



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**EVALUATION BIO-CLINIQUE ET VALEUR PRONOSTIQUE DU  
MR –proADM A LA PHASE AIGUE DU CHOC SEPTIQUE**

**Présentée et soutenue publiquement le 30 Septembre à 16h**

**Au Pôle Recherche**

**Par Benjamin Kowalski**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Rémi NEVIERE**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE**

**Monsieur le Professeur Raphael FAVORY**

**Directeur de Thèse : Madame le Docteur Claire BOULLE GERONIMI**

# TABLE DES MATIERES

<b>1</b>	<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>2</b>	<b>L'HYPOREACTIVITE VASCULAIRE DU CHOC SEPTIQUE.....</b>	<b>13</b>
2.1	Physiologie : contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire .....	13
2.2	Physiologie : relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire .....	16
2.3	<b>Les mécanisme en cause .....</b>	<b>16</b>
2.3.1	Le monoxyde d'azote (NO).....	16
2.3.2	Les canaux potassiques (ATP-dépendants et calcium-dépendants).....	17
2.3.3	Modifications du signal catécholaminergique.....	17
2.4	<b>Thérapeutiques .....</b>	<b>18</b>
2.4.1	Catécholamines.....	18
<b>3</b>	<b>Le MR-proADM.....</b>	<b>19</b>
3.1	L'Adrénomedulline.....	19
3.2	Récepteur de l'ADM .....	21
3.3	Lieu et facteurs de synthèse de l'ADM .....	22
3.4	Le Mid Regional proADM .....	22
<b>4</b>	<b>ACTIVITE BIOLOGIQUE DE L'ADM .....</b>	<b>23</b>
4.1	<b>Effets cardio-circulatoires.....</b>	<b>23</b>
4.1.1	Effets sur les cellules endothéliales .....	23
4.1.2	Effets sur le cardiomyocytes.....	23
4.1.3	Effets sur la régulation de la pression artérielle.....	24
4.2	<b>Autres effets.....</b>	<b>24</b>
4.2.1	Effets sur la coagulation .....	24
4.2.2	Effets sur l'angiogenèse et la croissance tumorale.....	24

4.2.3	Effets rénaux .....	24
4.2.4	Effets cérébraux.....	25
4.2.5	Effets pulmonaires .....	25
<b>5</b>	<b>Situations pathologiques favorisant la synthèse d'ADM.....</b>	<b>26</b>
5.1	Situation physiopathologique et système cardio-circulatoire.....	26
5.1.1	L'insuffisance cardiaque .....	26
5.1.2	L'infarctus du myocarde (IDM).....	27
5.1.3	L'hypertension artérielle (HTA).....	27
5.2	Situation physiopathologique et fonction rénale.....	27
5.3	Situation physiopathologique et poumon .....	28
5.4	Situation physiopathologique et sepsis .....	29
5.4.1	Synthèse endothéliale de l'ADM.....	29
5.4.2	Mécanisme de l'action hypotensive de l'ADM .....	29
5.4.3	Les études concernant le MR-proADM chez les patients septiques .....	30
<b>6</b>	<b>MATERIEL ET METHODE .....</b>	<b>32</b>
6.1	Matériel.....	32
6.1.1	Le type d'étude.....	32
6.1.2	Les patients .....	32
6.1.3	Déroulement du protocole .....	33
6.1.4	Les données recueillies.....	35
6.2	Méthode de dosage .....	38
6.3	Analyse statistique .....	39
<b>7</b>	<b>RESULTATS .....</b>	<b>40</b>
7.1	Caractéristiques de la population étudiée .....	40
7.1.1	Les données démographiques : .....	40
7.1.2	Les données de gravité : .....	40

7.1.3	Les données macrocirculatoires:.....	40
7.1.4	Les données microcirculatoires : .....	40
7.1.5	Les données infectieuses : .....	41
7.1.6	Les données rénales :.....	41
7.1.7	Les données de mortalité : .....	41
<b>7.2</b>	<b>Caractéristiques des patients selon les 2 groupes .....</b>	<b>43</b>
7.2.1	Le groupe MR-proADM <10 nM .....	43
7.2.2	Le groupe MR-proADM >10 nM .....	46
<b>7.3</b>	<b>Comparaison des 2 groupes .....</b>	<b>49</b>
7.3.1	Les données démographiques :.....	49
7.3.2	Les données de gravité :.....	49
7.3.3	Les données macrocirculatoires :.....	49
7.3.4	Les données microcirculatoires: .....	49
7.3.5	Les données infectieuses :.....	50
7.3.6	Les données rénales : .....	50
7.3.7	Les données de mortalité :.....	50
<b>8</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>52</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>62</b>
<b>10</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>63</b>
<b>11</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>69</b>

## 1 INTRODUCTION

Le choc septique est à l'origine d'une mortalité en réanimation proche de 50 % (1). Parmi les recommandations de la Surviving Sepsis Campaign (2), une prise en charge hémodynamique précoce avec une optimisation de la pression artérielle moyenne (PAM) et du transport en Oxygène associés à une antibiothérapie adaptée, sont des facteurs déterminants pour corriger au plus vite l'insuffisance macrocirculatoire et l'hypoperfusion tissulaire, afin d'éviter la survenue du syndrome de défaillance multi-viscérale conduisant au décès des patients (3). La correction des défaillances hémodynamiques contraint à l'utilisation de drogues vaso-actives, notamment de la noradrénaline (NA), afin de lutter contre une vasoplégie intense secondaire à une hyporéactivité vasculaire induite par de nombreuses cytokines et autres médiateurs (4). L'Adrénomédulline (ADM) est une cytokine ubiquitaire sécrétée spécifiquement lors d'une agression endothéliale (5). Son implication dans le mécanisme de vasoplégie est liée à la production de monoxyde d'azote (NO) (4). Le mid regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) est un précurseur de l'ADM qui a une demi vie plus longue permettant une plus grande facilité de dosage (6). Le but principal de notre étude est de rechercher une éventuelle relation bio-clinique entre le taux sérique de la MR-proADM, la défaillance hémodynamique et l'hypoperfusion tissulaire à la phase aigüe du choc septique et d'évaluer, dans un second temps, la valeur pronostique de ce bio marqueur.

## **2 L'HYPOREACTIVITE VASCULAIRE DU CHOC**

### **SEPTIQUE**

L'hyporéactivité vasculaire peut être définie par une augmentation moindre de la pression artérielle pour une même dose d'agent vasopresseur. La persistance de l'hypotension artérielle est associée, de façon significative et indépendante, à la mortalité (7). L'importance de l'hypo réactivité vasculaire est appréciée cliniquement par la dose de vasopresseurs nécessaire au maintien de la pression artérielle moyenne et par l'importance de la chute de la pression artérielle diastolique traduisant la vasoplégie (8).

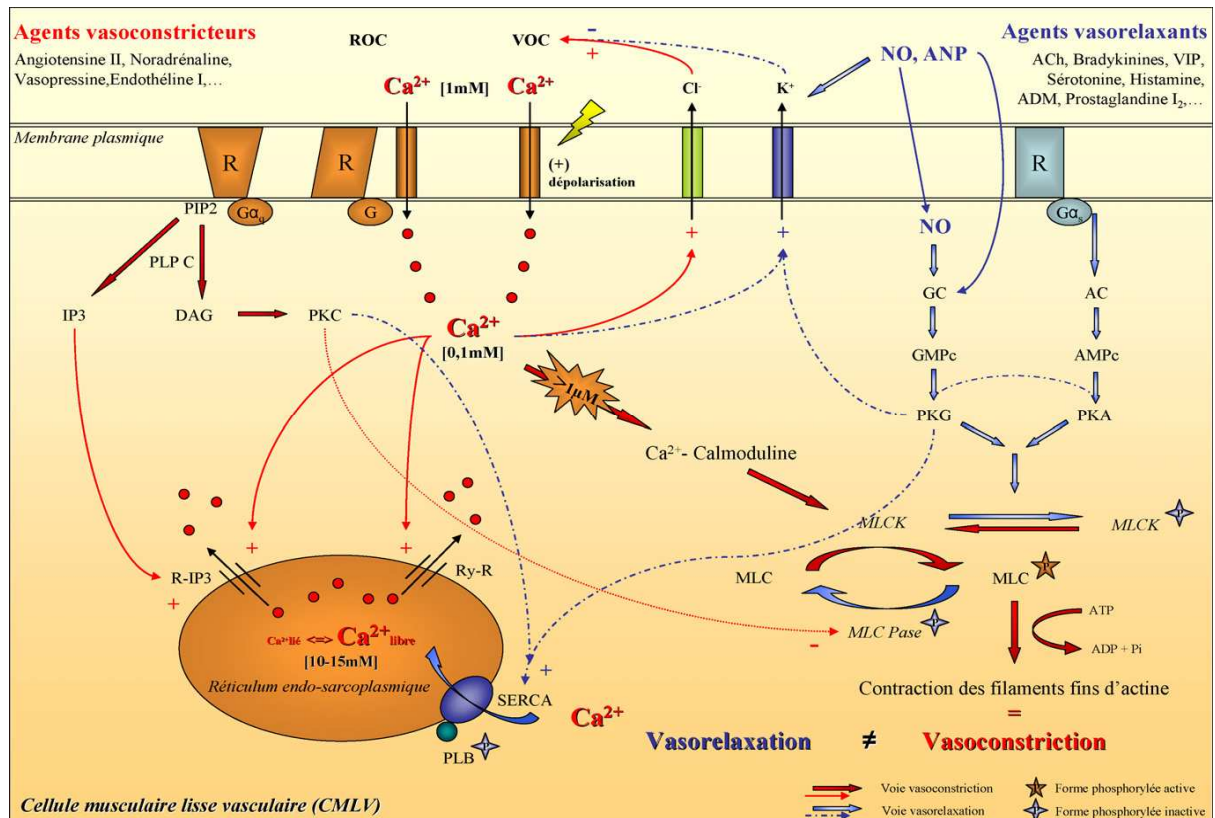
#### **2.1 Physiologie : contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire**

La vasoconstriction résulte de l'augmentation de calcium dans la cellule musculaire lisse vasculaire (CMLV). L'augmentation de calcium intracytoplasmique résulte de l'action de ligands neuronaux ou hormonaux, tels que l'angiotensine II ou la noradrénaline via leurs récepteurs membranaires spécifiques sur la cellule musculaire lisse.

Une cascade enzymatique se déclenche alors, mettant en jeu dans la majorité des cas la phospholipase C, inositol trisphosphate (IP3), les canaux

calciques réticuloplasmiques ainsi que les canaux calciques sensibles au calcium (*calcium-induced calcium release*).

Ainsi, le calcium intracytoplasmique, passant à une concentration importante, va se complexer à différentes molécules permettant la phosphorylation d'une protéine kinase. Cette phosphorylation est à l'origine de l'activation des chaînes légères de myosine (*Myosin Light Chain [MLC]*). L'activité ATPasique des chaînes légères de myosine permet la contraction des filaments d'actine et ainsi la contraction du muscle lisse vasculaire.



**Figure 1 : Mécanisme de contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire**

□ **AC** : adénylate cyclase ; **ACh** : acétylcholine ; **ADM** : adrénomédulline ; **ADP** : adénosine diphosphate ; **AMPc** : adénosine monophosphate cyclique ; **ANP** : peptide natriurétique atrial ; **ATP** : adénosine triphosphate ; **DAG** : diacylglycerol ; **G<sub>q</sub>** : protéine G/sous-unité alpha de type q ; **G<sub>s</sub>** : protéine G/sous-unité alpha de type s ; **GC** : guanylate cyclase ; **GMPc** : guanidine monophosphate cyclique ; **IP3** : inositol trisphosphate ; **MLC** : chaîne légère de myosine (Myosine Light Chain) ; **MLCK** : kinase de la chaîne légère de myosine (Myosine Light Chain Kinase) ; **NO** : monoxyde d'azote ; **Pi** : phosphate inorganique ; **PIP2** : phosphatidylinositol bisphosphate ; **PKA** : protéine kinase A ; **PKG** : protéine kinase G ; **PKC** : protéine kinase C ; **PLB** : phospholamban ; **R** : récepteur couplé à une protéine G ; **R-IP3** : récepteur à l'IP3, **ROC** : canaux récepteur-dépendants (Receptor Operated Channels) ; **Ry-R** : récepteur à la ryanodine ; **Serca** : pompes de recaptage du calcium cytoplasmique (Sarco Endoplasmic Reticulum Calcium ATPases) ; **VIP** : peptide inhibiteur vasoconstriction (Vasoactive Inhibitor Peptide) ; **VOC** : canaux voltage-dépendants (Voltage Operated Channels). Collin S, Levy B. Physiopathologie de l'hyporéactivité vasculaire au cours des états de choc. Réanimation. 2008 Mar;17(2):101-10



## 2.2 Physiologie : relaxation de la cellule musculaire lisse vasculaire

La relaxation de la CMLV résulte de la diminution de la concentration de calcium intracytoplasmique. Certains médiateurs comme le NO, le peptide natriurétique atrial ou l'acétylcholine, la sérotonine et l'histamine, sont des agents vasorelaxants. La levée d'inhibition des pompes de recapture du calcium dite SERCA, serait à l'origine de la diminution de la concentration cytoplasmique du calcium, induisant une vasorelaxation par relâchement des cellules musculaires lisses vasculaires.

### 2.3 Les mécanisme en cause

#### 2.3.1 Le monoxyde d'azote (NO)

Le NO est produit physiologiquement à des concentrations picomolaires à partir de la L-arginine par une NO synthase (NOS) qui est présente de façon constitutive dans les cellules endothéliales, appelée NOS endothéliale constitutive. Le NO diffuse dans le muscle lisse vasculaire sous-jacent et induit une vasorelaxation par l'intermédiaire de la stimulation de la guanylate cyclase soluble et de l'augmentation de la concentration en *GMPc*.

Les taux circulants élevés de nitrites/nitrates, molécules stables issues du NO, retrouvés chez les patients septiques sont associés à la baisse du tonus

vasculaire suggérant que le NO est clairement impliqué dans la vasoplégie du patient septique (9).

### **2.3.2 Les canaux potassiques (ATP-dépendants et calcium-dépendants)**

Les canaux potassiques ATP-dépendants (K-ATP) assurent le couplage entre l'excitabilité membranaire et le métabolisme énergétique de la cellule (10). La mise en jeu des canaux K ATP serait l'un des mécanismes communs à différents états de choc : choc septique, choc hémorragique, choc avec ischémie—reperfusion.

Diverses situations pathologiques, telles que l'augmentation de NO, la déplétion en ATP, l'hypoxie, l'acidose, l'hyperlactatémie, présentes au cours des états de choc peuvent activer les canaux K ATP vasculaires et induire une hyperpolarisation membranaire à l'origine d'une vasorelaxation.

### **2.3.3 Modifications du signal catécholaminergique**

La régulation des récepteurs adrénérgiques au cours du sepsis a été beaucoup plus étudiée sur les bêtarécepteurs au niveau myocardique que sur les alphasécepteurs au niveau vasculaire. Il existe des arguments expérimentaux et cliniques concordants en faveur d'une désensibilisation des bêtarécepteurs et, vraisemblablement, des alphasécepteurs au cours des états septiques. Cette désensibilisation ferait intervenir une diminution du nombre de récepteurs (down

regulation) et/ou un découplage entre les récepteurs et leurs messagers intracellulaires (4).

## **2.4 Thérapeutiques**

### **2.4.1 Catécholamines**

Les effets pharmacodynamiques des catécholamines sont caractérisés par l'existence d'une concentration seuil à partir de laquelle l'effet attendu est décelable (de l'ordre de 100pg/ml pour l'adrénaline et 1000pg/ml pour la noradrénaline), puis d'un accroissement linéaire de l'effet en fonction du logarithme des concentrations. L'effet maximal est habituellement atteint pour des doses comprises entre 100 à 1000 fois la dose seuil, ce qui dépasse largement la gamme posologique usuelle en principe clinique. La conclusion est qu'il ne faut pas hésiter transitoirement à augmenter les posologies de catécholamines (50 à 100 mg/h) si le patient est vasoplégique et hyperkinétique (11).

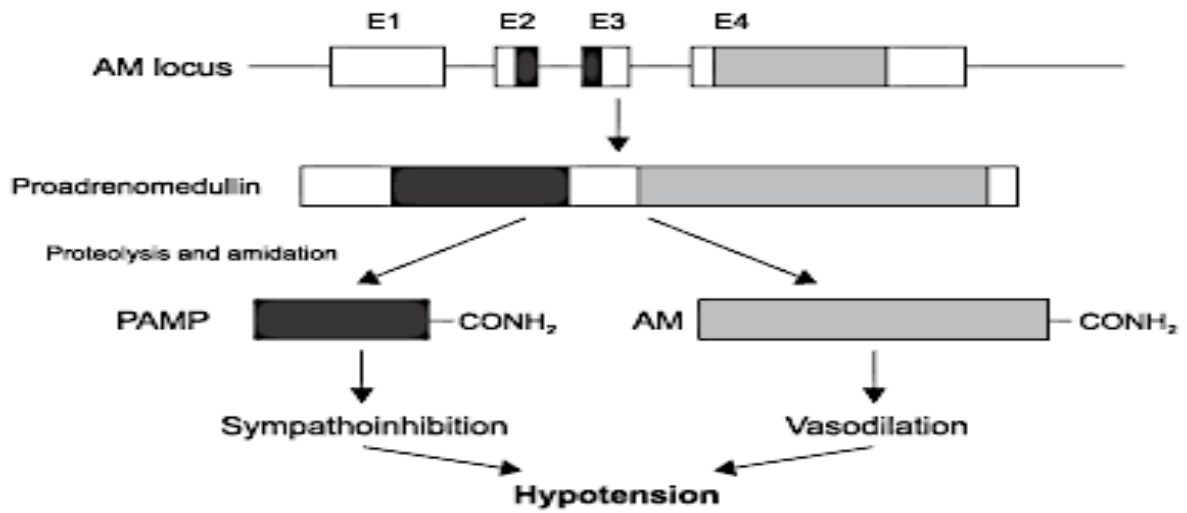
### 3 Le MR-proADM

#### 3.1 L'Adrénomédulline

L'Adrénomédulline (ADM) est un peptide découvert et isolé en 1993 dans les cellules humaines de phéochromocytome (12-14) : c'est un peptide de 52 acides aminés (AA) qui a une structure d'anneau formée par un pont disulfide et une structure aminée C terminale qui est essentielle pour son activité (15).

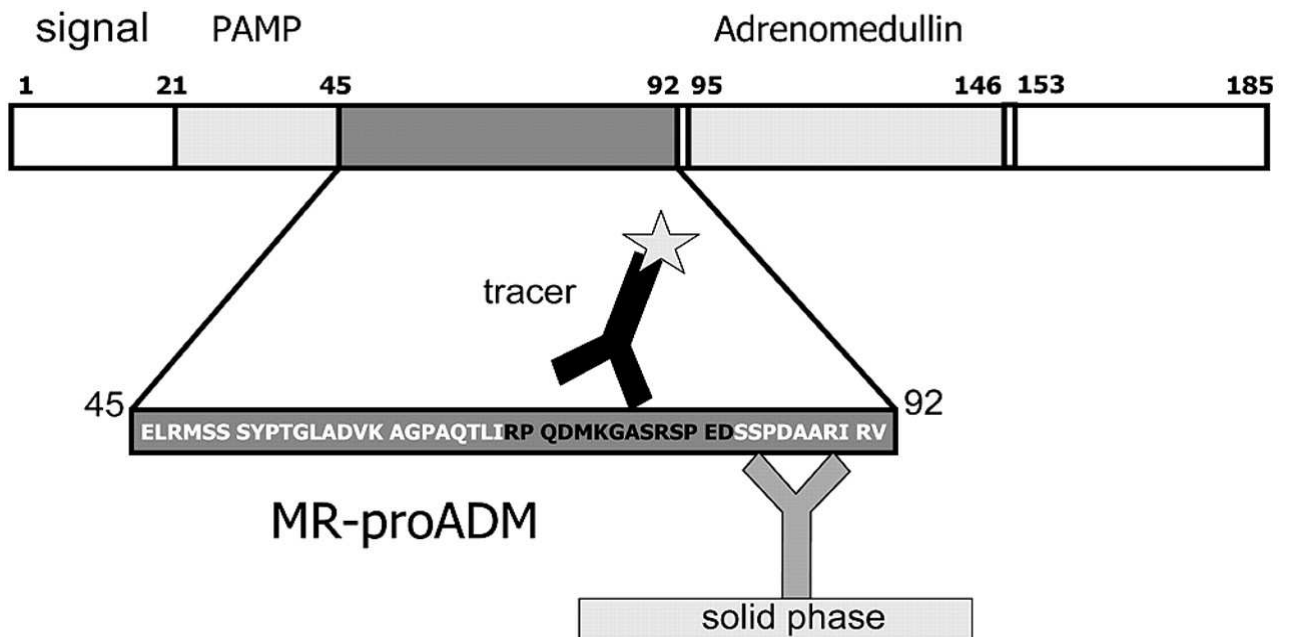
L'ADM est synthétisé à partir d'un large précurseur de 185 AA : la pre pro Adrénomédulline, dont le gène est localisé sur le chromosome 11. Ce précurseur est à l'origine d'une partie C-terminale nommé la pro-Adrénomédulline (proADM).

Cette même proADM est à l'origine directe de la synthèse de l'ADM (16). Elle possède deux séquences intéressantes : l'une allant des exons 45 à 92 (sans effet biologique) et la séquence 153-185 ayant un effet vasoconstricteur (17).



**Figure 2: Synthèse de l'ADM.**

*Tatsuo Shimosawa and Toshiro Fujita : Adrenomedullin as a Potent Antioxidative and Antiatherosclerotic Substance. Drug News Perspect 2005, 18(3) : 185*



**Figure 3: Localisation du MR-proADM**

*Khan SQ et coll. Prognostic Value of Midregional Pro-Adrenomedullin in Patients With Acute Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2007 Apr;49(14):1525-32.*

La mesure et quantification de l'ADM sont difficiles car :

- elle est masquée par une « binding protéine » la rendant peu accessible aux analyses immunologiques.
- elle a une demi vie courte.
- elle possède des propriétés physiques fragiles et une tendance à s'accrocher à la surface des parois vasculaires.

### **3.2 Récepteur de l'ADM**

L'ADM est un peptide de 52 acides aminés dont la partie C terminale à une structure homologue au Calcitonin Gene Related Peptide : L'ADM fait partie de la famille des « *CALC gene family* » (16,18).

Les effets de l'ADM sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires se font par l'intermédiaire de protéines formant le récepteur de l'ADM : G-protein coupled receptor, (GPCR), calcitonin receptor-like receptor (CRLR), receptor activity modifying proteins (RAMPs). L'importance de la localisation de CRLR dans les vaisseaux sanguins, suggère que l'architecture micro vasculaire est la cible privilégiée de l'ADM (19).

### **3.3 Lieu et facteurs de synthèse de l'ADM**

L'ADM est synthétisée et sécrétée par les cellules endothéliales vasculaires et la cellule musculaire lisse mais à un taux moins important (12,16,20).

De nombreux facteurs régulent l'expression de l'ADM : Angiotensine II, endotheline I, bradykinine, adrénaline, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes augmentent l'expression de l'ADM au sein de la cellule musculaire lisse.

L'ADM est sécrétée de 2 manières différentes :

- Une sécrétion autocrine par les cellules endothéliales en réponse à l'inflammation et/ou l'hypoxie.
- Une action paracrine impliquée dans l'artérogénèse et le développement néoplasique (19).

### **3.4 Le Mid Regional proADM**

Le MR-proADM, partie de la proADM allant des exons 45 à 92, est stable dans le plasma : son apparente stabilité semble attribuable à son absence de fonction biologique. La sécrétion de MR-proADM reflète de façon stœchiométrique la production d'ADM (13,17,20,21). Le dosage de ce précurseur de l'ADM, ouvre la porte à une meilleure compréhension de la production de

l'ADM dans des conditions physiopathologiques telles que les dysfonctions du système cardiovasculaire et le sepsis (17).

## **4 ACTIVITE BIOLOGIQUE DE L'ADM**

### **4.1 Effets cardio-circulatoires**

#### **4.1.1 Effets sur les cellules endothéliales**

Les effets de l'ADM sur les cellules endothéliales sont liés à l'augmentation des taux d'AMPc, qui semble être son second messenger, induisant son pouvoir hypotenseur et vasodilatateur (20).

L'hypoxémie, les cytokines pro-inflammatoires, l'insuffisance cardiaque, le stress pariétal induisent une sécrétion d'ADM par les cellules endothéliales vasculaires, pour tenter de maintenir l'homéostasie cardio-vasculaire (19).

#### **4.1.2 Effets sur le cardiomyocytes**

La production de l'ADM au sein des cellules cardiaques est stimulée par l'Angiotensine II et de l'endothéline I. Celle-ci inhibe la synthèse de novo des protéines au sein des cardiomyocytes et la prolifération des fibroblastes, modulant ainsi l'hypertrophie cardiaque (15). L'ADM entraîne une vasodilatation coronaire via la production de NO ainsi qu'une augmentation de la contractilité cardiaque par l'intermédiaire de l'augmentation de l'AMPc (22).



### **4.1.3 Effets sur la régulation de la pression artérielle**

L'ADM supprime l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II au niveau de la zone glomérulaire surrénalienne chez l'animal (23). Elle serait impliquée dans les mécanismes de défense contre l'hypertension artérielle via ses propriétés vasodilatatrices et diurétiques (16).

## **4.2 Autres effets**

### **4.2.1 Effets sur la coagulation**

L'ADM inhibe l'expression de l'angiotensine II et du facteur tissulaire qui ont un rôle dans la thrombino-formation et le développement de l'ischémie par l'activation de la voie extrinsèque de la coagulation. Elle inhibe, par la même, l'activité fibrinolytique (19).

### **4.2.2 Effets sur l'angiogenèse et la croissance tumorale**

L'ADM est produite dans des conditions hypoxémiques par les cellules musculaires lisses et cancéreuses : La « up regulation » de l'ADM comme promoteur carcinogène dans un contexte d'hypoxémie influence la croissance cellulaire et la néo vascularisation (16,19).

### **4.2.3 Effets rénaux**

Le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire sont augmentés par la perfusion d'ADM via une vasodilatation artériolaire pré et post glomérulaire qui

serait liée à un mécanisme NO dépendant : le NO est un médiateur essentiel de la réponse rénale à l'ADM (23). L'ADM a une action natriurétique par augmentation de la filtration glomérulaire et baisse de la réabsorption tubulaire distale de sodium (12). A travers ses effets natriurétiques, l'ADM participe à la régulation du volume et de l'osmolalité plasmatique (16).

#### **4.2.4 Effets cérébraux**

La sécrétion d'ADM est localisée à proximité du noyau paraventriculaire supraoptique (24). L'exposition des cellules pituitaires à de l'ADM provoque une inhibition de la sécrétion basale d'ACTH. Elle n'affecte pas la sécrétion de LH et de la GH (16).

#### **4.2.5 Effets pulmonaires**

L'ADM inhibe la bronchoconstriction (12). Une atteinte respiratoire sévère peut induire une augmentation de son taux (18).

## **5 Situations pathologiques favorisant la synthèse d'ADM**

### **5.1 Situation physiopathologique et système cardio-circulatoire**

#### **5.1.1 L'insuffisance cardiaque**

L'ADM est exprimé au niveau des ventricules dans des conditions d'insuffisance cardiaque avec une relation proportionnelle entre les pressions du ventricule gauche et l'expression du gène de l'ADM au sein du ventricule gauche (12). Chez les patients insuffisants cardiaques, le taux de MR-proADM est plutôt corrélé au niveau de PAPO qu'à la fraction d'éjection (12). L'injection d'ADM, chez des patients en insuffisance cardiaque gauche, améliore la fonction cardiaque via une vasodilatation artérielle responsable d'une augmentation de l'index cardiaque et de l'excrétion urinaire de sodium (16).

Dans l'étude de Maisel et coll., le MR-proADM est le meilleur indicateur de mortalité à 90 jours chez les patients en insuffisance cardiaque avec un cut-off à 1.985 nmol/l (25, 26).

### 5.1.2 L'infarctus du myocarde (IDM)

L'étude LAMP (20) a identifié le MR-proADM comme indicateur indépendant de mortalité dans le choc cardiogénique lié à un IDM. Son taux augmente immédiatement au cours de l'IDM et amorce une décroissance au bout de 3 semaines (16).

Le MR-proADM semble avoir de nombreux bénéfices à la phase aigüe d'un IDM, permettant ainsi une vasodilatation coronaire, améliorant la contraction myocardique par la production d'AMPc au sein des cardiomyocytes. Ces mécanismes lutteraient contre l'augmentation des pressions, des résistances vasculaires pulmonaires et de l'oligurie, présentes à la phase aigüe de l'IDM (16).

### 5.1.3 L'hypertension artérielle (HTA)

Chez les patients hypertendus, les taux plasmatiques de MR-proADM sont plus élevés et augmentent avec la sévérité de l'HTA (16).

## 5.2 Situation physiopathologique et fonction rénale

Les taux de MR-proADM augmentent avec le niveau de créatininémie chez les patients insuffisants rénaux chroniques (16). L'étude de Dieplinger et coll. (25) suggère l'utilisation du MR-proADM comme outils de progression de l'insuffisance rénale chez les insuffisants rénaux.

Chez les insuffisants rénaux dialysés, les taux de MR-proADM sont plus élevés que dans le groupe contrôle d'autant plus que l'insuffisance rénale est associée à

une hypertension artérielle et à une défaillance cardiaque (16). Cette augmentation serait impliquée dans la régulation de la pression artérielle (21,25). Dans l'étude de Dieplinger et coll. (25), la valeur moyenne de MR-proADM chez les patients non insuffisants rénaux est de 0.33 nmol/l. La valeur médiane de MR-proADM est cinq fois plus importante chez les patients hémodialysés : ces taux importants semblent être un bon outil prédictif de mortalité et de morbidité cardiovasculaire chez les patients hémodialysés (21). Les taux plasmatiques de MR-proADM ne sont pas modifiés par l'épuration extra-rénale (12,16,18).

### **5.3 Situation physiopathologique et poumon**

Dans l'étude d'Albrich and coll.(26), le MR-proADM permet d'établir une stratification du risque de décès chez les patients présentant une pneumopathie aigue communautaire ou une infection des voies aériennes combiné au score clinique CURB 65.

Dans l'étude BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure), le MR-proADM est un indicateur puissant de mortalité ( $p < 0,0001$ ) par rapport au NT PRO BNP, au BNP ou la PCT(27) chez les patients consultants pour dyspnée ayant ou non une origine cardiaque.

## **5.4 Situation physiopathologique et sepsis**

### **5.4.1 Synthèse endothéliale de l'ADM**

La culture de cellules endothéliales vasculaires activées produisent et sécrètent de l'ADM au niveau de la média (12,28). Les signaux favorisant cette sécrétion sont :

- le shear stress (15,21).
- Les cytokines pro-inflammatoires telles que IL-1, le TNF- $\alpha$  ainsi que les endotoxines bactériennes telles que le LPS, sont de puissants stimulateurs de la synthèse et de la sécrétion d'ADM au sein des cellules musculaires lisses vasculaires et endothéliales (15).

En plus de sa participation au tonus et à la perméabilité vasculaire, ses interactions avec les facteurs pro et antimitotiques au sein des cellules musculaires lisses vasculaires, suggèrent un rôle potentiel dans le remodelage vasculaire (19).

### **5.4.2 Mécanisme de l'action hypotensive de l'ADM**

Dans le choc septique, les taux d'ADM sont inversement proportionnels à la pression diastolique (16). Cet effet hypotensif est dose dépendant : l'administration d'un bolus d'ADM chez le rat, favorise la chute de la pression artérielle par baisse des résistances artérielles systémiques et augmentation du débit cardiaque. Les réponses sur la pression artérielle et le débit sanguin rénal

sont fortement atténuées par l'administration de bloqueur de la NO synthase (9,12). L'effet hypotensif est secondaire à l'activation de l'adenylate cyclase (12,28), agissant directement sur le récepteur de l'ADM au sein des cellules endothéliales qui transmet un signal activant la NO synthase inductible (NOSi) endothéliale, à l'origine de la synthèse de NO (4,19). Cette production de NO provoque un relâchement de l'architecture micro vasculaire endothéliale et du muscle lisse vasculaire (vasoplégie), responsables de la chute des pressions artérielles moyenne et diastolique (4).

#### **5.4.3 Les études concernant le MR-proADM chez les patients septiques**

Les patients développant une infection, ont un taux de MR-proADM significativement plus élevé que les patients qui n'en développent pas (18,28) : ce taux est d'autant plus élevé chez les patients septiques non survivants (29). La concentration moyenne de MR-proADM est augmentée au prorata de la gravité du sepsis, respectivement 0.34 nmol/l chez les patients en SIRS, 2.23 nmol/l chez les patients en sepsis, 4.57 nmol/l chez les patients en sepsis sévère et 8.21 nmol/l chez les patients en choc septique (30). La valeur de MR-proADM, chez les patients recevant de la noradrénaline, est significativement plus importante que chez ceux n'en recevant pas (5). L'étude de Guignant et coll.(31) montre qu'à la phase précoce du choc septique, des niveaux de MR-proADM

supérieur à 5 nmol/l sont des indicateurs prédictifs de mortalité plus discriminant que le SAPS II ou le SOFA score (29).

La même équipe en 2012 (31) a retrouvé qu'une persistance significative du MR-proADM chez les patients ayant présenté un choc septique, pouvait prédire un risque important d'infection nosocomiale.



## 6 MATERIEL ET METHODE

### 6.1 Matériel

#### 6.1.1 Le type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, observationnelle, non randomisée. Cette étude a été réalisée sur une période de 36 mois (Janvier 2010 à Janvier 2013) dans le service de Réanimation Polyvalente du Centre Hospitalier de Douai.

#### 6.1.2 Les patients

##### Les critères d'inclusion

Tout patient en choc septique depuis moins de 24 heures est inclus dans notre étude.

##### Les critères de non inclusion

Age < 18 ans

Femme enceinte

Choc cardiogénique

Choc anaphylactique

Choc hémorragique

Inclusion dans un autre essai clinique

Décision de limitation de soins

Refus du patient ou de la famille

Hospitalisation depuis plus de 24 heures

Insuffisance cardiaque chronique (FEVG <30%)

Insuffisance hépatocellulaire connue (TP < 30%, facteur V < 30 %)

Insuffisance rénale chronique préexistante (évalué par le MDRD < 30 ml/min )

Impossibilité de réaliser les prélèvements biologiques dans les conditions requises (technique rapide, glace, etc.)

### 6.1.3 Déroulement du protocole

- Inclusion des patients dès leur admission en réanimation.
- Information orale et écrite du patient ou de ses proches (idéalement la personne de confiance)
- On individualise les patients en choc septique selon les critères de Bone (32) : **LE SIRS** décrit les symptômes généraux d'un processus inflammatoire quelle qu'en soit la cause .Il est défini par au moins deux des signes suivants :
  - Température >38 ou < 36 °C
  - Fréquence cardiaque > 90 battements /minute
  - Fréquence respiratoire > 20 cycles /minute ou PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg
  - Leucocytes > 12 000 /mm<sup>3</sup>, soit < 4000 /mm<sup>3</sup>

**LE SEPSIS** correspond à un SIRS secondaire à un processus infectieux confirmé. L'infection est définie comme un phénomène caractérisé par une réponse inflammatoire à la présence de micro-organisme ou à leur passage à l'intérieur de tissus habituellement stériles. Plusieurs états cliniques reflètent le degré de sévérité du sepsis.

**LE SEPSIS SEVERE** est un sepsis responsable d'une dysfonction d'organe associé à des signes d'hypo perfusion ou à une hypotension artérielle (PAS < 90 mm Hg ou diminution > 40 mm Hg du chiffre habituel).

**LE CHOC SEPTIQUE** est un sepsis grave associé à une hypotension artérielle résistante à une expansion volémique bien conduite et nécessitant l'adjonction d'amines vasopressives.

- Optimisation de la pression artérielle moyenne (PAM) du patient par remplissage vasculaire à la libre appréciation du praticien et adjonction de noradrénaline (NA).
- Réalisation d'un dosage unique du MR-proADM lors du bilan initial du patient et avant la mise sous épuration extra rénale (EER).
- Recueil des données et analyse.

#### 6.1.4 Les données recueillies

##### Les données démographiques :

- l'âge
- le sexe

##### Les données de gravité :

- L'INDEX de GRAVITE SIMPLIFIE (IGS II) : Il est calculé à la vingt-quatrième heure du séjour en réanimation en prenant les plus mauvaises valeurs des différentes variables relevées pendant cette période. Il inclut dix-sept variables (douze variables physiologiques, l'âge, le type d'admission et trois maladies chroniques sous jacentes) et représente un risque de décès hospitalier (mortalité prédite) donné par une équation de régression logistique.
- Le SCORE SOFA : L'évaluation journalière du degré de défaillance viscérale en réanimation est faite par le calcul du score SOFA (Sequential Organ Failure Assesment). Il étudie six grandes fonctions : hémodynamique, neurologique, respiratoire, hémostase, fonction hépatique et rénale. Chaque fonction est cotée de 0 à 4 et la somme permet d'obtenir un score dont la valeur maximale exprime la gravité de l'atteinte viscérale.

<b>Organ System</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Respiratory</b> PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> (mmHg)	>300	226–300	151–225	76–150	≤75
<b>Renal</b> serum creatinine (μmol/liter)	≤100	101-200	201–350	351–500	>500
<b>Hepatic</b> serum bilirubin (μmol/l)	≤20	21–60	61–120	121–240	>240
<b>Cardiovascular</b> PAR <sup>1)</sup>	≤10,0	10,1–15,0	15,1–20,0	20,1–30,0	>30,0
<b>Hematologic</b> platelets/nl	>120	81–120	51–80	21-50	≤20
<b>Neurologic</b> Glasgow Coma Score	15	13–14	10–12	7–9	≤6

**Tableau 1: Score SOFA**

*Jones AE et coll. : The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. Crit. Care Med. 2009 May;37(5):1649-54*

### Les données macrocirculatoires

- Le remplissage total des 24 premières heures
- La Pression Artérielle Moyenne (PAM) des premières 24 heures
- La dose totale de noradrénaline (NA) des premières 24 heures

### Les données microcirculatoires :

- Le dosage du lactate artériel
- La Saturation Veineuse Centrale en Oxygène (ScVO<sub>2</sub>)

### Les données infectieuses :

- Le dosage sérique de la procalcitonine (PCT).

### Les données rénales :

- Calcul de la clairance de la créatinine MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) (33)

✓ FORMULE MDRD :

$$CLCR = K \times 170 \times Cr^{-0,999} \times \hat{Age}^{-0,176} \times U^{-0,170} \times Albumine^{0,318}$$

*CLCR = Clairance de la créatinine (ml/min), K = 1 pour l'homme et 0,762 pour la femme, Cr = Créatininémie (mg/dl), Âge (années), U = Urée sanguine (mg/dl), Albumine = Albuminémie (g/dl). Multiplier par 1,18 pour le sujet afro-américain.*

- La présence d'une épuration extra-rénale (EER)

### Les données de mortalité

- la mortalité à J8
- la mortalité à J28

## **6.2 Méthode de dosage**

Le Dosage du MR-proADM est effectué par le KRYPTOR (BRAHMS®) : ce dosage se fait par immunofluorescence en mesurant la séquence aminoacide 68-94 de la pro hormone : il est effectué à partir d'un tube sec (EDTA) et ne nécessite aucun volume sanguin supplémentaire pour la réalisation de l'étude, car intégré dans le bilan sanguin initial réalisé chez les patients lors de leur admission dans le service.

Son dosage s'exprime en nmol/l (nM)

Le dosage du MR-proADM se fait de manière semi-quantitative, le KRYPTOR étant habituellement calibré pour mesurer des valeurs de MR-proADM entre 0 et 10, toutes valeurs supérieures à 10 nmo/l seront notées >10nM et toutes valeurs inférieures à 10 nmol/l seront notées <10nM.

Ainsi 2 groupes de patients sont définis : **MR-proADM<10nM** et **MR-proADM>10nM**

### 6.3 Analyse statistique

- Le logiciel Excel a été utilisé pour répertorier la base de données.
- Le logiciel SAS version 9.2 (Statistical Analysis System) a été utilisé pour réaliser les analyses statistiques.
- Les données qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.
- Les valeurs quantitatives ou ordinales sont exprimées en valeur moyenne +/- écart-type et médiane.
- Pour les analyses des divers groupes selon les données qualitatives, nous avons réalisé une analyse de comparaison de fréquence par le test du  $\chi^2$  ou le test du Fisher exact.
- Concernant les comparaisons de groupes sur les données numériques, nous avons vérifié la normalité des données par le test du Shapiro-Wilk. Ensuite, nous avons réalisé le test non paramétrique de Mann-Whitney pour la comparaison des distributions.

Une probabilité « p-value » inférieure ou égale à 0.05 est statistiquement significative.



## **7 RESULTATS**

### **7.1 Caractéristiques de la population étudiée (Tableau 2)**

*37 patients sont inclus dans notre étude*

#### **7.1.1 Les données démographiques :**

La population est composée de 24 hommes (64%) et de 13 femmes (36%)

L'âge moyen en années est de 64.75 +/-12.64 [62.5]

#### **7.1.2 Les données de gravité :**

L'IGSII moyen est de 73.6 +/-16.09 [73.5]

Le SOFA moyen est de 11.1 +/- 3.5 [11]

#### **7.1.3 Les données macrocirculatoires:**

La PAM moyenne en mmHg des 24 h est de 83.2 +/- 13.75 [82.5]

La dose moyenne de NA des 24 h en mg / 24 h est de 66 .32 +/- 45 [55]

Le remplissage moyen des 24 heures est en ml par 24 h de 3233 +/- 2400 [3191]

#### **7.1.4 Les données microcirculatoires :**

Le lactate artériel moyen en mmol/l est de 5.48 +/- 3.75 [4.15]

La ScVO2 moyenne en % est de 71,8 +/- 12,8 [75]

### **7.1.5 Les données infectieuses :**

La PCT moyenne en ng/l est de 37.52 +/- 40.07 [21]

### **7.1.6 Les données rénales :**

Taux d'EER : 19/37 (51%)

Le MDRD moyen en ml /min est de 39.3 +/- 32.7 [27]

### **7.1.7 Les données de mortalité :**

La mortalité à J8 est de 13/37 (35%)

La mortalité à J28 est de 8/37 (22%)

**Tableau 2 : Caractéristiques de la population étudiée**

<b>DONNEES</b>	<b>RESULTATS n=37</b>
Ratio homme /femme	24/37 (64%)
AGE moyen (années)	64.75 +/-12.64 [62.5]
IGSII	73.6 +/-16.09 [73.5]
SOFA	11.1 +/- 3.5 [11]
PAM moyenne des 24 h (mmHg)	83.2 +/- 13.75 [82.5]
Dose moyenne de NA (mg/24h)	66 .32 +/- 45 [55]
Remplissage moyen des 24 heures (ml /24h)	3233 +/- 2400 [3191]
Lactate artériel moyen (mmol/l)	5.48 +/- 3.75 [4.15]
ScVO2 (%)	71 +/- 12,8 [75]
PCT moyenne (ng/l)	37.52 +/- 40.07[21]
MDRD (ml/min)	39.3 +/- 32.7 [27]
Taux d'EER (%)	19/37 (51%)
Mortalité à J8 (%)	13/37 (35%)
Mortalité à J28 (%)	8/37 (22%)

## 7.2 Caractéristiques des patients selon les 2 groupes

### 7.2.1 Le groupe MR-proADM<10nM (Tableau 3)

*Ce groupe est composé de 25 patients*

#### Les données démographiques :

Ratio homme/femme : 11 patients sur 25 (44%)

L'âge moyen en années est de 63.2 +/-11.27 [62]

#### Les données de gravité :

L'IGSII moyen est de 71.76 +/- 15.8 [71]

Le SOFA moyen est de 9.24 +/-1.98 [9]

#### Les données macrocirculatoires :

La PAM moyenne en mm Hg sur les premières 24 h est de 83.84 +/- 8.51 [83]

La dose moyenne de NA en mg/24h est de 40.2+/-17.34 [40]

Le remplissage moyen des 24 h en ml est de 2812 +/- 1418 [2700]

#### Les données microcirculatoires :

Le taux de lactate artériel moyen en mmol/l est de 4.67 +/- 3.64 [3.4]

La ScVO<sub>2</sub> moyenne en % est de 71 +/- 14,7 [75]

#### Les données infectieuses :

La PCT moyenne en ng/l est de 27.37 +/- 29.7 [10.2]

Les données rénales :

Le MDRD moyen en ml/min est de 59 +/- 38 [39]

Taux d'EER : 8/25 (32%)

Les données de mortalité :

La mortalité à J8 est de 2/25 (8%)

La mortalité à J28 est de 7/25 (28%)

**Tableau 3 : Caractéristiques des patients du groupe MR-proADM<10nM**

DONNEES	RESULTATS n=25
Ratio homme/femme	11/25 (44%)
AGE moyen (années)	63.2 +/- 11.27 [62]
IGSII	71.76 +/- 15.8 [71]
SOFA	9.24 +/- 1.98 [9]
PAM moyenne des 24 h (mmHg )	83.84 +/- 8.51 [83]
Dose moyenne de NA (mg/24h)	40.2 +/- 17.34 [40]
Lactate artériel moyen (mmol/l)	4.67 +/- 3.64 [3.4]
ScVO2 moyenne (%)	71 +/- 14,7 [75]
PCT moyenne (ng/l)	27.37 +/- 29.7 [10.2]
Remplissage moyen des 24 h (ml/24h)	2812 +/- 1418 [2700]
MDRD (ml/min)	59 +/- 38 [39]
Taux d'EER (%)	8/25 (32%)
Mortalité à J8 (%)	2/25 (8%)
Mortalité à J28 (%)	7/25 (28%)

## 7.2.2 Le groupe MR-proADM >10nM (Tableau 4)

*Ce groupe est composé de 12 patients*

### Les données démographiques :

Le ratio homme /femme : 6 patients sur 12 ( 50%)

L'âge moyen en années est de 64.2 +/-14.43[61.5]

### Les données de gravité :

L'IGSII moyen dans ce groupe est de 76.17 +/- 18 [76.5]

Le SOFA moyen est de 14.25 +/-3.49 [14]

### Les données macrocirculatoires :

La PAM moyenne en mm Hg sur les 24 h est de 79.86 +/- 9.16 [80.8]

La dose de NA moyenne en mg par 24 h est de 113.6 +/-42 [92]

Le remplissage moyen des 24 h en ml par 24 h est de 3900 +/- 2707 [2800]

### Les données microcirculatoires

Le taux de lactate artériel moyen en mmol/l est de 6.98 +/- 3.95 [6.10]

La ScVO<sub>2</sub> moyenne en % est de 71 +/- 10,2 [74]

### Les données infectieuses

La PCT moyenne en ng/l est de 57.7 +/- 54 [33.1]

Les données rénales :

Le MDRD moyen en ml/min est de 26 +/- 9 [26]

Taux d'EER : 10/12 (83%)

Les données de mortalité :

La mortalité à J8 est de 10/12 (83%)

La mortalité à J28 est de 0/10 (0%)



**Tableau 4 : Caractéristiques des patients du groupe MR-proADM>10nM**

DONNEES	RESULTATS n=12
Ratio homme /femme	6 /12 (50%)
Age (années)	64.2 +/-14.43 [61.5]
IGSII	76.17 +/- 18 [76.5]
SOFA	14.25 +/- 3.49 [14]
PAM moyenne sur 24 h (mmHg)	79.86 +/- 9.16 [80.8]
Dose moyenne de NA (mg/24h)	113.6 +/-42 [92]
Remplissage moyen des 24 h (ml /24h)	3900 +/- 2707 [2800]
Lactate artériel moyen (mmol/l)	6.98 +/- 3.95 [6.10]
ScVO2 moyenne en %	71 +/- 10,2 [74]
PCT moyenne (ng/l)	57.7 +/- 54 [33.1]
MDRD moyen en ml/min	26 +/- 9 [26]
Taux d'EER (%)	10/12 (83%)
Mortalité à J8 (%)	10/12 (83%)
Mortalité à J28 (%)	0/10 (0%)

## **7.3 Comparaison des 2 groupes (Tableau 5)**

### **7.3.1 Les données démographiques :**

L'âge moyen et le ratio homme/femme ne sont pas différents entre les 2 groupes

### **7.3.2 Les données de gravité :**

L'IGSII moyen est comparable entre les 2 groupes ( $p=0.42$ )

**Le SOFA moyen est plus important dans le groupe MR-proADM $>10nM$  ( $p=0.001$ )**

### **7.3.3 Les données macrocirculatoires :**

La PAM moyenne sur les 24 heures est comparable entre les 2 groupes ( $p=0.38$ )

**La dose moyenne de NA des 24 premières heures est plus importante dans le groupe MR-proADM $>10nM$  ( $p=0.001$ )**

Le remplissage des 24h n'est pas différent entre les deux groupes ( $p=0,39$ )

### **7.3.4 Les données microcirculatoires:**

**Le taux de lactate artériel moyen est plus important dans le groupe MR-proADM $>10nM$  ( $p=0.0425$ )**

La ScVO<sub>2</sub> moyenne n'est pas différente entre les deux groupes ( $p=0,74$ )

### 7.3.5 Les données infectieuses :

La PCT moyenne est plus importante dans le groupe MR-proADM>10nM  
(p=0.0409)

### 7.3.6 Les données rénales :

Le MDRD moyen est plus important dans le groupe MR-proADM>10nM  
(p=0,049)

Un nombre plus important de patient dans le groupe MR-proADM>10nM  
bénéficie d'une EER (p =0.0035)

### 7.3.7 Les données de mortalité :

La mortalité à J8 est plus importante dans le groupe MR-proADM>10nM  
(p=0.001)

La mortalité à J28 n'est pas différente entre les 2 groupes (p=0.0721)

**Tableau 5 : Comparatif entre les 2 groupes**

DONNEES	MR-proADM<10nM n=25	MR-proADM>10nM n=12	p
Ratio homme /femme	11/25 (44%)	6/12 (50%)	0,53
Age (années)	63,2 +/- 11,27 [62]	64 +/- 14,43 [61,5]	0,89
IGSII	71,76 +/- 15 ,8 [71]	76,17 +/- 18 [76,5]	0,42
SOFA	9,24 +/- 1,98 [9]	14,25 +/- 3,49 [14]	<b>0,001</b>
Lactate artériel moyen (mmol/l)	4,67 +/- 3,64 [3,4]	6,98 +/- 3,95 [6,10]	<b>0,0425</b>
ScVO2 moyenne (%)	71 +/- 14,7 [75]	71 +/- 10,2 [74]	0,74
PCT moyenne (ng/l)	27,37 +/- 29,7 [10,2]	57,7 +/- 54 [33,1]	<b>0,0409</b>
PAM moyenne sur 24 h (mmHg)	83,84 +/- 8,51 [83]	79,86 +/- 9,16 [80,8]	0,38
Dose moyenne de NA (mg/24h)	40,2 +/- 17,34 [40]	113 +/- 42 [92]	<b>0,001</b>
Remplissage moyen des 24 h (ml /24h)	2812 +/- 1418 [2700]	3900 +/- 2707 [2800]	0,39
MDRD (ml /min)	59 +/- 38 [39]	26 +/- 9 [26]	<b>0,049</b>
Taux d'EER (%)	8 /25 (32%)	10/12 (83%)	<b>0,0035</b>
Mortalité à J8 (%)	2/25 (8%)	10 /12 (83%)	<b>0,001</b>
Mortalité à J28 (%)	7/25 (28%)	0/12 (0%)	0,0721

## 8 DISCUSSION

L'optimisation rapide des paramètres hémodynamiques macro et microcirculatoires, représente l'objectif principal de la réanimation du patient en état de choc septique, en association aux thérapeutiques anti infectieuses adaptées (3). Parmi ces paramètres, le maintien de la perfusion et donc de l'oxygénation cellulaire est primordiale, afin d'éviter la survenue d'un syndrome de défaillance poly viscérale responsable d'une surmortalité de ces patients (3).

Concernant les données macrocirculatoires de nos patients, ceux appartenant aux groupes MR-proADM $>10$ nM ont un besoin en noradrénaline (NA) significativement augmenté (113 $\pm$ 42 [92] vs 40,2 $\pm$ 17,34 [40] mg/24h, p=0,001) avec un remplissage vasculaire équivalent entre les 2 groupes (3900  $\pm$  2707 [2800] vs 2812  $\pm$  1418 [2700] ml/24h, p=0,39). Un défaut de remplissage chez les patients du groupe MR-proADM $>10$ nM ne semble donc pas être la cause du recours à des doses plus élevées de NA, mais bien le fait d'une hyporéactivité vasculaire plus importante. Cette hyporéactivité vasculaire est la réponse de la cellule endothéliale à son agression par les médiateurs du sepsis et/ou de l'inflammation via une production d'ADM à l'origine d'une vasodilatation NO dépendante, (13,18). Les conséquences cliniques pour le patient sont une chute de la pression artérielle diastolique et moyenne, le recours à des doses

plus importantes de vasoconstricteurs et un risque majoré d'hypoperfusion d'organe si les objectifs de pression ne sont pas atteints (7).

Cependant, l'optimisation de la macrocirculation dans le groupe MR-proADM > 10 nM (79.86 +/- 9.16 [80.8] mmHg) n'évite pas une mortalité élevée (83%), une hypoperfusion tissulaire marquée (6,98 +/- 3,95 [6,10] mmol/l) et une défaillance rénale significativement plus importante (MDRD à 26 +/- 9 [26] ml/min) associée à un recours plus fréquent à l'EER (83% vs 32%, p<0,0035). Ces constatations nous interrogent quant à l'existence de trouble de la microcirculation chez nos patients septiques.

En effet, l'altération de la perfusion microcirculatoire responsable d'une hypoxie tissulaire est évaluée dans notre étude, par le dosage du lactate artériel. Dans le groupe MR-proADM>10nM, ce taux est plus élevé (4,67 +/- 3,64[3,4] vs 6,98 +/- 3,95[6,10] mmol/l, p<0,05) alors que les objectifs macrocirculatoires de PAM sont atteints (PAM moyenne dans les 2 groupes supérieure à 80 mmHg). Ce « découplage macro-microcirculatoire » (34) traduit le fait que l'obtention des paramètres physiologiques recommandés de la macrocirculation (2,3), ne reflètent pas l'optimisation de la perfusion tissulaire et des débits de perfusion régionaux. Or, l'optimisation de cette perfusion tissulaire est primordiale puisque une augmentation de la clairance du lactate artériel s'associe à une diminution de la mortalité (35,36).

Un autre paramètre indirect pour approcher l'état microcirculatoire de nos patients est la saturation veineuse centrale en oxygène (ScVO<sub>2</sub>) : celle ci n'est pas différente entre les 2 groupes avec une valeur supérieure à 70% témoignant en théorie, de l'adéquation entre le transport et la consommation en oxygène (37). Cependant, au cours du sepsis, cette adéquation peut être faussée par un mécanisme d'altération de l'extraction en oxygène au sein même de la cellule, conduisant à la poursuite de l'hypoxie tissulaire alors même que les objectifs de ScVO<sub>2</sub> sont atteints (38).

Les patients du groupe MR-proADM>10nM ont une mortalité précoce augmentée (83% vs 8%, p<0.05) alors que leur PAM n'est pas différente des patients du groupe MR-proADM<10nM. Il faut donc chercher l'origine d'une telle différence de mortalité, non pas sur les objectifs macrocirculatoires, mais bien sur les objectifs microcirculatoires comme l'ont démontré certains auteurs (39,40).

Au vu de ces données, il aurait sans doute été intéressant d'évaluer, dans chacun des 2 groupes, la microcirculation « au plus près » par les techniques de visualisation du flux capillaire (41). Les études de De Backer (39) et Trzeciak (34) ayant bien confirmé l'existence de troubles de la microcirculation au cours du sepsis par diminution du pourcentage de capillaires perfusés. Cette altération de la perfusion ayant pour conséquences : un shunt fonctionnel, une altération

des capacités d'extraction de l'oxygène, l'apparition de zones hypoxiques et des lésions ischémiques, le tout pouvant expliquer une partie de nos résultats.

Il semble exister un paradoxe dans notre travail puisque le MR-proADM agit sur la cellule endothéliale, via la synthèse de NO, comme un vasodilatateur par relâchement de l'architecture micro-vasculaire. Il semble donc logique, en première intention, d'incriminer la surproduction de MR-proADM dans cette hyporéactivité vasculaire et cette vasoplégie, à l'origine de l'hypoperfusion tissulaire et de la surmortalité des patients du groupe MR-proADM $>10$ nM.

Mais cette réponse endothéliale vasodilatatrice liée au MR-proADM est elle forcément délétère ?

L'augmentation du MR-proADM n'est elle pas l'expression d'un mécanisme de défense intrinsèque de l'endothélium vasculaire, permettant de lutter contre le « dérecrutement capillaire » afin de maintenir une pression de perfusion dans le but d'assurer un débit capillaire et (donc régional) suffisant ?

Pacella et coll.(42) ont montré, chez l'animal, qu'en diminuant les résistances microcirculatoires des artérioles, on évitait le « dérecrutement capillaire » et on maintenait ainsi, le débit de perfusion d'organes. En ce sens, De Backer (39) retrouve chez l'homme, un effet bénéfique d'une perfusion de Dobutamine sur le pourcentage de capillaires perfusés.



L'autre question importante concerne l'impact des doses majeures de NA sur ce débit de perfusion régional et le recrutement des microvaisseaux. La réponse, dans la littérature, n'est pas encore formellement établie mais plusieurs études (40,43,44) ne retrouvent pas d'altération du flux microcirculatoire sublinguale, chez les patients ayant une PAM optimisée par l'utilisation de puissants vasoconstricteurs tels que : la Noradrénaline, la Terlipressine ou l'Arginine Vasopressine. Comme l'évoque Morelli et coll (44), les altérations de la microcirculation peuvent aussi être la conséquence, non pas des thérapeutiques vasoconstrictrices *per se*, mais de la dysfonction endothéliale étroitement dépendante de l'intensité de l'agression septique. On retrouve ainsi, dans le groupe MR-proADM>10nM, une valeur augmentée de la PCT (27,37 +/- 29,7 [10,2] vs 57,7 +/- 54 [33,1] ng/l, p<0.05) témoin d'une plus grande sévérité du processus inflammatoire lié au sepsis (45) et donc d'une augmentation de l'intensité de la libération des cytokines sepsis dépendantes, que l'on sait réguler positivement l'expression et la sécrétion du MR-proADM (12,18,46)

Concernant la valeur pronostique du MR-proADM, on retrouve un SOFA score moyen plus élevé dans le groupe MR-proADM>10nM (14 vs 9, p<0.05) possiblement lié à la présence d'une dysfonction rénale et hémodynamique plus importante associées à une mortalité précoce (J8) augmentée (83% vs 8%,

$p < 0.05$ ). Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature puisque Jones et coll. retrouvent une mortalité prédite supérieure à 90 % chez les patients ayant un score SOFA supérieur à 11 (47). L'IGS2 moyen dans les 2 groupes est au dessus de 70 ce qui confirme la gravité de nos patients avec une mortalité prédite importante (48).

Plusieurs études ont démontré le lien entre des valeurs augmentées de MR-proADM et une surmortalité : elles retrouvent des cut-off différents, respectivement 8.21nM pour Guignant et coll. (31) et 9.79nM pour Struck et coll. (17). Dans notre travail, le dosage sanguin semi quantitatif du MR-proADM ne nous permet pas de définir de cut-off distinguant les patients vivants des patients décédés. Nos patients les plus graves ont une valeur de MR-proADM  $> 10$ nM, donc supérieure à l'étude de Struck et coll.(17). Cette valeur très élevée de MR-proADM est aussi associée, chez nos patients, à une augmentation significative d'autres marqueurs prédictifs de surmortalité dans le choc septique que, sont la PCT (49), le score SOFA (50) et le taux de lactate artériel (51). Cependant et bien qu'aucune corrélation n'ai pu être établie en raison du faible effectif de notre étude, il semble exister un « lien péjoratif » entre l'augmentation majeure à la phase initiale du choc septique du MR-proADM et la survie de nos patients. Néanmoins, bien qu'associé à un pronostic très défavorable, il n'est pas envisageable d'impliquer la valeur sérique initiale de ce marqueur dans une réflexion éthique avec potentielles démarches de LATA.

Chez les patients du groupe MR-proADM $>10$ nM, on retrouve d'avantage d'insuffisance rénale avec un recours plus fréquent à l'EER (83% vs 32%,  $p=0,0035$ ). Cette insuffisance rénale qui, dans la majorité des cas est une nécrose tubulaire aigue (NTA) secondaire à une hypoperfusion rénale, est aussi associée, dans notre travail à une mortalité et à une défaillance hémodynamique plus fréquentes (52-54).

Quel lien physiopathologique existe entre cette insuffisance rénale et l'augmentation du MR-proADM ?

- L'insuffisance rénale aigue est-elle responsable d'une accumulation de MR-proADM par diminution de sa clairance rénale ?

Les données de la littérature retrouvent chez les patients en insuffisance rénale terminale des niveaux de MR-proADM cinq fois plus importants (21). Plus récemment, Suzuki et coll. (55) ont démontré un lien entre l'altération des niveaux de créatinine et une augmentation des taux de MR-proADM chez des patients insuffisants rénaux greffés : ce taux diminue en post greffe au fur et à mesure de la récupération de la fonction rénale. Cependant, aucune étude n'étudie le lien entre le taux de MR-proADM et l'insuffisance rénale aigue de réanimation.

- L'insuffisance rénale aigue est-elle secondaire à une baisse du débit de perfusion rénale par vasodilatation liée à une augmentation significative du MR-proADM ?

Dans des modèles expérimentaux animaux, le débit sanguin rénal est augmenté par la perfusion d'ADM via une vasodilatation artériolaire pré et post glomérulaire NO dépendante (56). L'administration d'un bolus d'ADM favorise la chute de la pression artérielle mais maintient le débit sanguin rénal : ses effets natriurétiques résultent d'une diminution de la réabsorption tubulaire du sodium et d'une augmentation de la filtration glomérulaire (16). Ces constatations vont à l'encontre d'un effet délétère du MR-proADM sur la perfusion rénale et amène à une troisième question :

- Le MR-proADM serait-il, finalement, un « protecteur » rénal par son effet vasodilatateur sur la microcirculation rénale ?

Il paraît donc difficile d'établir quel lien existe entre le taux circulant de MR-proADM et l'insuffisance rénale aigue associée au choc septique. Les possibles propriétés réno-protectrices (NO dépendantes) de maintien du débit de filtration glomérulaire, jouées par celui-ci, ne semblent pas suffisantes pour éviter le recours à l'EER dans le groupe MR-proADM > 10nM.

L'augmentation du MR-proADM, n'est-elle pas, une fois encore, l'expression intrinsèque de l'intensité de l'agression septique endothéliale dont la conséquence est une altération des débits régionaux (en l'occurrence rénal), associée à des lésions tissulaires plus importantes ?

## Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites :

- Un faible échantillon de patients
- Un dosage unique de MR-proADM ne permettant pas d'évaluer la cinétique de celui-ci au cours de la prise en charge thérapeutique du choc septique
- Nous avons choisi de définir l'insuffisance rénale par le MDRD qui n'est pas une évaluation optimale de la défaillance rénale en réanimation: l'évolution de la fonction rénale à la phase aigue du choc septique par le score RIFLE ou AKIN aurait peut être permis de mieux appréhender l'impact de l'insuffisance rénale aigue sur ce bio marqueur.
- Nous n'avons pas comparé le MR-proADM avec d'autres marqueurs de l'agression endothéliale (facteur tissulaire, facteur Von Willebrand...)
- Du fait de notre faible échantillon et de l'évaluation semi quantitative du taux sérique de MR-proADM, nous n'avons pas pu réaliser, de courbes ROC (receiver operating characteristic) et donc de définir une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive et négative (VPP et VPN), et un cut-off pour nos patients.

## 9 CONCLUSION

Dans notre étude, une valeur de MR-ProADM >10nM s'associe à la phase initiale du choc septique à une hyporéactivité vasculaire majeure nécessitant des doses plus importantes de NA, à de possibles troubles de la microcirculation majorant l'hypoxie tissulaire et à un taux d'insuffisance rénale accru. L'association de ces facteurs étant sans doute à l'origine d'une mortalité précoce significativement augmentée chez ces patients.

Le MR-proADM ne serait-il pas, finalement, le signal « désespéré » de la cellule endothéliale, libéré en réponse à l'agression endothéliale septique afin de favoriser, par son mécanisme vasodilatateur, les débits de perfusion capillaire, luttant ainsi contre la survenue d'un syndrome de défaillance poly viscéral.

De futures études seront donc nécessaires pour mieux appréhender le rôle de ce bio marqueur dans la physiopathologie du choc septique et notamment dans les troubles de la microcirculation associés.

## **10 BIBLIOGRAPHIE**

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* 2001 Jul;29(7):1303-10.
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165-228.
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
4. Levy B, Collin S, Sennoun N, Ducrocq N, Kimmoun A, Asfar P, et al. Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. *Intensive Care Med.* 2010 Dec;36(12):2019-29.
5. Schuetz P, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Bergmann A, Müller B. Circulating precursor levels of endothelin-1 and adrenomedullin, two endothelium-derived, counteracting substances, in sepsis. *Endothelium.* 2007 Nov;14(6):345-51.
6. Shuaibi Al M, Bahu RR, Chaftari A-M, Wohoush Al I, Shomali W, Jiang Y, et al. Pro-adrenomedullin as a novel biomarker for predicting infections and response to antimicrobials in febrile patients with hematologic malignancies. *Clin. Infect. Dis.* 2013 Apr;56(7):943-50.
7. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, Voipio-Pulkki L-M, Pettilä V. Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med.* 2005 Aug;31(8):1066-71.
8. Collin S, Levy B. Physiopathologie de l'hyporéactivité vasculaire au cours des états de choc. *Réanimation.* 2008 Mar;17(2):101-10.
9. mebazaa A, de keulenaer GW, paqueron X, andries LJ, ratajczak P, Lanone S, et al. Activation of cardiac endothelium as a compensatory component in endotoxin-induced cardiomyopathy: role of endothelin, prostaglandins, and nitric oxide. *Circulation.* 2001 Dec 18;104(25):3137-44.



10. Landry DW, Oliver JA. The ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog. *J. Clin. Invest.* 1992 Jun;89(6):2071-4.
11. Breslow MJ, Ligier B. Hyperadrenergic states. *Crit. Care Med.* 1991 Dec;19(12):1566-79.
12. Jougasaki M, Burnett J Jr. adrenergic potential physiology in physiology and pathophysiology. *Life Sciences.* 2003 Apr 4;66:1-18.
13. Kitamura K, Kangawa K, Ishiyama Y, Washimine H, Ichiki Y, Kawamoto M, et al. Identification and hypotensive activity of proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP). *FEBS Lett.* 1994 Aug 29;351(1):35-7.
14. Suberviola B, Castellanos-Ortega A, Llorca J, Ortiz F, Iglesias D, Prieto B. Prognostic value of proadrenomedullin in severe sepsis and septic shock patients with community-acquired pneumonia. *Swiss Med Wkly.* 2012;142:w13542.
15. Eto T, Kato J, Kitamura K. Regulation of production and secretion of adrenomedullin in the cardiovascular system. *Regulatory Peptides.* 2003 Apr;112(1-3):61-9.
16. Eto T. A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides. *Peptides.* 2001 Nov;22(11):1693-711.
17. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides.* 2004 Aug;25(8):1369-72.
18. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Struck J, Harbarth S, Bergmann A, Müller B. Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study. *Crit Care.* 2005;9(6):R816-24.
19. Nikitenko LL, Smith DM, Hague S, Wilson CR, Bicknell R, Rees MCP. Adrenomedullin and the microvasculature. *Trends Pharmacol. Sci.* 2002 Mar;23:101-3.
20. Khan SQ, O'Brien RJ, Struck J, Quinn P, Morgenthaler N, Squire I, et al. Prognostic Value of Midregional Pro-Adrenomedullin in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American College of Cardiology.* 2007 Apr;49(14):1525-32.

21. Yoshihara F, Ernst A, Morgenthaler NG, Horio T, Nakamura S, Nakahama H, et al. Midregional proadrenomedullin reflects cardiac dysfunction in haemodialysis patients with cardiovascular disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007 Aug;22(8):2263-8.
22. Mebazaa A, de keulenaer GW, paqueron X, andries LJ, ratajczak P. Activation of Cardiac Endothelium as a Compensatory Component in Endotoxin-Induced Cardiomyopathy. *Circulation* 2001. 2001 Nov 30;:1-9.
23. Nicholls MG, Lainchbury JG, Lewis LK, McGregor DO, Richards AM, Troughton RW, et al. Bioactivity of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in man. *Peptides.* 2001 Nov;22(11):1745-52.
24. Taylor MM, Samson WK. Adrenomedullin and central cardiovascular regulation. *Peptides.* 2001 Nov;22(11):1803-7.
25. Dieplinger B, Mueller T, Kollerits B, Struck J, Ritz E, Eckardstein von A, et al. Pro-A-type natriuretic peptide and pro-adrenomedullin predict progression of chronic kidney disease: the MMKD Study. *Kidney Int.* 2009 Feb;75(4):408-14.
26. Albrich WC, Dusemund F, Rüegger K, Christ-Crain M, Zimmerli W, Bregenzer T, et al. Enhancement of CURB65 score with proadrenomedullin (CURB65-A) for outcome prediction in lower respiratory tract infections: derivation of a clinical algorithm. *BMC Infectious Diseases.* 2011;11:112.
27. Maisel A, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF, Ponikowski P, Mockel M, et al. Midregion prohormone adrenomedullin and prognosis in patients presenting with acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Journal of the American College of Cardiology.* 2011 Aug 30;58(10):1057-67.
28. Matsui E, Kitamura K, yoshida M. biosynthesis ans secretion of ADM. *Hypertension* 2001. 2001 Oct 23;24:1-7.
29. Roch A. Increased levels of pro-AVP and pro-ADM in septic shock patients: what could it mean? *Intensive Care Med.* 2009 Nov;35(11):1827-9.
30. KANG F-X, WANG R-L, Yu K-L, Wei Q. [The study on pro-adrenomedullin as a new biomarker in sepsis prognosis and risk stratification]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2008 Aug;20(8):452-5.

31. Guignant C, Voirin N, Venet F, Lepape A, Monneret G. Persistent high level of circulating midregional-proadrenomedullin and increased risk of nosocomial infections after septic shock. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Jan;72(1):293-6.
32. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992. pp. 1644-55.
33. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann. Intern. Med.* 1999 Mar 16;130(6):461-70.
34. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Guglielmi M, Bajaj J, Abate NL, et al. Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med.* 2007 Jan;49(1):88-98.e1-2.
35. McNelis J, Marini CP, Jurkiewicz A, Szomstein S, Simms HH, Ritter G, et al. Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit. *Am. J. Surg.* 2001 Nov;182(5):481-5.
36. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit. Care Med.* 2004 Aug;32(8):1637-42.
37. Hamzaoui O, Teboul JL. Central venous oxygen saturation: from physiology to clinical application. *Réanimation.* 2012 Jan 13;21(2):134-41.
38. van Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ, Boerma EC, Spronk PE, Kuiper MA. The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands. *Crit Care.* 2008;12(2):R33.
39. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jul 1;166(1):98-104.

40. Sakr Y, Dubois M-J, De Backer D, Creteur J, Vincent J-L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit. Care Med.* 2004 Sep;32(9):1825-31.
41. Wiessner R, Gierer P, Schaser K, Pertschy A, Vollmar B, Klar E. [Microcirculatory failure of sublingual perfusion in septic-shock patients. Examination by OPS imaging and PiCCO monitoring]. *Zentralbl Chir.* 2009 Jun;134(3):231-6.
42. Pacella JJ, Kameneva MV, Csikari M, Lu E, Villanueva FS. A novel hydrodynamic approach to the treatment of coronary artery disease. *Eur. Heart J.* 2006 Oct;27(19):2362-9.
43. De Backer D, Ortiz JA, Salgado D. Coupling microcirculation to systemic hemodynamics. *Curr Opin Crit Care.* 2010 Jun;16(3):250-4.
44. Morelli A, Donati A, Ertmer C, Rehberg S, Kampmeier T, Orecchioni A, et al. Effects of vasopressinergic receptor agonists on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent septic shock. *Crit Care.* 2011;15(5):R217.
45. Miguel-Bayarri V, Casanoves-Laparra EB, Pallás-Beneyto L, Sancho-Chinesta S, Martín-Osorio LF, Tormo-Calandín C, et al. Prognostic value of the biomarkers procalcitonin, interleukin-6 and C-reactive protein in severe sepsis. *Medicina Intensiva (English Edition).* 2012 Nov;36(8):556-62.
46. Hatherill M, Tibby SM, Turner C, Ratnavel N, Murdoch IA. Procalcitonin and cytokine levels: relationship to organ failure and mortality in pediatric septic shock. *Crit. Care Med.* 2000 Jul;28(7):2591-4.
47. Jones AE, Trzeciak S, Kline JA. The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation. *Crit. Care Med.* 2009 May;37(5):1649-54.
48. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 1993 Dec;270(24):2957-63.
49. Karlsson S, Heikkinen M, Pettilä V, Alila S, Väisänen S, Pulkki K, et al. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(6):R205.

50. de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med.* 2000 Jul;26(7):915-21.
51. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaiieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit. Care Med.* 2009 May;37(5):1670-7.
52. Ostermann ME, Chang RWS, Riyadh ICU Program Users Group. Prognosis of acute renal failure: an evaluation of proposed consensus criteria. *Intensive Care Med.* 2005 Feb;31(2):250-6.
53. d'Avila DO, Poli de Figueiredo CE. Critically ill patients and acute renal failure. *JAMA.* 2006 Feb 8;295(6):624-authorreply624-5.
54. Payen D, Berton C. [Acute renal failure: epidemiology, incidence and prognostic criteria]. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation.* 2005 Feb;24(2):134-9.
55. Suzuki Y, Itoh H, Katagiri F, Sato F, Kawasaki K, Sato Y, et al. Significant decrease in plasma midregional proadrenomedullin level in patients with end-stage renal disease after living kidney transplantation. *Peptides.* 2013 May;43:102-4.
56. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care.* 2008;12(2):R47.

## 11 ANNEXES

**FIGURE 1 : Mécanisme de contraction de la cellule musculaire lisse vasculaire : page 15**

**FIGURE 2 : Synthèse de l'ADM : page 20**

**FIGURE 3 : Localisation du MR-proADM : page 20**

**TABLEAU 1 : Score de SOFA :page 36**

**TABLEAU 2 : Caractéristiques de la population étudiée :page 42**

**TABLEAU 3 : Caractéristiques des patients du groupe MR-proADM<10nM : page 45**

**TABLEAU 4 : Caractéristiques des patients du groupe MR-proADM>10nM : page 48**

**TABLEAU 5 : Comparatif entre les 2 groupes : page 51**

AUTEUR : KOWALSKI Benjamin

Date de Soutenance : Le 30 Septembre 2013

Titre de la Thèse : Evaluation bio-clinique et valeur pronostique du MR-proADM à la phase aigue du choc septique

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : *Anesthésie -Réanimation*

Mots-clés : Choc septique, Adrénomedulline, Hyporéactivité vasculaire, MR-proADM, Mortalité

**Introduction** : Le choc septique est à l'origine d'une défaillance vasculaire par agression de l'endothélium. L'Adrénomedulline (ADM) est une cytokine synthétisée par les cellules endothéliales lors de cette agression à l'origine d'une production accrue de NO et d'une réponse vasodilatatrice. Le MR-proADM est un précurseur dosable dans le sang qui est le reflet stœchiométrique de la synthèse d'ADM.

**Le but de ce travail** est d'évaluer la relation entre le taux de MR-proADM et la défaillance vasculaire et dans un second temps, la valeur pronostique de ce bio marqueur à la phase aigue du choc septique.

**Matériel et méthode** : Notre étude est prospective, non randomisée, monocentrique menée sur une période de 36 mois. Les patients entrés en réanimation pour choc septique sont inclus. Le dosage de MR-proADM est effectué à l'admission. La Procalcitonine (PCT), le taux de lactate artériel, la clairance rénale évaluée par le MDRD, le score IGSII, le score SOFA, la dose de noradrénaline (NA) des 24 heures, la PAM moyenne des 24 heures, le remplissage total des 24heures, la saturation veineuse centrale en oxygène (ScVO<sub>2</sub>), le recours à l'EER ainsi que les données de mortalité à J8 et J28 sont recueillies. 2 groupes sont individualisés : MR-proADM<10nM et MR-proADM>10nM .

**Résultats** : 37 patients sont inclus. 25 dans le groupe MR-proADM<10nM et 12 dans le groupe MR-proADM>10nM. Les patients du groupe MR-proADM>10nM ont significativement un score SOFA (p<0,001), un taux de lactate artériel (p<0,0425), une PCT (p<0,0409), des doses de Noradrénaline (p<0,001), une insuffisance rénale (p<0,049), un recours à l'EER (p<0,0035) et une mortalité à J8 (p<0,001) plus importants que le groupe MR-proADM<10nM. La ScVO<sub>2</sub>, la PAM moyenne, le remplissage total des 24 heures, le score IGSII ainsi que la mortalité à J28 ne sont pas différents entre les 2 groupes.

**Conclusion** : Dans notre étude, une valeur de MR-proADM>10nM s'associe à la phase initiale du choc septique à une hyporéactivité vasculaire majeure nécessitant des doses plus importantes de NA, à de possibles troubles de la microcirculation majorant l'hypoxie tissulaire et à un taux d'insuffisance rénale accru. La combinaison de ces facteurs étant à l'origine d'une mortalité précoce significativement augmentée.

Le MR-proADM ne serait-il pas, finalement, le signal « désespéré » de la cellule endothéliale, libéré en réponse à l'agression endothéliale septique afin de favoriser, par son mécanisme vasodilatateur, les débits de perfusion capillaire, luttant ainsi contre la survenue d'un syndrome de défaillance poly viscéral.

De futures études seront donc nécessaires pour mieux appréhender le rôle de ce bio marqueur dans la physiopathologie du choc septique et notamment dans les troubles de la microcirculation associés.

Président:	Monsieur le Professeur Rémi NEVIERE
Assesseurs:	Monsieur le Professeur Raphael FAVORY Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE
Directeur de thèse :	Madame le docteur Claire BOULLE GERONIMI