvéolaires supérieur à 6% et pour tenter de construire un score pronostique pour prédire la morbi-mortalité des agressions alvéolaires aiguës en réanimation.

### Références :

- [1] Quesnel C, Nardelli L, Piednoir P, et al: Alveolar fibroblasts in acute lung injury: biological behaviour and clinical relevance. Eur Respir J 2010; 35: 1312-1321
- [2] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 818-824
- [3] Pencina MJ, D'Agostino RB. Overall C as a measure of discrimination in survival analysis: model specific population value and confidence interval estimation. Stat Med 2004;23:2109-23.