

LE PLASMA DES PATIENTS EN CHOC SEPTIQUE MODIFIE IN VITRO LA RESPIRATION MITOCHONDRIALE DES LYMPHO-MONOCYTES HUMAINS ET DES CELLULES DE LIGNEES LYMPHOCYTAIRES ET MONOCYTAIRES

Raphaël CLERE-JEHL

Introduction : Dans le but de comprendre les mécanismes menant au syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire (CARS) suivant un choc septique, ce travail a étudié les modifications de la respiration mitochondriale des lymphocytes et monocytes de patients en choc septique sur 7 jours, ainsi que l'influence du plasma septique.

Patients et méthodes : Nous avons inclus des patients admis en réanimation médicale pour choc septique, respectant les critères diagnostiques de la *Surviving Sepsis Campaign* de 2012. Après isolement des lymphocytes et monocytes sur gradient de Ficoll, nous avons évalué la respiration mitochondriale par mesure de la consommation d'O₂, exprimée en pmol/s/millions de cellules dans le plasma, par oxygraphie haute résolution à J1, J2 et J7, comparée aux sujets sains. L'effet du plasma septique vs sain sur la respiration mitochondriale des lymphocytes et monocytes septiques, ainsi que sur les lignées cellulaires U937 et CEM, a été mesuré. Nous avons également mesuré la production d'anions O₂⁻ par résonance paramagnétique électronique sur sang total des patients, le pH plasmatique, et l'apoptose lympho-monocytaire par marquage à l'annexine V.

Résultats : Les lympho-monocytes septiques ont montré à J1, J2 et J7 une consommation d'O₂ de respectivement 8,18 ±2,77, 9,50 ±1,60 et 10,72 ±2,34 pmol/s/millions de cellules, significativement plus élevée ($p < 0,01$) que les lympho-monocytes sains, à 4,56 ±1,29, en plasma frais homologue ; les résultats étaient similaires en plasma décongelé hétérologue. Concernant l'étude du plasma sur les lympho-monocytes septiques à J1, on observait cependant une tendance à une consommation d'O₂ plus élevée en plasma sain *versus* plasma septique J1 (14,02 ±10,12 vs 9,65 ±6,34; $p = 0,13$). Sur les 2 lignées cellulaires, l'oxygraphie a montré une augmentation significative de la consommation d'O₂ en plasma sain vs septique J1 : 13,11 ±0,59 vs 9,67 ±1,77 ($p = 0,002$) pour les cellules U937, et 7,54 ±1,39 vs 6,87 ±1,11 ($p = 0,03$) pour les cellules CEM. Il n'y avait pas de différences significatives concernant le pH plasmatique, la production d'anions O₂⁻ ni d'apoptose lympho-monocytaire entre sujets septiques et sains.

Conclusion : Notre travail retrouve une augmentation de la respiration mitochondriale des lymphocytes et monocytes septiques, dès l'admission en réanimation, contrastant avec un effet inhibiteur du plasma septique sur la respiration mitochondriale. Ces éléments suggèrent une compensation précoce par biogénèse mitochondriale, en réponse à une atteinte mitochondriale initiale, dont la compréhension pourrait permettre de mieux contrôler le syndrome de réponse anti-inflammatoire compensatoire.