

Réanimation respiratoire : translationnel

ID: 118

Clusterisation des patients en SDRA par l'utilisation de biomarqueurs inflammatoires, une analyse post-hoc de la cohorte FROG-ICU

P. Blot*(1), C. De roquetaillade(1), M. Durand(2), J. Cartailleur(2), A. Mebazaa(1), E. Gayat(1), B. Chousterman(3)

(1) Département d'anesthésie réanimation, APHP, Hôpital Lariboisière, Paris, France, (2) UMR-S 942 Cardiovascular MARKers in Stressed CONdiTions - MASCOT, INSERM, Paris, France, (3) Département d'anesthésie réanimation, APHP, Hôpital Lariboisière, Paris, France

**Auteur présenté comme orateur*

Position du problème et objectif(s) de l'étude:

Les patients en SDRA (syndrome de détresse respiratoire aiguë) peuvent être classifiés en 2 clusters, généralement décrits comme hyper et hypo inflammatoires. Ces clusters sont associés au pronostic et à des réponses différentes aux traitements (niveaux de PEEP, balance hydrosodée, statines)1-3. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les performances d'un panel de biomarqueurs de l'inflammation pour prédire l'appartenance à l'un des deux clusters classiquement décrits dans le SDRA.

Matériel et méthodes:

FROG-ICU est une étude prospective observationnelle multicentrique qui décrit les caractéristiques de patients en réanimation ventilé et/ou sous catécholamines. Des biomarqueurs ont été mesurés dans le plasma à l'admission. Nous avons utilisé les biomarqueurs de l'inflammation suivants : IL6; sTREM1; sFLT1; ST2; GAL3; calprotectine; suPAR et GDF-15. Les plaquettes et le bicarbonate ont été inclus car d'autres études ont montré leur valeur pour clusteriser les malades.

Nous avons réalisé une analyse en cluster par K-means sur les patients en SDRA de la cohorte. Le nombre de clusters a été calculé à partir des résultats combinés de 30 méthodes statistiques.

Toutes les combinaisons de biomarqueurs ont été testées en régression logistique pour prédire le cluster. La meilleure combinaison utilisant le plus faible nombre de biomarqueurs a servi à établir un score sur une cohorte d'entraînement (échantillon aléatoire de 70%) puis validé sur une cohorte de validation (30% de la cohorte initiale).

Résultats & Discussion:

Sur les 2030 patients de la cohorte FROG-ICU, 873 remplissaient les critères de SDRA. Sur les 30 méthodes statistiques testées le nombre optimal de clusters était de 2. Le K-means est un algorithme non supervisé qui regroupe des observations en clusters en calculant la distance entre chaque point de données à un centroïde. Les patients ont été répartis en 2 clusters (figure 1A).

Les caractéristiques cliniques et biologiques à l'admission ainsi que l'évolution sont décrites dans le tableau 1. Le cluster 1, hypo-inflammatoire, contient 522 (60%) malades. Le cluster 2, hyper-inflammatoire, contient 351 (40%) malades. Les patients appartenant au cluster 2 étaient plus vieux, plus comorbides, plus graves et avaient une mortalité supérieure. (Figure 1B)

En utilisant un score dérivé de sTREM1 et ST2 on pouvait prédire l'appartenance aux clusters avec une AUC de 0.95 (0.93-0.96) sur cohorte d'entraînement et une AUC de 0.95 (0.92-0.97) sur la cohorte de validation interne. (Figure 1C)

Conclusion:

L'identification du cluster hypo ou hyperinflammatoire chez un patient à partir d'un panel de biomarqueurs

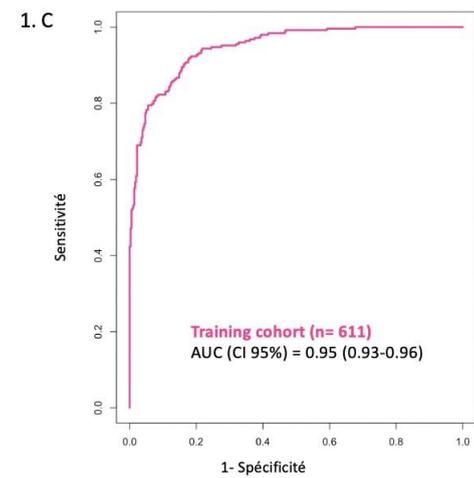
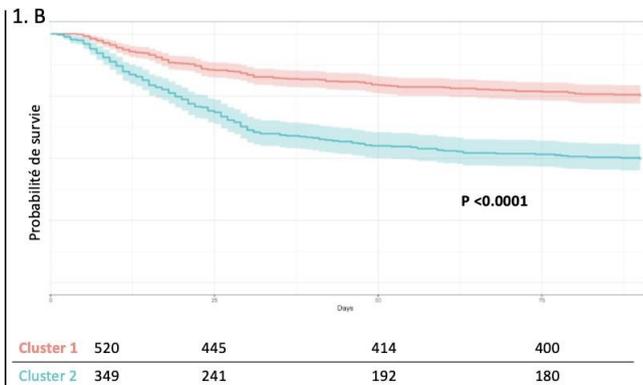
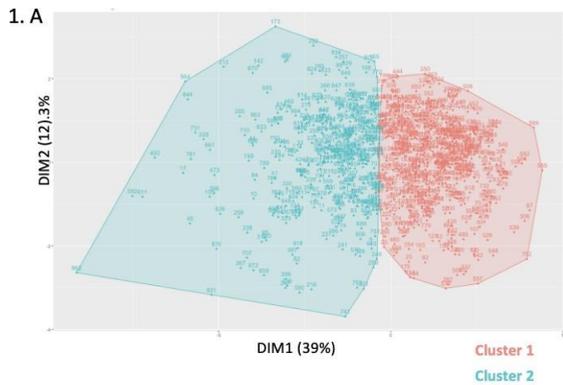
permet au clinicien de stratifier le risque de décès et au chercheur de sélectionner des populations de malades plus homogènes, notamment dans le cadre du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les patients atteints de SDRA de la cohorte FROG-ICU peuvent être séparés en 2 groupes. Ces deux clusters diffèrent sur la gravité initiale, le motif d'admission et sur leur survie.

Un score clinique basé sur le dosage de 2 biomarqueurs (sTREM1 et ST2) permettrait avec une AUC à 0.94 d'identifier à quel cluster appartiendrait le patient. Ce score nécessite une validation externe pour être validé.

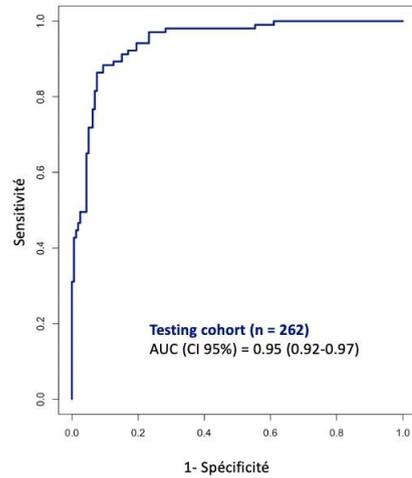
Références bibliographiques:

1. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(8):611-620. doi:10.1016/S2213-2600(14)70097-9
 2. Famous KR, Delucchi K, Ware LB, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome Subphenotypes Respond Differently to Randomized Fluid Management Strategy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(3):331-338. doi:10.1164/rccm.201603-0645OC
 3. Calfee CS, Delucchi KL, Sinha P, et al. Acute respiratory distress syndrome subphenotypes and differential response to simvastatin: secondary analysis of a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2018;6(9):691-698. doi:10.1016/S2213-2600(18)30177-2



Score =
 $2.84 * (\log_{10}[sTREM1]) +$
 $1.50 * (\log_{10}[ST2]) +$

If > 9.10 then cluster 2
 If < 9.10 then cluster 1



	Cluster 1 n = 522 (hypo-inflammatoire)	Cluster 2 n=351 (hyper-inflammatoire)	p-value
Age	64.00 [51.00, 73.00]	67.00 [56.00, 76.00]	0.001
BMI	27.24 [23.59, 31.10]	27.47 [24.26, 31.62]	0.320
IGS2	44.00 [32.00, 58.75]	56.00 [43.00, 72.00]	<0.001
SOFA admission	7.00 [4.00, 9.00]	10.00 [6.00, 12.00]	<0.001
Charlson	1.00 [0.00, 2.00]	2.00 [0.00, 3.00]	<0.001
Catécholamines (%)	168 (33.1)	239 (70.1)	<0.001
PaO₂/FiO₂	207.75 [150.00, 250.00]	177.78 [127.21, 227.75]	<0.001
PaCO₂ (mmHg)	40.00 [36.00, 46.00]	38.00 [34.00, 42.75]	<0.001
Mortalité hospitalière	111 (21.3)	169 (48.1)	<0.001
Mortalité à J90	127 (24.4)	174 (49.9)	<0.001
Durée d'hospitalisation en réanimation	14.50 [10.00, 23.00]	18.00 [10.00, 30.00]	0.001
Plaquettes (G/L)	194.00 [129.00, 283.25]	123.00 [69.50, 203.00]	<0.001
Bicarbonates mmol/L	25.00 [23.00, 28.00]	22.00 [19.00, 25.00]	<0.001
Log10 IL6	1.94 [1.62, 2.31]	2.37 [1.98, 2.96]	<0.001
Log10 sTREM1	2.83 [2.73, 2.95]	3.19 [3.06, 3.31]	<0.001
Log10 sFLT1	2.05 [1.93, 2.22]	2.45 [2.22, 2.79]	<0.001
Log10 ST2	2.40 [2.20, 2.62]	2.92 [2.64, 3.11]	<0.001
Log10 GDF-15	3.71 [3.46, 3.90]	4.28 [4.06, 4.57]	<0.001
Galectine 3	16.85 [12.90, 22.20]	34.40 [24.60, 53.18]	<0.001
Calprotectine	2.70 [1.60, 4.40]	3.70 [1.90, 7.85]	<0.001
suPAR	6.55 [4.50, 10.38]	16.30 [10.90, 25.10]	<0.001
Vt ml/kg	7.15 [6.18, 8.43]	7.06 [6.37, 8.12]	0.822
PEP (cmH₂O)	6.00 [5.00, 8.00]	7.00 [5.00, 8.00]	0.001
Pression plateau (cmH₂O)	21.00 [16.00, 26.00]	24.00 [19.00, 29.00]	<0.001
Curare (%)	213 (40.8)	149 (42.5)	0.679
Diagnostic à l'admission			<0.001
Sepsis	114 (21.8)	140 (39.9)	
Choc hémorragique	20 (3.8)	24 (6.8)	
Insuffisance cardiaque	61 (11.7)	26 (7.4)	
Métabolique	6 (1.1)	4 (1.1)	
Neurologique	63 (12.1)	17 (4.8)	
Insuff. respiratoire aiguë	158 (30.3)	61 (17.4)	
Chirurgie programmée	47 (9.0)	36 (10.3)	
Traumatisme grave	35 (6.7)	6 (1.7)	
Autre	18 (3.4)	37 (10.5)	

Les auteurs déclarent avoir une relation financière impliquant l'auteur ou ses proches (salaires, honoraires, soutien financier éducationnel) et susceptible d'affecter l'impartialité de la présentation.: L'étude FROG-ICU a été financée par le laboratoire Roche Diagnostics.