



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2

FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2017

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Valeurs du dosage sanguin d'endocan
dans la prédiction de la défaillance respiratoire à 72h
chez les patients en sepsis grave**

Présentée et soutenue publiquement le 10 février 2017 à 18h
au Pôle Recherche

Par Alexandre GAUDET

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Daniel MATHIEU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREEL

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Erika PARMENTIER - DECRUCQ

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les
thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs

RESUME

Valeurs du dosage sanguin d'endocan dans la prédiction de la défaillance respiratoire à 72h chez les patients en sepsis grave

Contexte : Endocan est un protéoglycane endothélial dont les taux sanguins sont élevés lors du sepsis grave, et probablement doté d'un rôle anti-inflammatoire pulmonaire. Des données récentes ont suggéré qu'un taux paradoxalement bas d'endocan à la phase initiale du sepsis grave prédirait une défaillance respiratoire à 72h. Son catabolite l'endocan clivé semble également impliqué par effet de compétition vis-à-vis d'endocan.

Objectifs : Cette étude souhaitait valider, à la phase initiale du sepsis grave, l'endocan circulant comme biomarqueur prédictif d'un SOFA respiratoire > 1 à 72h, ou de l'apparition du SDRA à 72h. Cette étude avait également pour objectif d'évaluer les valeurs pronostiques de l'endocan clivé circulant et du LIPS à l'inclusion sur ces mêmes critères.

Méthode : Nous avons réalisé une étude prospective observationnelle, incluant des patients en prise en charge initiale de sepsis sévère ou de choc septique. L'endocan plasmatique et l'endocan clivé plasmatique étaient dosés à l'inclusion. Le score LIPS à l'inclusion était également calculé. Un recueil des caractéristiques cliniques et biologiques des patients était effectué à H0, H12, H24, H48 et H72 post-inclusion. Les caractéristiques des patients étaient comparées selon la présence ou non d'un SOFA respiratoire > 1 à 72h, ainsi que pour l'apparition ou non du SDRA à 72h.

Résultats : 100 patients en sepsis grave ont été inclus. 42 d'entre eux présentaient un SOFA respiratoire > 1 à H72. 11 des 72 patients initialement indemnes de SDRA ont développé un SDRA à H72. Les taux sanguins d'endocan à H0 étaient significativement inférieurs chez les patients présentant un SOFA respiratoire > 1 ($p < 0,02$) ou chez les patients développant un SDRA à H72 ($p < 10^{-3}$). Le taux sanguin d'endocan clivé à H0 était moins élevé chez les patients développant un SDRA entre H0 et H72 ($p < 10^{-2}$). On

retrouvait des valeurs de LIPS à H0 plus élevées en cas de SOFA respiratoire > 1 à H72 ($p < 10^{-2}$). Parmi les 3 critères pronostiques évalués, le dosage sanguin d'endocan à H0 possédait les meilleures performances pour prédire l'apparition du SDRA à H72. Le risque relatif ajusté d'apparition du SDRA à H72 était calculé à 0,21 (IC95% : [0,06 – 0,74] ; $p = 0,015$) par élévation de 1 ng/mL du taux sanguin d'endocan à H0. Un taux sanguin d'endocan < 2,54 ng/mL à H0 prédisait avec une VPP de 1 l'apparition du SDRA à H72.

Conclusion : Cette étude conforte la valeur du dosage sanguin d'endocan dans la prédiction de la défaillance respiratoire à 72h lors de la prise en charge initiale du sepsis grave. Une étude sur l'adaptation préventive de la prise en charge des patients à haut risque de SDRA basée sur le dosage de ce biomarqueur pourrait montrer son intérêt en pratique courante chez les patients admis en réanimation en sepsis grave.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	1
RESUME.....	4
SOMMAIRE.....	6
ABREVIATIONS.....	12
PRESENTATION DES DONNEES	15
INTRODUCTION.....	17
1 Le sepsis	18
a. Définitions.....	18
b. Epidémiologie	18
c. Place du score SOFA.....	19
d. Physiopathologie	19
2 Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë	20
a. Définition.....	20
b. Epidémiologie	21
c. Physiopathologie de la phase initiale du SDRA.....	22
d. Prise en charge	23
e. Profils évolutifs	24
3 Endocan.....	25
a. Structure	25
b. Sécrétion	26
c. Rôle biologique.....	26
d. Prédiction de la défaillance respiratoire	27

4	Endocan clivé	27
	Objectifs	30
	MATERIEL ET METHODES	32
1	Caractéristiques de l'étude.....	33
2	Critères d'inclusion et d'exclusion	33
3	Aspects réglementaires.....	34
4	Données recueillies et calculées	34
	a. Caractéristiques générales	34
	b. Recueil à H0 des variables évaluées dans la prédiction de la défaillance respiratoire à H72	35
	c. Données recueillies dans le cadre du suivi longitudinal du patient de l'inclusion à h72 post-inclusion	35
5	Dosages des taux d'endocan et endocan clivé plasmatiques	36
6	Classement des patients en SDRA	37
7	Critères de jugement.....	38
	a. Critère de jugement principal.....	38
	b. Critères de jugement secondaires	38
8	Traitement des données	39
	a. Analyse statistique.....	39
	b. Plan d'analyse	39
	RESULTATS	41
1	Population de l'étude.....	42
2	Caractéristiques de la population	43

a.	Description générale.....	43
b.	Évolution respiratoire.....	46
3	Analyses d'endocan et d'endocan clivé selon les caractéristiques de la population.....	47
a.	Analyse des taux plasmatiques d'endocan selon les caractéristiques de la population de l'étude.....	47
b.	Analyse des taux plasmatiques d'endocan clivé à l'inclusion selon les caractéristiques de la population	49
4	Caractéristiques de la population en fonction du profil d'évolution respiratoire.....	52
a.	Caractéristiques de la population selon la présence ou non d'un SOFA respiratoire > 1 à H72	52
b.	Caractéristiques de la population selon l'apparition ou non d'un SDRA entre l'inclusion et H72	54
5	Taux sanguins d'endocan, d'endocan clivé et score LIPS à l'inclusion selon l'évolution respiratoire	57
a.	SOFA respiratoire à H72	57
b.	Apparition, aggravation et présence d'un SDRA à H72.....	59
6	Valeurs pronostiques des taux plasmatiques d'endocan et d'endocan clivé, ainsi que du score LIPS dans la prédiction de la défaillance respiratoire à H72	61
a.	Prédiction du SOFA respiratoire > 1 à H72	61
b.	Apparition du SDRA entre H0 et H72	64
7	Profil de la population selon les meilleures valeurs seuil observées.....	66
a.	Caractéristiques de la population selon le taux sanguin d'endocan à	

l'inclusion.....	66
b. Caractéristiques de la population selon le taux sanguin d'endocan clivé à l'inclusion.....	67
c. Caractéristiques de la population selon la valeur du score LIPS à l'inclusion.....	67
DISCUSSION.....	69
1 Synthèse des résultats.....	70
2 Population de l'étude.....	71
a. Concordance avec les données de la littérature.....	71
b. Spécificité du profil infectieux initial.....	72
c. Profil des patients selon le taux sanguin d'endocan à l'admission.....	72
3 L'endocan circulant prédit la défaillance respiratoire à H72 dans le sepsis grave.....	73
a. Facteurs influençant l'interprétation des résultats.....	73
b. Intérêt d'endocan pour prédire l'apparition et la non-apparition du SDRA à H72.....	75
c. Performances du score LIPS.....	75
4 Le catabolisme d'endocan ne semble pas à l'origine de la défaillance respiratoire.....	77
a. Corrélation entre les taux sanguins d'endocan clivé et d'endocan à l'inclusion.....	77
b. Corrélation entre niveau de gravité et taux plasmatique d'endocan clivé	78
c. Interférence du métabolisme rénal dans la mesure des taux sanguins	

d'endocan clivé	78
5 Limites de l'étude	79
6 Perspectives.....	81
Conclusion	83
REFERENCES.....	85
ANNEXES	91
Annexe 1 : Définitions du sepsis et du sepsis sévère	92
Annexe 2 : IGS 2	94
Annexe 3 : Tables d'estimation de la PaO2 et de la FiO2	95
Annexe 4 : Score SOFA	96
Annexe 5 : Critères de Berlin.....	96
Annexe 6 : Performances du dosage sanguin d'endocan à l'inclusion pour prédire l'apparition du SDRA à H72	97

ABREVIATIONS

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
CD : Cluster de Différenciation
cmH₂O : Centimètre d'Eau
CRP : Protéine C Réactive
EDTA : Acide Éthylène-Diamine-Tétra-Acétique
EER : Epuration Extra-Rénale
ELISA : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
FiO₂ : Fraction inspirée en Oxygène
GAG : Glycosaminoglycane
IC_{95%} : Intervalle de confiance à 95%
ICAM : Intercellular Adhesion Molecule
IGS : Indice de Gravité Simplifié
INF : Interféron
IL : Interleukine
IV : Intraveineux
J10 : 10^{ème} jour post-inclusion
J28 : 28^{ème} jour post-inclusion
kDa : KiloDalton
LFA : Leucocyte Functional Antigen
LIPS : Lung Injury Prediction Score
LPS : Lipopolysaccharide
mmHg : Millimètre de Mercure
NO : Monoxyde d'Azote
OAP : Œdème Aigu Pulmonaire
PaO₂ : Pression artérielle en Oxygène
PCT : Procalcitonine
PEP : Pression Expiratoire Positive
PNN : Polynucléaire Neutrophile
ROC : Receiver Operating Characteristic
RR : Risque Relatif
RV- : Rapport de Vraisemblance Négatif
RV+ : Rapport de Vraisemblance Positif
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
Se : Sensibilité
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

Sp : Spécificité

SpO2 : Saturation Pulsée en Oxygène

TGF : Transforming Growth Factor

TNF: Tumoral Necrosis Factor

TP : Taux de Prothrombine

VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

PRESENTATION DES DONNEES

Les données qualitatives sont représentées en valeurs absolues suivies de leurs fréquences dans la population exprimée entre parenthèses.

Les données quantitatives sont représentées par leurs valeurs médianes, associée aux 1^{er} et 3^{ème} quartiles entre crochets.

Les risques relatifs sont représentés par leurs moyennes suivis de leurs intervalles de confiance à 95%.

INTRODUCTION

1 Le sepsis

a. Définitions

Le sepsis est un syndrome défini par l'existence d'une réponse inflammatoire systémique consécutive à l'agression de l'organisme par un agent infectieux. Des niveaux de gravité variables peuvent être observés au cours du sepsis, en lien avec les caractéristiques de l'agent infectieux et le statut immunitaire de l'hôte. On définit ainsi les états septiques graves, au cours desquels une réponse immunitaire inadaptée aboutit à des altérations profondes de la perfusion tissulaire. Parmi ceux-ci, le sepsis est qualifié de sévère lorsqu'il est associé à un état d'insuffisance circulatoire aiguë, pouvant évoluer vers le choc septique lorsque la défaillance circulatoire persiste malgré une réanimation initiale adaptée (1). La définition des états septiques graves tend actuellement à évoluer en accordant une place plus prépondérante à l'existence d'une ou plusieurs défaillances d'organes, constituées ou en cours d'installation (2).

b. Epidémiologie

Le sepsis grave constitue un problème majeur de santé publique dans les pays développés, avec une incidence en augmentation constante au cours des 30 dernières années, plusieurs travaux ayant rapporté un accroissement annuel de 10 à 15% du nombre de sepsis sévères et de chocs septiques. Malgré la grande disparité observée au sein des études qui se sont intéressées au sepsis grave, on peut noter des incidences annuelles pouvant atteindre plus de 400 cas pour 100 000 habitants en Europe et jusqu'à plus de 1000 cas pour 100 000 habitants en Amérique du Nord (3). Le poumon est la porte d'entrée infectieuse la plus fréquemment en cause, retrouvée dans 40 à 70% des cas, suivie par les causes digestives et urinaires. La grande hétérogénéité des atteintes observables au cours des différents stades de sepsis rend compte de l'importante variabilité qui existe sur le plan pronostic. Aussi, la question du pronostic fonctionnel et

vital concerne-t-elle quasi-exclusivement les sepsis graves, au cours desquels les troubles de l'oxygénation sont fréquemment responsables de défaillances d'organes, expliquant en partie la mortalité élevée retrouvée au cours de ces états. Parmi les atteintes d'organes habituellement observées, les défaillances cardiovasculaire, rénale, et respiratoire, principalement représentée par le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë (SDRA), sont les plus fréquentes, chacune d'entre elle étant retrouvée dans 30 à 50% des cas de sepsis graves. Suivent les atteintes hématologiques et neurologiques, retrouvées chez 10 à 20% des patients. La dysfonction hépatique est quant à elle une dysfonction d'organes moins fréquente, observée chez une très faible proportion de patients comprise entre 1 et 5% (4,5).

c. Place du score SOFA

Parmi les outils permettant de caractériser les défaillances d'organe au cours du sepsis grave, le score SOFA occupe désormais une place prépondérante. Il s'agit d'un score clinico-biologique basé sur l'évaluation de paramètres courants de la surveillance des patients de réanimation, et sensé déterminer pour les principales fonctions vitales un stade de défaillance, allant de 0 à 4 (6). Bien que n'étant pas le reflet d'un processus physiopathologique spécifique, l'utilisation de ce score a été intégrée dans les dernières évolutions de la définition du sepsis, en considérant qu'un score > 1 chez un patient indemne de toute dysfonction chronique était constitutif d'une dysfonction d'organes en cours d'installation (2).

d. Physiopathologie

La réponse inflammatoire au cours du sepsis résulte de la production de cytokines telles que le TNF- α (7). Celles-ci sont essentiellement synthétisées par les macrophages activés et par les lymphocytes CD4, suite à l'agression par un agent infectieux et jouent un rôle majeur dans la réponse immunitaire en régulant la prolifération, le recrutement et l'activation des cellules leucocytaires (polynucléaires, lymphocytes, macrophages).

Parallèlement à ce phénomène, on observe une production de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-4 et le TGF- β , permettant de maintenir l'équilibre entre réponses pro-inflammatoire et anti-inflammatoire (8). Néanmoins, il est à noter une perte de cette régulation au cours des sepsis graves, menant à une rupture de l'homéostasie et à une réponse inflammatoire incontrôlée.

Le polynucléaire neutrophile (PNN) joue un rôle clé au cours de ce phénomène. Ses capacités à assurer la réponse immunitaire innée via le processus de bactéricidie vont être à l'origine d'une partie des dommages occasionnés lors du sepsis grave. Parmi les mécanismes incriminés, la libération accrue de protéases et d'espèces réactives de l'oxygène semblent être des facteurs importants de la toxicité du PNN, entraînant des dommages tant au niveau des tissus lésés que de l'endothélium vasculaire (9).

Cette atteinte endothéliale, couplée à l'afflux de molécules pro-inflammatoires telles que les chimiokines, ainsi qu'à l'exposition aux endotoxines pathogènes, va favoriser l'expression de molécules d'adhésion par l'endothélium vasculaire (10). Les molécules de la famille des ICAM et VCAM vont en particulier être fortement exprimées par la cellule endothéliale, et participer à la formation de la synapse immunologique. C'est par le biais de cette adhérence ferme entre le leucocyte et l'endothélium activé que va s'enclencher le phénomène de diapédèse leucocytaire, menant notamment à un afflux massif de polynucléaires au site de l'inflammation (11). L'ensemble de ces mécanismes va être à l'origine des multiples défaillances viscérales rencontrées au cours de la réponse inflammatoire dérégulée.

2 Le Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

a. Définition

Le SDRA correspond à une inflammation pulmonaire aiguë généralisée fréquemment observée chez les patients admis en réanimation. Il s'agit d'un œdème aigu

pulmonaire lésionnel, reflet anatomo-clinique d'un dommage alvéolaire diffus histologique, tel que défini par les critères de Berlin (12). Ainsi, le diagnostic de SDRA peut être porté devant l'association de 4 critères : 1) Facteur déclenchant survenu dans la semaine précédent l'apparition du syndrome 2) Opacités bilatérales évocatrices à l'imagerie thoracique 3) Œdème pulmonaire dont l'origine hydrostatique n'est pas prédominante 4) Hypoxémie définie par un rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg en présence d'une Pression Expiratoire Positive (PEP) minimale de 5 cmH₂O. Les critères de Berlin définissent également 3 stades de gravité du SDRA (léger, modéré et sévère) selon la valeur du rapport $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$.

b. Epidémiologie

Sur le plan étiologique, les agressions pulmonaires directes sont fréquemment identifiées comme facteur déclenchant du SDRA, avec au 1^{er} plan les pneumopathies infectieuses, les inhalations du contenu gastrique, ainsi que la ventilation mécanique. Cependant, plusieurs causes extra-pulmonaires ont été décrites, induisant une inflammation pulmonaire généralisée par le biais d'une activation inflammatoire systémique disproportionnée, comme cela peut notamment être observé lors des sepsis graves, des pancréatites aiguës ou encore chez les patients polytraumatisés (13). Le développement du SDRA est un processus habituellement court, puisqu'il a été observé que celui-ci survenait dans la majorité des cas dans les 72h suivant l'admission en réanimation (14). Plusieurs études récentes se sont intéressées à la fréquence du SDRA dans des cohortes prospectives de patients de réanimation, et ont retrouvé des incidences moyennes situées entre 5 et 10%. On peut toutefois noter l'importante disparité des valeurs selon les catégories de patients considérées. Ainsi, 2 études américaines et européennes ont récemment observé une incidence du SDRA estimée à près de 20% chez les patients admis en réanimation en sepsis ou en état de choc, laissant présumer d'une fréquence élevée de ce syndrome chez les patients en situation de choc septique

(14,15).

c. Physiopathologie de la phase initiale du SDRA

La physiopathogénie du SDRA répond à un certain nombre de caractéristiques, dont les poids respectifs varient selon le type et l'intensité de l'agression pulmonaire initiale. Schématiquement, le SDRA débute par une phase oedémato-exsudative, d'une durée inférieure à une semaine caractérisée par une augmentation de la perméabilité alvéolo-capillaire, menant à la formation d'un œdème alvéolaire riche en leucocytes et en hématies (16). L'altération de la membrane alvéolo-capillaire va en outre faciliter le recrutement leucocytaire au sein de l'alvéole lésée, stimulé sous l'effet des signaux pro-inflammatoires générés par les macrophages alvéolaires. Ceux-ci vont notamment être à l'origine d'un relargage massif d'interleukines, parmi lesquelles l'IL-8 qui va avoir un effet chémo-attractant majeur sur le polynucléaire neutrophile. Les dommages alvéolaires vont provoquer la perte des propriétés fonctionnelles de l'alvéole pulmonaire lésée, menant à une diminution de la production de surfactant, ainsi qu'à une chute des capacités de résorption de l'œdème, contribuant à l'entretien du phénomène inflammatoire (16,17).

L'infiltrat neutrophilique alvéolaire semble être retrouvé avec une certaine constance sur le plan anatomopathologique, que ce soit chez l'homme ou au cours de modèles animaux, soulignant le rôle majeur de ce processus dans la constitution du SDRA (16,18,19). Il est important de noter qu'une part essentielle du mécanisme de recrutement neutrophilique va se jouer sur le versant vasculaire de la membrane alvéolo-capillaire. Sous l'effet des signaux pro-inflammatoires, on assiste en effet à une accumulation de neutrophiles au sein de la microcirculation pulmonaire, provoquant une libération de médiateurs toxiques qui vont pouvoir déclencher ou accélérer le recrutement neutrophilique alvéolaire. Ceci explique que le SDRA puisse être observé, sur le plan clinique comme expérimental, indépendamment de toute agression pulmonaire directe (16).

d. Prise en charge

En dehors du traitement précoce et adapté de l'affection qui en est responsable, peu d'interventions font actuellement consensus dans la prise en charge spécifique du SDRA.

Celle-ci repose principalement sur l'adaptation des paramètres de ventilation mécanique, et vise à limiter le risque d'aggravation de l'inflammation pulmonaire. C'est dans cette optique que s'est développé le concept de ventilation protectrice, consistant à limiter la surdistension pulmonaire, ainsi que le processus de collapsus alvéolaire répété responsable du phénomène d'atélectrauma. Cette stratégie a notamment fait la preuve de son efficacité en permettant d'améliorer la survie globale des patients en SDRA, via une diminution de l'inflammation alvéolaire étayée par l'amélioration des paramètres inflammatoires pulmonaires (20–22).

Le décubitus ventral fait également partie de l'arsenal thérapeutique retenu chez les patients présentant les SDRA les plus graves. Son principe repose essentiellement sur la redistribution des rapports ventilation / perfusion, expliquant l'amélioration de l'hématose et de la survie dans les hypoxémies les plus profondes (23,24). La mise en place d'une oxygénation extra-corporelle peut enfin s'avérer nécessaire et est proposée en cas d'hypoxémie profonde persistant malgré la prise en charge optimale du SDRA (25,26).

D'autres traitements ont été proposés afin d'intervenir sur les déterminants de l'inflammation alvéolaire et améliorer le pronostic des patients atteints de SDRA. Parmi ceux-ci, on peut notamment citer l'administration de curares non-dépolarisants, sensée limiter les asynchronies patient-respirateur, potentiellement responsable d'une aggravation de l'inflammation pulmonaire (27). Bien que son effet en termes de réduction de la mortalité ait été confirmé par un essai contrôlé randomisé, celui-ci semble être contrebalancé par l'importance des effets secondaires consécutifs à l'administration de curare. Une augmentation de la durée de séjour à l'hôpital et en réanimation, ainsi qu'un

allongement de la durée de ventilation mécanique étaient ainsi retrouvés dans le groupe de patients curarisés au cours de cette étude, et doit amener à s'interroger sur le bénéfice réel à long terme d'une telle thérapeutique (28). Plusieurs autres traitements du SDRA ont enfin été évalués, tels que le monoxyde d'azote inhalé, les corticoïdes, ou les statines IV sans avoir fait à ce jour la preuve de leur efficacité dans les conditions actuelles d'utilisation (29–32).

Le débat autour de la prise en charge du SDRA repose actuellement en partie sur l'absence d'avancée notoire en dehors de la déclinaison des grands principes repris dans les recommandations de l'ARDS Network au début des années 2000. Certains auteurs émettent désormais l'hypothèse que les échecs récents dans l'amélioration du pronostic du SDRA pourraient être liés à une instauration trop tardive de traitements spécifiques (33). Cette question semble d'autant plus cruciale que les études épidémiologiques retrouvent une fenêtre de quelques heures à quelques jours entre l'entrée des patients en réanimation et l'apparition du SDRA (14). A contrario, il semble utile de rappeler les nombreuses contraintes auxquelles expose l'instauration des interventions spécifiques du SDRA, à commencer par la ventilation protectrice, dont la réalisation impose fréquemment la mise en route d'agents sédatifs voire curarisants et exclut le recours aux modes de ventilation intermittents. Aussi, vu les nombreux effets secondaires dont sont assortis ces modalités de prise en charge, leur application à l'ensemble de la population des patients ventilés apparaît injustifiée. Dans cette optique, l'enjeu actuel semble se situer autour de l'identification précoce des patients à haut risque de développer un SDRA, chez qui une intervention préventive ciblée pourrait s'avérer bénéfique (33).

e. Profils évolutifs

Si l'histoire naturelle du SDRA a été bien décrite, de nombreux travaux soulèvent la question de l'importante hétérogénéité du pronostic vital et fonctionnel du SDRA, en lien avec la multiplicité des mécanismes impliqués dans le développement de ce syndrome. Il

s'agit d'un point crucial, qui permettrait de mieux sélectionner les indications de traitements spécifiques du SDRA. Cette approche permettrait notamment de restreindre les indications thérapeutiques focalisées sur les patients à haut risque d'aggravation sur le plan respiratoire pour qui le bénéfice recherché serait maximal, tout en écartant les patients ayant un bon pronostic respiratoire. Dans cette optique, une étude récente a ainsi identifié l'existence d'endophénotypes basés sur le dosage des biomarqueurs IL-8, IL-10 et metalloprotéase 8, permettant de stratifier plus précisément le risque d'évolution péjorative chez les patients en SDRA constitué (34). Plusieurs études ont tenté de développer une autre approche, basée sur la mise en place de scores clinico-biologiques permettant de prédire le développement du SDRA chez les patients de réanimation. Parmi ceux-ci, le score LIPS, basé sur le recueil de paramètres disponibles en routine, a notamment été validé par plusieurs études prospectives en tant que prédicteur du SDRA chez les patients de réanimation (14,35,36). Néanmoins, l'intérêt du LIPS demeure actuellement limité par l'absence de bénéfice démontré lors d'un essai de grande ampleur basé sur l'utilisation de ce score pour adapter la prise en charge des patients à risque de SDRA (37). Ces données soulignent la nécessité persistante de mettre au point des outils performants permettant d'adapter précocement et de manière personnalisée la prise en charge des patients de réanimation à haut risque de défaillance respiratoire.

3 Endocan

a. Structure

Endocan est un protéoglycane de 50 kDa retrouvé chez l'homme sous forme native dans le torrent circulatoire. Il s'agit d'une molécule soluble composée d'une séquence peptidique de 20 kDa formée de 165 acides aminés, et dotée d'un site de glycosylation en Sérine 137, par lequel se greffe un glycosaminoglycane à dermatane sulfate.

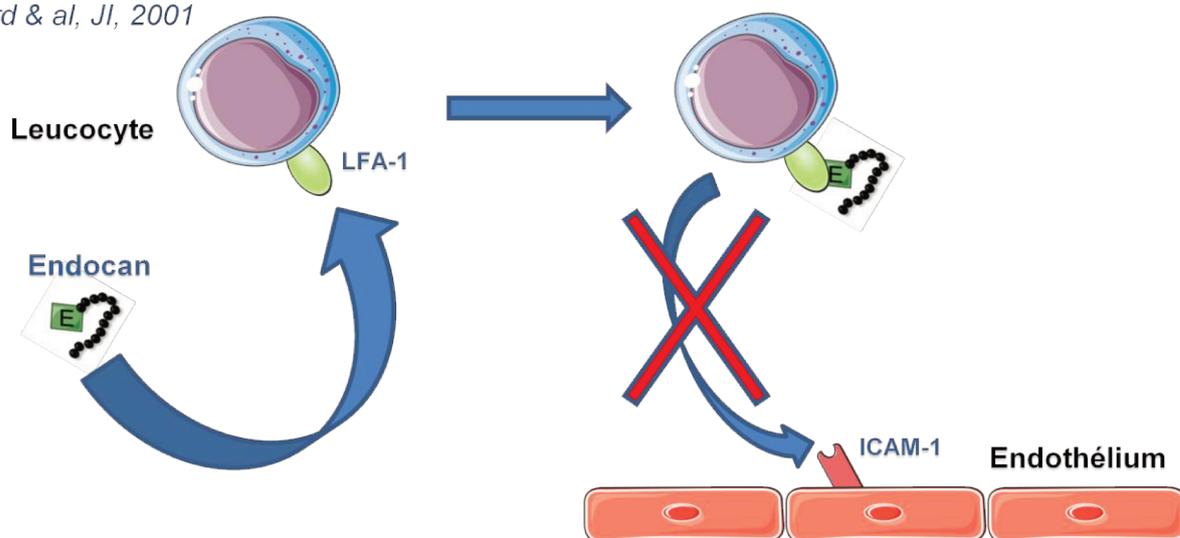
b. Sécrétion

La synthèse et la sécrétion de l'endocan humain sont spécifiques de l'endothélium vasculaire, notamment pulmonaire et rénal. Plusieurs facteurs sont impliqués dans le contrôle de la sécrétion d'endocan. Parmi ceux-ci, les cytokines pro-inflammatoires $\text{TNF-}\alpha$ et $\text{IL-1}\beta$, ainsi que le LPS bactérien jouent un rôle clé en régulant positivement la synthèse et la sécrétion d'endocan. A contrario, un contrôle négatif de la sécrétion d'endocan a été décrit sous l'effet d'autres cytokines, telles que l' $\text{IFN } \gamma$ (38). Cette donnée explique la corrélation observée entre taux sanguins d'endocan et stade de gravité du sepsis, avec des valeurs inférieures à 1 ng/mL chez le sujet sain, pouvant dépasser les 10 ng/mL en cas de choc septique (39).

c. Rôle biologique

Le rôle biologique d'endocan est assuré par sa capacité à se fixer à l'intégrine leucocytaire LFA-1, entraînant l'inhibition de l'interaction entre le LFA-1 et son ligand endothélial ICAM-1.

Bécharde & al, JI, 2001



Cet effet biologique pourrait être à l'origine d'un blocage de la transmigration leucocytaire en situation inflammatoire sous l'effet d'endocan. Par sa capacité supposée à réguler le trafic leucocytaire, l'endocan circulant aurait ainsi des propriétés anti-inflammatoires biologiques (40). Des travaux récents suggèrent l'implication probable de la

chaîne glycanique dans l'activité biologique d'endocan, en soulignant l'absence d'activité anti-inflammatoire d'un mutant non-glycosylé d'endocan humain dans un modèle de xénogreffe tumorale chez la souris (41).

d. Prédiction de la défaillance respiratoire

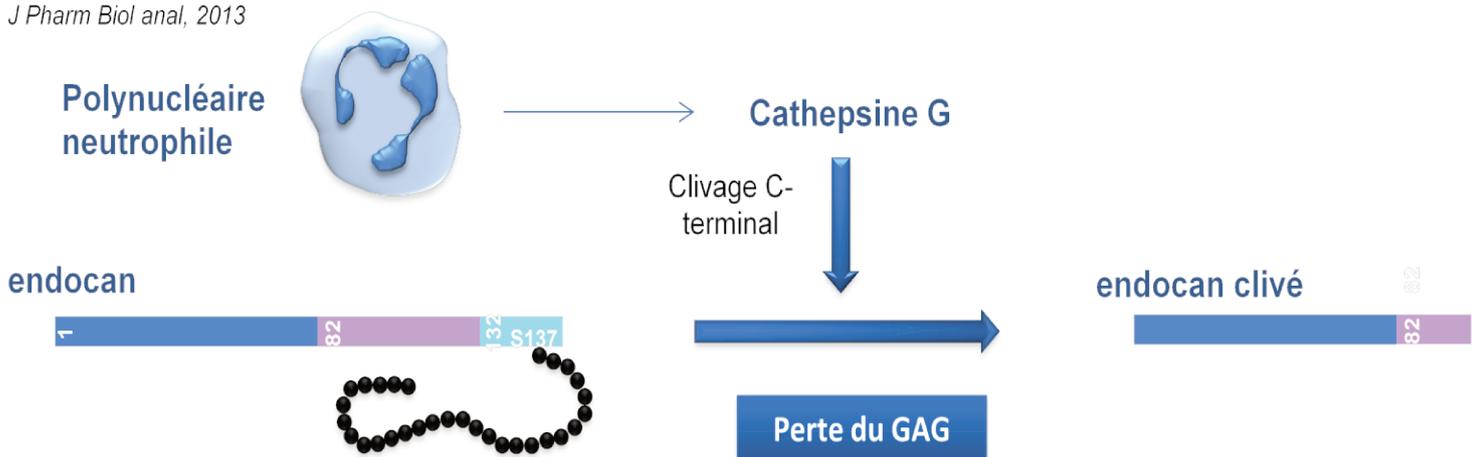
Plusieurs travaux ont étayé l'hypothèse d'un rôle anti-inflammatoire pulmonaire d'endocan, en soulignant l'existence d'une corrélation négative entre taux sanguins circulants d'endocan et risque de développement d'une défaillance respiratoire en situation inflammatoire aiguë. Une étude réalisée chez une population de patients polytraumatisés retrouvait ainsi de manière concordante un risque de défaillance respiratoire élevé en cas de taux sanguins d'endocan paradoxalement bas à l'admission (42). Plus récemment, une étude pilote réalisée sur un échantillon de 20 patients en état de choc septique a permis d'observer que l'absence d'élévation des taux sanguins d'endocan à l'admission en réanimation était associée à un risque accru de défaillance respiratoire, définie par l'existence d'un SOFA respiratoire > 1 à 72h (43). Compte tenu de l'effectif restreint sur lequel sont basés les résultats de cette étude, d'éventuels biais liés à des profils particuliers de patients à l'inclusion ne peuvent être exclus. L'ensemble de ces données justifie ainsi la nécessité de réaliser une étude de cohorte observationnelle visant à confirmer le rôle d'endocan en tant que biomarqueur prédictif de l'évolution respiratoire chez les patients en prise en charge initiale de sepsis grave.

4 **Endocan clivé**

Si des données concordantes semblent soutenir l'idée d'une association entre taux sanguins d'endocan bas et apparition d'une défaillance respiratoire en situation inflammatoire aiguë, il convient de s'interroger sur les causes à l'origine de l'absence d'élévation des taux sanguins d'endocan chez certains patients septiques.

Bien que l'hypothèse d'une insuffisance de sécrétion d'endocan sous l'effet de facteurs génétiques et / ou environnementaux ne puisse être exclue compte tenu des connaissances actuelles (38,44), une autre explication a été proposée d'après les travaux de De Freitas Caires et al. Ces derniers ont en effet permis de préciser les voies de dégradation d'endocan chez l'homme en mettant en évidence l'existence d'une forme clivée générée sous l'effet protéasique de la Cathepsine G neutrophile (45). Cette forme clivée a en particulier pu être dosée dans le plasma de patients septiques, à des taux compris entre 0,5 et 10,4 ng/mL, sans pour autant être corrélés aux concentrations plasmatiques d'endocan. A l'inverse, l'analyse des plasmas de volontaires sains ne permettait pas de mettre en évidence d'endocan clivé circulant en situation physiologique.

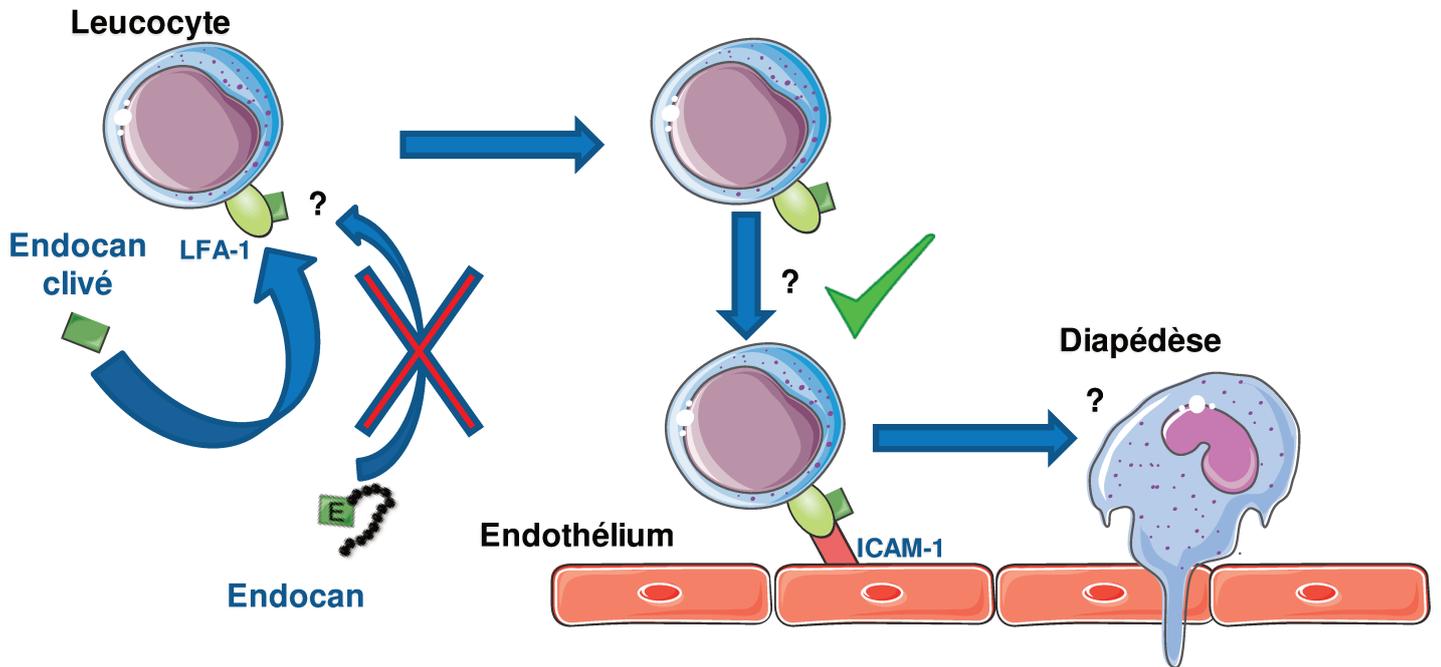
De Freitas Caires et al.,
J Pharm Biol anal, 2013



La dégradation d'endocan en ce fragment de 14 kDa entraîne notamment la perte de la partie C-terminale sur laquelle est implantée la chaîne glycanique. Compte-tenu du rôle supposé du GAG dans l'effet anti-inflammatoire d'endocan, il est permis de s'interroger sur un éventuel rôle d'antagoniste biologique de l'endocan clivé vis-à-vis d'endocan.

Ainsi, en se fixant au LFA-1 leucocytaire, l'endocan clivé pourrait entrer en compétition avec endocan sans pour autant inhiber l'interaction entre LFA-1 et ICAM-1, ce qui conférerait à l'endocan clivé un rôle pro-inflammatoire. Ceci pourrait également

conférer à l'endocan clivé circulant, utilisé seul ou en association avec endocan, une valeur prédictive de la défaillance respiratoire chez les patients en sepsis grave.



Objectifs

La défaillance respiratoire est une complication fréquente du sepsis grave, principalement représentée par le SDRA. Bien que des avancées notoires aient été réalisées en termes de prise en charge, l'efficacité des traitements entrepris reste actuellement limitée.

Parmi les pistes évoquées pour améliorer le pronostic des patients atteints de SDRA, l'instauration de traitements spécifiques avant même la constitution de la défaillance respiratoire semble être soutenue par les données scientifiques actuelles.

Endocan est un protéoglycane sécrété par la cellule endothéliale humaine, dont le rôle biologique suggère une probable activité anti-inflammatoire pulmonaire. A contrario, le catabolite d'endocan pourrait jouer un rôle d'antagoniste biologique d'endocan.

Une étude pilote a récemment souligné l'intérêt du dosage sanguin d'endocan lors de la prise en charge des patients en état de sepsis grave, afin de prédire l'existence d'une défaillance respiratoire à 72h. Celle-ci retrouvait notamment une association entre taux d'endocan bas à l'admission et SOFA respiratoire > 1 72h après l'inclusion. Par ailleurs, bien qu'ayant été détecté dans le plasma de patients septiques, l'endocan clivé n'a à ce jour pas été évalué en tant que prédicteur de la défaillance respiratoire.

Dans ce contexte, notre étude avait pour objectif principal de confirmer la valeur de taux sanguins bas d'endocan afin de prédire un SOFA respiratoire > 1 à 72h.

De plus, les objectifs secondaires de cette étude étaient de :

- déterminer les performances du dosage sanguin d'endocan à l'inclusion pour prédire l'apparition du SDRA dans les 72h
- évaluer les performances de l'endocan clivé dans la prédiction du SOFA respiratoire > 1 et de l'apparition du SDRA à 72h
- comparer ces performances à celles du score LIPS
- établir les modalités d'utilisation de ces biomarqueurs dans la détection précoce de la défaillance respiratoire

MATERIEL ET METHODES

1 Caractéristiques de l'étude

Nous avons réalisé une étude monocentrique prospective observationnelle portant sur des patients en sepsis sévère ou choc septique hospitalisés depuis moins de 24h dans le Pôle de Réanimation du Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille.

La période d'inclusion s'étendait d'octobre 2014 à mars 2016.

2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion et d'exclusion retenus au cours de cette étude correspondaient à ceux utilisés lors des études pilotes réalisées par Scherpereel et al et Palud et al (39,43).

Au cours de cette étude ont été inclus des patients en prise en charge initiale d'un état de sepsis sévère ou de choc septique selon les critères de la Surviving Sepsis Campaign 2012 (Annexe 1). Les patients étaient considérés en phase de prise en charge initiale si le délai entre l'admission dans le service de réanimation et l'inclusion dans l'étude était inférieur à 24h.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Age < 18 ans
- Grossesse
- Épuration extra-rénale aiguë précédent l'inclusion ou chronique
- Conditions immunosuppressives :
 - Chimiothérapie dans les 7 jours précédents
 - Traitement immunosuppresseur en cours
 - Corticothérapie systémique (équivalent dose anti-inflammatoire > 300 mg/j d'hémisuccinate d'hydrocortisone)
 - Atteintes quantitatives de l'immunité cellulaire :

- Neutropénie
- Lymphopénie
- Cancers métastatiques suspectés ou avérés
- Hémopathies malignes

3 Aspects réglementaires

Cette étude a fait l'objet d'un avis déposé auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Le protocole d'étude a été soumis au Comité de Protection des Personnes de Lille.

4 Données recueillies et calculées

Au cours de cette étude, un recueil prospectif a été réalisé, portant sur les caractéristiques générales du patient puis sur les données recueillies longitudinalement à l'inclusion (H0) puis à H12, H24, H48 et H72 post-inclusion.

a. Caractéristiques générales

Les données recueillies concernant les caractéristiques générales du patient étaient les suivantes :

- Age
- Sexe
- Antécédents
- Caractéristiques du sepsis (stade de gravité, porte d'entrée, espèce et classe de l'agent infectieux incriminé) à l'inclusion
- Gravité globale à l'admission évaluée par l'Indice de Gravité Simplifié II (IGS II) (Annexe 2)
- Volume total de remplissage vasculaire dans les 72h suivant l'inclusion

- Durée de séjour en réanimation
- Durée de ventilation invasive
- Patient décédé lors du séjour en réanimation, à J10, à J28
 - b. Recueil à H0 des variables évaluées dans la prédiction de la défaillance respiratoire à H72
- Biomarqueurs circulants :
 - Endocan
 - Endocan clivé
- Calcul du score LIPS
 - c. Données recueillies dans le cadre du suivi longitudinal du patient de l'inclusion à h72 post-inclusion
- Suivi de la défaillance respiratoire :
 - Paramètres de ventilation : mode (pas de ventilation mécanique / ventilation non-invasive / ventilation invasive), PEP, FiO2 (mesurée ou estimée chez les patients non-ventilés (Annexe 3))
 - Administration de NO inhalé
 - Posture en décubitus ventral
 - PaO2 (mesurée par analyse des gaz du sang artériel ou estimée d'après la SpO2 en l'absence de gaz du sang (Annexe 3))
 - Calcul du rapport PaO2 / FiO2
 - Calcul du SOFA respiratoire (Annexe 4)
- Suivi de la défaillance hématologique :
 - Taux de plaquettes
 - Calcul du SOFA hémostase (Annexe 4)
- Suivi de la défaillance rénale :

- Diurèse sur 24h
- Créatinine sanguine
- Épuration extra-rénale
- Calcul du SOFA rénal (Annexe 4)
- Suivi de la défaillance hépatique :
 - Bilirubinémie
 - TP
 - Facteur V
 - Calcul du SOFA hépatique (Annexe 4)
- Suivi de la défaillance neurologique :
 - Score de Glasgow
 - Sédatation
 - Curarisation
 - Calcul du SOFA neurologique (Annexe 4)
- Suivi de la défaillance hémodynamique :
 - Noradrénaline (présence, dose)
 - Dobutamine (présence, dose)
 - Pression artérielle moyenne
 - Calcul du SOFA hémodynamique (Annexe 4)
- Calcul du score SOFA (Annexe 4)
- Suivi des paramètres inflammatoires : taux sanguins de CRP, PCT et leucocytes

5 Dosages des taux d'endocan et endocan clivé plasmatiques

Les dosages des taux d'endocan circulants ont été réalisés par technique ELISA

(Kit Endomark H1, Lunginnov) sur plasma EDTA par le Pr Sylvain Dubucquoi au sein de l'Unité fonctionnelle d'exploration de l'auto-immunité, de l'allergie et des pathologies du système du complément (Centre de Biologie Pathologie du CHRU de Lille).

Les dosages des taux d'endocan clivé circulants ont été réalisés par technique ELISA (Kit DIYEK C1, Lunginnov) sur plasma EDTA par le Dr Nathalie De Freitas Caires et Lucie Portier, ingénieur de recherche, au sein du laboratoire INSERM U1019 Equipe 13 de l'Institut Pasteur de Lille.

6 Classement des patients en SDRA

Compte tenu de la complexité des paramètres intervenant dans le diagnostic de SDRA, une méthode de classement systématisée a été utilisée au cours de cette étude.

Pour chaque patient, une étude des paramètres recueillis de l'inclusion à H72 a été réalisée par 2 médecins incluant au moins un réanimateur, en aveugle des dosages sanguins d'endocan et d'endocan clivé. Sur la base de cette étude, les patients ont été classés en différents groupes :

- Absence ou présence de SDRA, avec détermination du stade de gravité selon les critères de Berlin (Annexe 5), à l'inclusion puis à H12, H24, H48 et H72 post-inclusion
- Aggravation respiratoire, définie dans cette étude par la présence d'un des deux critères suivant :
 - Chez les patients indemnes de SDRA à l'inclusion : apparition d'un SDRA dans les 72h suivant l'inclusion
 - Chez les patients en SDRA à l'inclusion : existence d'un stade de SDRA plus élevé à H12, H24, H48 ou H72 par comparaison au stade de SDRA relevé à l'inclusion

7 Critères de jugement

a. Critère de jugement principal

Au cours de cette étude, le critère de jugement principal utilisé était le même que dans l'étude pilote publiée par Palud et al, soit un taux sanguin d'endocan à l'inclusion significativement inférieur dans le groupe des patients présentant un SOFA respiratoire > 1 comparativement à ceux présentant un SOFA respiratoire ≤ 1 à H72.

b. Critères de jugement secondaires

Au cours de cette étude, l'analyse a également porté sur les critères de jugements secondaires suivants :

- Taux sanguin d'endocan à l'inclusion significativement inférieur dans le groupe des patients développant un SDRA par rapport aux patients demeurant indemnes de SDRA dans les 72h suivant l'inclusion
- Taux sanguin d'endocan clivé à l'inclusion significativement supérieur :
 - Dans le groupe des patients présentant un SOFA respiratoire > 1 comparativement à ceux présentant un SOFA respiratoire ≤ 1 à H72.
 - Dans le groupe des patients développant un SDRA par rapport aux patients demeurant indemnes de SDRA dans les 72h suivant l'inclusion.
- Score LIPS à l'inclusion significativement supérieur :
 - Dans le groupe des patients présentant un SOFA respiratoire > 1 comparativement à ceux présentant un SOFA respiratoire ≤ 1 à H72.
 - Dans le groupe des patients développant un SDRA par rapport aux patients demeurant indemnes de SDRA dans les 72h suivant l'inclusion.

8 Traitement des données

a. Analyse statistique

Une étude descriptive a été menée, permettant la caractérisation des variables qualitatives par leurs effectifs et leurs fréquences exprimées en pourcentages, ainsi que celles des variables quantitatives décrites par leurs médianes et leurs percentiles après test de normalité. L'hypothèse de normalité était vérifiée par méthode graphique puis par le test de Shapiro-Wilk.

Les comparaisons de variables quantitatives entre les groupes ont été réalisées grâce aux tests de Kruskal Wallis et de Mann-Whitney.

La recherche d'une corrélation entre deux variables quantitatives était assurée par le test de Spearman.

Les comparaisons de variables qualitatives étaient réalisées par test du Chi-deux, ou par test exact de Fisher.

Les variables avec une différence statistiquement significative (pour un $p < 0,1$) en analyse univariée ont été ensuite analysées en analyse multivariée selon une régression logistique par méthode descendante de Wald (dite pas à pas).

Le résultat d'un test statistique était considéré significatif lorsque la valeur de p était inférieure à 0,05. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS Statistics version 22.

b. Plan d'analyse

L'analyse des taux sanguins d'endocan et endocan clivé, ainsi que du score LIPS à H0 a été réalisée suivant le plan suivant :

- Comparaison des valeurs selon les caractéristiques de base la population étudiée
- Comparaison des valeurs selon le profil d'évolution respiratoire entre H0 et

H72, incluant notamment :

- SOFA respiratoire $>$ ou ≤ 1 à H72
- Apparition d'un SDRA à H72
- Caractérisation des valeurs pronostiques afin de prédire respectivement un SOFA respiratoire > 1 et l'apparition du SDRA à H72 :
 - Détermination des courbes ROC avec calcul de l'aire sous la courbe
 - Détermination pour l'ensemble des seuils considérés des valeurs de sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives, rapports de vraisemblance positif et négatif
 - Détermination des seuils présentant les performances les plus élevées sur le plan pronostic (seuils présentant respectivement l'index de Youden et les valeurs prédictives positive et négative les plus élevés).
- Comparaison des caractéristiques de base et du profil évolutif entre les 2 groupes de risque respiratoire définis d'après les meilleurs seuils d'endocan circulant, endocan clivé circulant et LIPS à H0 précédemment calculés.

RESULTATS

1 Population de l'étude

La population de l'étude est représentée dans le diagramme de flux (Fig. 1). Cent patients étaient inclus dans notre analyse. Dix-huit patients n'étaient pas retenus, car présentant au moins un critère d'exclusion. Neuf patients décédés de causes non-respiratoires dans les 72h suivant l'inclusion ont également été exclus de l'analyse. Deux patients enfin n'ont pas été analysés du fait de dosages sanguins d'endocan non-réalisés à l'inclusion.

Au sein de la population analysée, le SOFA respiratoire à H72 était > 1 pour quarante deux patients et ≤ 1 pour cinquante huit patients.

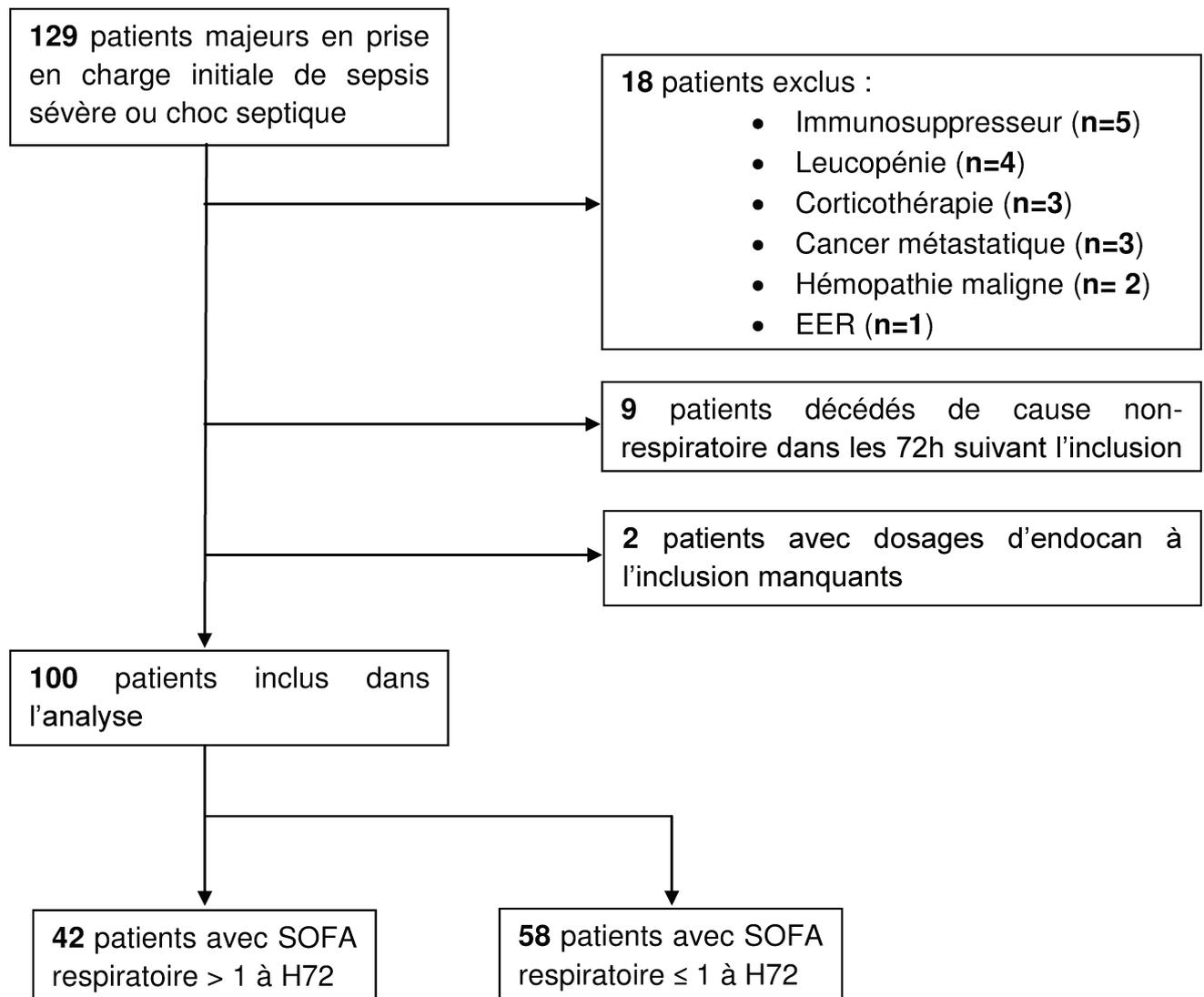


Figure 1. Diagramme de flux des patients de l'étude

2 Caractéristiques de la population

a. Description générale

Les caractéristiques de la population de l'étude sont représentées dans les tableaux 1 à 5. 60% des patients étaient de sexe masculin. L'âge médian était de 63 [52 – 75,7] ans. Un asthme était retrouvé chez 6 patients (6%), une BPCO chez 10 patients (10%), une insuffisance respiratoire chronique chez 4 patients (4%), un tabagisme actif chez 23 patients (23%), une cardiopathie chez 30 patients (30%), une insuffisance rénale chronique chez 5 patients (5%), une cirrhose chez 10 patients (10%).

Population de l'étude	Valeurs
Données démographiques (n=100)	
Sexe, homme	60 (60%)
Age, ans	63 [52 – 76]
Antécédents	
Asthme	6 (6%)
BPCO	10 (10%)
Insuffisance respiratoire chronique	4 (4%)
Tabagisme actif	23 (23%)
Cardiopathie	30 (30%)
Insuffisance rénale chronique	5 (5%)
Cirrhose	10 (10%)

Tableau 1. Données démographiques de la population de l'étude

Concernant les caractéristiques du sepsis à l'inclusion, 25 patients étaient en sepsis sévère (25%) et 75 en choc septique (75%). Les portes d'entrée infectieuses les plus fréquemment retrouvées étaient cutanéomuqueuses chez 39 patients (39%) et pulmonaires chez 32 patients (32%), suivies des portes d'entrées urinaires chez 12 patients (12%) et digestives chez 8 patients (8%). On retrouvait enfin une autre porte d'entrée chez 9 patients (9%). L'agent infectieux incriminé était un Bacille Gram négatif chez 25 patients (25%), un Cocci Gram positif chez 17 patients (17%) et un agent

infectieux autre chez 2 patients (2%). On ne retrouvait en outre aucune documentation microbiologique chez 56 patients (56%).

Variables	Valeurs
<u>Caractéristiques du sepsis</u>	
Gravité (n=100)	
Sévère	25 (25%)
Choc septique	75 (75%)
Porte d'entrée (n=100)	
Pulmonaire	32 (32%)
Urinaire	12 (12%)
Digestive	8 (8%)
Tissus mous	39 (39%)
Autres	9 (9%)
Agent infectieux (n=100)	
Bacilles Gram -	25 (25%)
Cocci Gram +	17 (17%)
Autres	2 (2%)
Absence de documentation	56 (56%)

Tableau 2. Caractéristiques du sepsis à l'inclusion

Les valeurs des scores de gravité à l'inclusion s'établissaient respectivement à 57 [46 – 72] pour l'IGS II et 10 [6 – 13] pour le SOFA. 9 patients (9%) étaient décédés à J10, et 26 patients (26%) étaient décédés à J28. On dénombrait également 26 patients décédés à la sortie de réanimation. La durée de séjour en réanimation était de 13 [6 – 21] jours.

A l'inclusion, 14 patients (14%) étaient en SDRA légers, 12 (12%) modérés et 2 (2%) sévères. Le SOFA respiratoire était initialement mesuré à 0 chez 15 patients (15%), 1 chez 25 patients (25%), 2 chez 40 patients (40%), 3 chez 17 patients (17%) et 4 chez 3 patients (3%), le rapport PaO₂ / FiO₂ s'établissant alors à 272 [175 – 343] mmHg. On retrouvait lors de l'inclusion une ventilation invasive chez 52 patients (52%), une ventilation non-invasive chez 1 patient (1%), 47 patients (47%) ne bénéficiaient d'aucune ventilation mécanique.

Variables	Valeurs
Indicateurs de gravité (n=100)	
Scores de gravité à l'inclusion	
IGS II	57 [46 – 72]
SOFA	10 [6 – 13]
Mortalité	
En réanimation	26 (26%)
A J10	9 (9%)
A J28	26 (26%)
Durée de séjour en réanimation, jours	
	13 [6 – 21]
Caractéristiques respiratoires à l'inclusion (n=100)	
SDRA	
Absence	72 (72%)
Léger	14 (14%)
Modéré	12 (12%)
Sévère	2 (2%)
SOFA respiratoire	
0	15 (15%)
1	25 (25%)
2	40 (40%)
3	17 (17%)
4	3 (3%)
Rapport PaO ₂ / FiO ₂ , mmHg	
	272 [175 – 343]
Ventilation mécanique	
Non-ventilé	47 (47%)
Ventilation non-invasive	1 (1%)
Ventilation invasive	52 (52%)
PEP, cmH ₂ O	
	4 [0 - 8]
LIPS	
	7,5 [5,5 - 9]

Tableau 3. Critères de gravité générale et caractéristiques respiratoires à l'inclusion

Les valeurs plasmatiques à l'inclusion des biomarqueurs étudiés étaient mesurées respectivement à 8 [5,2 – 12] ng/mL pour endocan et 2,21 [1,03 – 5,96] ng/mL pour endocan clivé.

Le taux sanguin de leucocytes s'élevait à l'inclusion à 14 660 [10 195 – 21 795]

éléments/mm³, la CRP à 232 [137,7 – 293] mg/L, et la PCT à 24,4 [7,8 – 74,2] ng/mL.

Variabes	Valeurs
<u>Biomarqueurs circulants à l'inclusion</u>	
Endocan, ng/mL (n=100)	8 [5,2 - 12,2]
Endocan clivé, ng/mL (n=99)	2,21 [1,03 - 5,96]
Leucocytes, éléments / mm ³ (n=97)	14660 [10195 – 21795]
CRP, mg / L (n=98)	232 [138 – 293]
PCT, ng / mL (n=97)	24,4 [7,8 – 74,2]

Tableau 4. Biomarqueurs circulants à l'inclusion

b. Évolution respiratoire

42 patients (42%) présentaient un SOFA respiratoire > 1 à H72. Parmi les 40 patients présentant initialement un SOFA respiratoire ≤1, 18 (45%) évoluaient dans les 72h vers un SOFA respiratoire > 1. 31 patients de l'étude (31%) étaient en SDRA 72h après inclusion. 12 des 39 patients ayant présenté un SDRA entre H0 et H72 (30,8%) ont atteint au maximum un stade léger, 19 patients (48,7%) un stade modéré et 8 patients (20,5%) un stade sévère. 28 des patients en SDRA à H72 (71,8%) l'étaient depuis l'inclusion. Le délai de l'inclusion à l'apparition du SDRA était par ailleurs de 12h pour 3 patients (7,7%), 24h pour 4 patients (10,3%), 48h pour 2 patients (5,1%) et 72h pour 2 autres patients (5,1%).

Parmi les 72 patients initialement indemnes de SDRA, 11 (15,3%) en avaient développé un à H72. Parmi les 98 patients ne présentant pas de SDRA sévère lors de l'inclusion, 17 (17,3%) avaient présenté une apparition ou aggravation de SDRA à H72.

11 des 48 patients qui ne bénéficiaient pas d'une ventilation invasive initialement (23,4%) ont été intubés dans les 72h suivant l'inclusion. La durée de ventilation invasive pour l'ensemble de la population de l'étude était de 3 [0 – 10] jours.

Variables	Valeurs
SOFA respi > 1 à h72 (n=100)	42 (42%)
Evolution vers un SOFA respiratoire > 1 entre H0 et h72 (n=40)	18 (45%)
SDRA	
Présence à H72 (n=100)	31 (31%)
Aggravation entre H0 et H72 (n=98)	17 (17,3%)
Apparition entre H0 et H72 (n=72)	11 (15,3%)
Gravité maximale du SDRA (n=39)	
Léger	12 (30,8%)
Modéré	19 (48,7%)
Sévère	8 (20,5%)
Délai de l'inclusion à l'apparition du SDRA (n=39)	
0h	28 (71,8%)
12h	3 (7,7%)
24h	4 (10,3%)
48h	2 (5,1%)
72h	2 (5,1%)
Rapport PaO2 / FiO2, mmHg (n=96)	320 [211 - 404]
Durée de ventilation invasive, jours (n=100)	3 [0 - 10]
Intubation entre H0 et H72 (n=48)	11 (23,4%)

Tableau 5. Évolution respiratoire à H72

3 Analyses d'endocan et d'endocan clivé selon les caractéristiques de la population

a. Analyse des taux plasmatiques d'endocan selon les caractéristiques de la population de l'étude

Les tableaux 6 et 7 présentent l'analyse des valeurs plasmatiques d'endocan à l'inclusion selon les caractéristiques de la population de l'étude. Les taux sanguins d'endocan à H0 n'étaient pas significativement reliés aux caractéristiques démographiques de la population, ni aux caractéristiques du sepsis.

Le taux sanguin d'endocan à l'inclusion était corrélé à la valeur initiale d'endocan

clivé. Il existait en outre un bas niveau de corrélation, bien que significatif, entre le taux sanguin d'endocan à l'inclusion et la valeur de PCT.

Variables	Oui	Non	ρ de Spearman	p
<u>Données démographiques</u> (n=100)				
Sexe, hommes	7,7 [4,8 - 11]	8 [5,2 - 13,6]		0,48
Age			0,17	0,096
<u>Antécédents</u>				
Asthme	5,1 [3,8 - 6,3]	8,3 [5,2 - 12,5]		0,054
BPCO	9,3 [4,9 - 15,8]	7,8 [5 - 11,7]		0,59
Insuffisance respiratoire chronique	12,4 [5,7 - 16,5]	7,8 [5,1 - 11,9]		0,49
Tabagisme actif	8 [5,1 - 12,4]	6,6 [4,1 - 11,5]		0,51
Cardiopathie	8 [4,7 - 11,3]	7,8 [5,2 - 12,5]		0,9
Insuffisance rénale chronique	4,7 [4,5 - 6,9]	8,1 [5,2 - 12,5]		0,094
Cirrhose	9,5 [5,2 - 14,5]	7,8 [5,05 - 12,2]		0,54
<u>Caractéristiques du sepsis à l'inclusion</u>				
Gravité du sepsis (n=100)				
Sévère	7,5 [5 - 9,4]			
Choc septique	8,5 [5,1 - 14,1]			0,29
Porte d'entrée pulmonaire (n=100)				
	8,3 [5,5 - 11,4]	7,7 [4,7 - 12,5]		0,95
Agent infectieux (n=44)				
Bacilles Gram -	9,3 [4 - 11]			0,34
Cocci Gram +	7,6 [5,1 - 12,5]			
Autres	25,9 [10,8 - 40,9]			
<u>Biomarqueurs circulants à l'inclusion</u>				
Endocan clivé (n=99)			0,607	< 10 ⁻³
Leucocytes, éléments / mm ³ (n=97)			0,07	0,49
CRP, mg / L (n=98)			-0,11	0,3
PCT, ng / mL (n=97)			0,23	0,02

Tableau 6. Analyse des taux plasmatiques initiaux d'endocan selon les données démographiques, les caractéristiques du sepsis et les valeurs des biomarqueurs à l'inclusion

Au cours de cette étude, il n'existait pas de différence dans les valeurs d'endocan à l'inclusion pour les scores de gravité, les caractéristiques respiratoires et les défaillances d'organes à l'inclusion.

Variables	Oui	Non	ρ de Spearman	p
Scores de gravité à l'inclusion (n=100)				
IGS 2			0,11	0,26
SOFA			0,07	0,52
Caractéristiques respiratoires à l'inclusion (n=100)				
SDRA	8 [5,6 - 12,5]	8 [5 - 11,8]		0,93
SOFA respiratoire > 1	6,5 [5,2 - 12,2]	9,3 [4,9 - 12,4]		0,26
Score LIPS			-0,06	0,56
Rapport PaO ₂ / FiO ₂ , mmHg			0,01	0,92
Ventilation invasive	7,5 [5,1 - 12,5]	8,1 [5,1 - 11,2]		0,76
PEP, cmH ₂ O			-0,09	0,38
Défaillance d'organes à l'inclusion (n=100)				
SOFA rénal > 1	7,9 [4,7 - 20,8]	8 [5,2 - 10,9]		0,41
SOFA hépatique > 1	6 [3,7 - 12,8]	8,1 [5,2 - 12,5]		0,26
SOFA hémodynamique > 1	8,8 [5,3 - 14]	5,8 [3,5 - 9,1]		
Remplissage H0 - H72			0,03	0,77
SOFA neurologique > 1	7,4 [4,9 - 11,8]	8,1 [5,2 - 12,5]		0,56
SOFA hématologique > 1	8,1 [5,2 - 14,1]	7,9 [5-12,3]		0,88

Tableau 7. Analyse des taux plasmatiques initiaux d'endocan selon les scores de gravité, les caractéristiques respiratoires et les défaillances d'organes à l'inclusion

b. Analyse des taux plasmatiques d'endocan clivé à l'inclusion
selon les caractéristiques de la population

L'analyse des valeurs plasmatiques d'endocan clivé à l'inclusion selon les caractéristiques de la population est représentée dans les tableaux 8 et 9.

Variables	Oui	Non	ρ de Spearman	p
<u>Données démographiques (n=99)</u>				
Sexe, hommes	1,71 [0,92 - 4,78]	2,83 [1,3 - 7,75]		0,046
Age			0,255	0,011
<u>Antécédents</u>				
Asthme	1,19 [0,69 - 3,18]	2,25 [1,11 - 6,15]		0,22
BPCO	2,42 [1,1 - 6,31]	2,21 [0,97 - 6,05]		0,87
Insuffisance respiratoire chronique	1,51 [0,81 - 2,7]	2,23 [1 - 6,08]		0,36
Tabagisme actif	1,78 [0,87 - 4]	2,71 [1,18 - 6,45]		0,18
Cardiopathie	2,83 [1,17 - 4,93]	1,89 [0,94 - 6,18]		0,69
Insuffisance rénale chronique	1,04 [0,17 - 6,46]	2,23 [1,07 - 6,02]		0,36
Cirrhose	2,22 [1,34 - 5,06]	2,21 [0,94 - 6,05]		0,94
<u>Caractéristiques du sepsis à l'inclusion</u>				
Gravité du sepsis (n=99)				
Sévère	1,53 [0,93 - 3,16]			
Choc septique	2,77 [1,05 - 6,75]			0,17
Porte d'entrée pulmonaire (n=99)				
	2,23 [1,16 - 4,49]	2,14 [0,95 - 6,57]		0,89
Agent infectieux (n = 44)				
Bacilles Gram -	1,71 [0 - 5,15]			0,67
Cocci Gram +	2,09 [1,22 - 6,02]			
Autres	4,52 [3,02 - 6,03]			
<u>Biomarqueurs circulants à l'inclusion</u>				
Leucocytes, éléments / mm ³ (n=96)			0,143	0,16
CRP, mg / L (n=97)			0,101	0,32
PCT, ng / mL (n=96)			0,215	0,036

Tableau 8. Analyse des taux plasmatiques initiaux d'endocan clivé selon les données démographiques, les caractéristiques du sepsis et les valeurs des biomarqueurs à l'inclusion

Le taux sanguin d'endocan clivé à l'inclusion était significativement plus élevé chez les femmes dans notre cohorte, de même qu'il était faiblement mais significativement corrélé à l'âge et à la PCT.

Variables	Oui	Non	ρ de Spearman	p
Scores de gravité à l'inclusion (n=99)				
IGS 2			0,382	< 10 ⁻³
SOFA			0,226	0,024
Caractéristiques respiratoires à l'inclusion (n=99)				
SDRA	2,71 [1,17 - 6,06]	2,01 [0,94 - 5,91]		0,83
SOFA respiratoire > 1	2,21 [0,92 - 5,91]	2,58 [1,23 - 6,57]		0,37
Score LIPS			0,003	0,97
Rapport PaO ₂ / FiO ₂ , mmHg			0,004	0,97
Ventilation invasive	2,47 [1,16 - 6,06]	1,89 [0,87 - 5,15]		0,52
PEP, cmH ₂ O			< 10 ⁻³	0,999
Défaillance d'organes à l'inclusion (n=99)				
SOFA rénal > 1	0,29 [0,185 - 0,55]	0,24 [0,14 - 0,36]		0,021
SOFA hépatique > 1	1,74 [0,93 - 6,82]	2,23 [1,16 - 5,96]		0,62
SOFA hémodynamique > 1	2,71 [1,22 - 6,63]	0,93 [0,34 - 3,43]		0,015
Remplissage H0 - H72			0,051	0,62
SOFA neurologique > 1	2,23 [1,16 - 7,05]	2,2 [0,96 - 4,87]		0,55
SOFA hématologique > 1	2,05 [0 - 7,37]	2,23 [1,17 - 5,46]		0,8

Tableau 9. Analyse des taux plasmatiques initiaux d'endocan clivé selon les indicateurs de gravité, les caractéristiques respiratoires et les défaillances d'organes à l'inclusion

Le taux sanguin initial d'endocan clivé était de plus significativement corrélé à l'IGS II et au SOFA, ainsi qu'aux défaillances hémodynamique et rénale à l'inclusion.

4 Caractéristiques de la population en fonction du profil d'évolution respiratoire

a. Caractéristiques de la population selon la présence ou non d'un SOFA respiratoire > 1 à H72

Variabiles	SOFA respi > 1 à H72	SOFA respi ≤ 1 à H72	p
<u>Données démographiques</u> (n=100)			
Sexe, hommes	27 (64,3%)	33 (56,9%)	0,55
Age, ans	59 [49 - 68]	67 [53 - 78]	0,025
Antécédents			
Asthme	2 (4,8%)	4 (6,9%)	1
BPCO	4 (9,5%)	6 (10,3%)	1
Insuffisance respiratoire chronique	2 (4,8%)	2 (3,4%)	1
Tabagisme actif	11 (26,2%)	12 (20,7%)	0,42
Cardiopathie	10 (23,8%)	20 (34,5%)	0,25
Insuffisance rénale chronique	2 (4,8%)	3 (5,2%)	1
Cirrhose	7 (16,7%)	3 (5,2%)	0,09
<u>Caractéristiques du sepsis à l'inclusion</u>			
Choc septique (n=100)	32 (76,2%)	43 (74,1%)	0,81
Porte d'entrée pulmonaire (n=100)	19 (45,2%)	13 (22,4%)	0,016
Agent infectieux (n=44)			
Bacilles Gram -	8 (36,4%)	17 (77,3%)	0,018
Cocci Gram +	13 (59,1%)	4 (18,2%)	
Autres	1 (4,5%)	1 (4,5%)	
<u>Biomarqueurs circulants à l'inclusion</u>			
Endocan, ng/mL (n=100)	5,7 [3,7 - 11,8]	9,2 [5,7 - 12,9]	0,02
Endocan clivé, ng/mL (n=99)	1,47 [0,76 - 6,03]	2,7 [1,31 - 6,21]	0,11
Leucocytes, éléments / mm ³ (n=97)	13550 [9690 - 19900]	15685 [10592 - 23700]	0,3
CRP, mg / L (n=98)	228 [135 - 277]	238 [149 - 309]	0,38
PCT, ng / mL (n=97)	22,4 [8,6 - 66,4]	29,1 [7,4 - 80,2]	0,51

Tableau 10. Données démographiques, caractéristiques du sepsis et biomarqueurs circulants à l'inclusion selon la présence d'un SOFA respiratoire ≤ ou > 1 à H72

Les tableaux 10 et 11 représentent les caractéristiques de la population à l'inclusion selon la présence ou non d'un SOFA respiratoire > 1 à H72.

Variables	SOFA respi > 1 à H72	SOFA respi ≤ 1 à H72	p
<u>Scores de gravité à l'inclusion</u> (n=100)			
IGS 2	61 [49 - 72]	56 [44 - 74]	0,81
SOFA	11 [8 - 13]	6 [6 - 11]	0,047
<u>Caractéristiques respiratoires à l'inclusion</u> (n=100)			
SOFA respiratoire > 1	36 (85,7%)	24 (41,4%)	< 10⁻³
Score LIPS	8,5 [6 - 10]	6,5 [4,5 - 9]	< 10⁻²
Rapport PaO ₂ / FiO ₂ , mmHg	187 [135 - 275]	318 [263 - 382]	< 10⁻³
Ventilation invasive	25 (59,5%)	27 (46,6%)	0,2
PEP, cmH ₂ O	5 [0 - 10]	0 [0 - 6]	0,044
<u>Défaillances d'organes à l'inclusion</u> (n=100)			
SOFA rénal > 1	23 (54,8%)	26 (44,8%)	0,33
SOFA hépatique > 1	13 (31%)	9 (15,5%)	0,066
SOFA hémodynamique > 1	32 (76,2%)	46 (79,3%)	0,71
Remplissage H0 - H72, mL	5000 [3049 - 8254]	4933 [3000 - 8131]	0,83
SOFA neurologique > 1	17 (40,5%)	20 (34,5%)	0,54
SOFA hématologique > 1	8 (19%)	19 (32,8%)	0,13

Tableau 11. Indicateurs de gravité, caractéristiques respiratoires et défaillances d'organes selon la présence d'un SOFA respiratoire ≤ ou > 1 à H72

Dans notre étude, le taux sanguin d'endocan à l'inclusion était significativement moins élevé chez les patients qui présentaient un SOFA respiratoire > 1 à H72. En outre, ces patients étaient moins âgés, présentaient une porte d'entrée infectieuse pulmonaire plus fréquente et une documentation microbiologique différente par comparaison aux patients qui présentaient un SOFA respiratoire > 1 à H72.

Concernant les autres caractéristiques d'inclusion, un SOFA global et respiratoire, ainsi qu'un LIPS et des valeurs de PEP plus élevées étaient retrouvées, de même que des rapports PaO₂ / FiO₂ moindres en cas de SOFA respiratoire > 1 à H72.

Variables	SOFA respi > 1 à H72 RR ajusté [IC95%]	p
Age, par an	0,97 [0,95 - 0,99]	0,042
Cirrhose	2,4 [0,54 - 10,72]	0,25
Porte d'entrée pulmonaire	2,87 [1,18 - 6,98]	0,02
Endocan plasmatique à l'inclusion, par ng/mL	0,99 [0,95 - 1,03]	0,68

Tableau 12. Risques relatifs ajustés de SOFA respiratoire > 1 à H72

Après ajustement sur les principaux biais, l'âge et la porte d'entrée infectieuse pulmonaire apparaissaient comme étant des facteurs de risque indépendants de SOFA respiratoire > 1 à H72, contrairement à la cirrhose et au taux sanguin initial d'endocan (tableau 12),

b. Caractéristiques de la population selon l'apparition ou non d'un SDRA entre l'inclusion et H72

Les caractéristiques de la population en fonction de l'apparition ou non d'un SDRA entre l'inclusion et H72 sont représentées dans les tableaux 13 et 14.

Dans notre étude, les taux sanguins d'endocan et d'endocan clivé à l'inclusion étaient significativement moins élevés chez les patients qui développaient un SDRA entre H0 et H72.

Parmi les autres caractéristiques étudiées, seules la présence d'un tabagisme actif et le niveau de PEP étaient associés au fait de développer un SDRA entre l'inclusion et H72.

Variables	Apparition d'un SDRÀ à H72	Absence de SDRÀ à H72	p
Données démographiques (n=72)			
Sexe, hommes	3 (27,3%)	29 (47,5%)	0,32
Age, ans	55 [49 - 61]	68 [56 - 79]	0,098
Antécédents			
Asthme	0 (0%)	3 (4,9%)	1
BPCO	2 (18,2%)	6 (9,8%)	0,6
Insuffisance respiratoire chronique	0 (0%)	2 (3,3%)	1
Tabagisme actif	8 (72,7%)	11 (18%)	< 10 ⁻²
Cardiopathie	5 (45,5%)	18 (29,5%)	0,31
Insuffisance rénale chronique	0 (0%)	4 (6,6%)	1
Cirrhose	1 (9,1%)	3 (4,9%)	0,49
Caractéristiques du sepsis à l'inclusion			
Choc septique (n=72)	10 (90,9%)	44 (72,1%)	0,27
Porte d'entrée pulmonaire (n=72)	2 (18,2%)	12 (19,7%)	1
Agent infectieux (n=31)			
Bacilles Gram -	3 (75%)	17 (63%)	
Cocci Gram +	1 (25%)	8 (29,6%)	
Autres	0 (0%)	2 (7,4%)	0,82
Biomarqueurs circulants à l'inclusion			
Endocan plasmatique, ng/mL (n=72)	3 [2,2 - 4,7]	9,2 [5,6 - 14,1]	< 10 ⁻³
Endocan clivé plasmatique, ng/mL (n=99)	0,76 [0 - 1,25]	2,88 [1,26 - 6,63]	< 10 ⁻²
Leucocytes, éléments / mm ³ (n=72)	14755 [9282 - 26512]	15760 [10180 -	0,89
CRP, mg / L (n=72)	215 [156- 332]	234 [154 - 301]	0,94
PCT, ng / mL (n=72)	14,4 [4,1 - 79,9]	29,7 [8,1 - 83,4]	0,24

Tableau 13. Données démographiques, caractéristiques du sepsis et biomarqueurs circulants à l'inclusion selon l'apparition ou non d'un SDRÀ entre H0 et H72

Variabiles	Apparition d'un SDRÀ à H72	Absence de SDRÀ à H72	p
Scores de gravité à l'inclusion (n=72)			
IGS 2	55 [50 - 74]	57 [46 - 74]	0,65
SOFA	9 [6 - 13]	8 [6 - 12]	0,67
Caractéristiques respiratoires à l'inclusion (n=72)			
SOFA respiratoire > 1	6 (54,5)	26 (42,6)	0,52
Score LIPS	6 [5 - 8,5]	6,5 [4 - 8,5]	0,59
Rapport PaO ₂ / FiO ₂ , mmHg	285 [273 - 330]	316 [251 - 382]	0,51
Ventilation invasive	7 (63,6%)	23 (37,7%)	0,18
PEP, cmH ₂ O	6 [2 - 8]	0 [0 - 6]	0,012
Défaillances d'organes à l'inclusion (n=72)			
SOFA rénal > 1	6 (54,5%)	31 (50,8%)	0,82
SOFA hépatique > 1	4 (36,4%)	10 (16,4%)	0,21
SOFA hémodynamique > 1	6 (54,5%)	47 (77%)	0,14
Remplissage H0 - H72, mL	5000 [3000 - 10583]	5017 [3600 - 8150]	0,77
SOFA neurologique > 1	5 (45,5%)	17 (27,9%)	0,29

Tableau 14. Scores de gravité, caractéristiques respiratoires et défaillances d'organes à l'inclusion selon l'apparition ou non d'un SDRÀ entre H0 et H72

Après ajustement sur les principaux facteurs confondants, seuls le tabagisme actif et l'élévation du taux d'endocan plasmatique à H0 étaient associés de manière indépendante au risque d'apparition du SDRÀ dans les 72h suivant l'inclusion (tableau 15).

Variables	Apparition SDRA à H72	
	RR ajusté [IC95%]	p
Age, par an	1,02 [0,9 - 1,15]	0,79
Tabagisme	57,23 [2,27 - 1445,13]	0,014
PEP à l'inclusion, par cmH2O	1,2 [0,86 - 1,76]	0,27
Endocan plasmatique à l'inclusion, par ng/mL	0,21 [0,06 - 0,74]	0,015
Endocan clivé plasmatique à l'inclusion, par ng/mL	0,49 [0,11 - 2,05]	0,32

Tableau 15. Risques relatifs ajustés d'apparition du SDRA à H72

5 Taux sanguins d'endocan, d'endocan clivé et score LIPS à l'inclusion selon l'évolution respiratoire

a. SOFA respiratoire à H72

On observait des taux sanguins initiaux d'endocan significativement plus faibles, ainsi que des valeurs de score LIPS plus élevées chez les patients avec un SOFA respiratoire > 1 à H72, comparativement aux patients avec un SOFA respiratoire ≤ 1 (Fig. 2 A et C). Cependant, il n'existait pas de différence significative entre ces 2 groupes de patients pour le taux sanguin d'endocan clivé (p = 0,11) (Fig. 2 B).

Parmi les patients qui présentaient un SOFA respiratoire ≤ 1 à l'inclusion, les taux sanguins d'endocan à H0 étaient significativement moins élevés en cas d'évolution vers un SOFA respiratoire > 1 à H72 (Fig. 3 A), alors qu'il n'existait pas de différence significative entre les 2 groupes pour les valeurs initiales d'endocan clivé et de LIPS (respectivement p = 0,35 et 0,11) (Fig. 3 B et C).

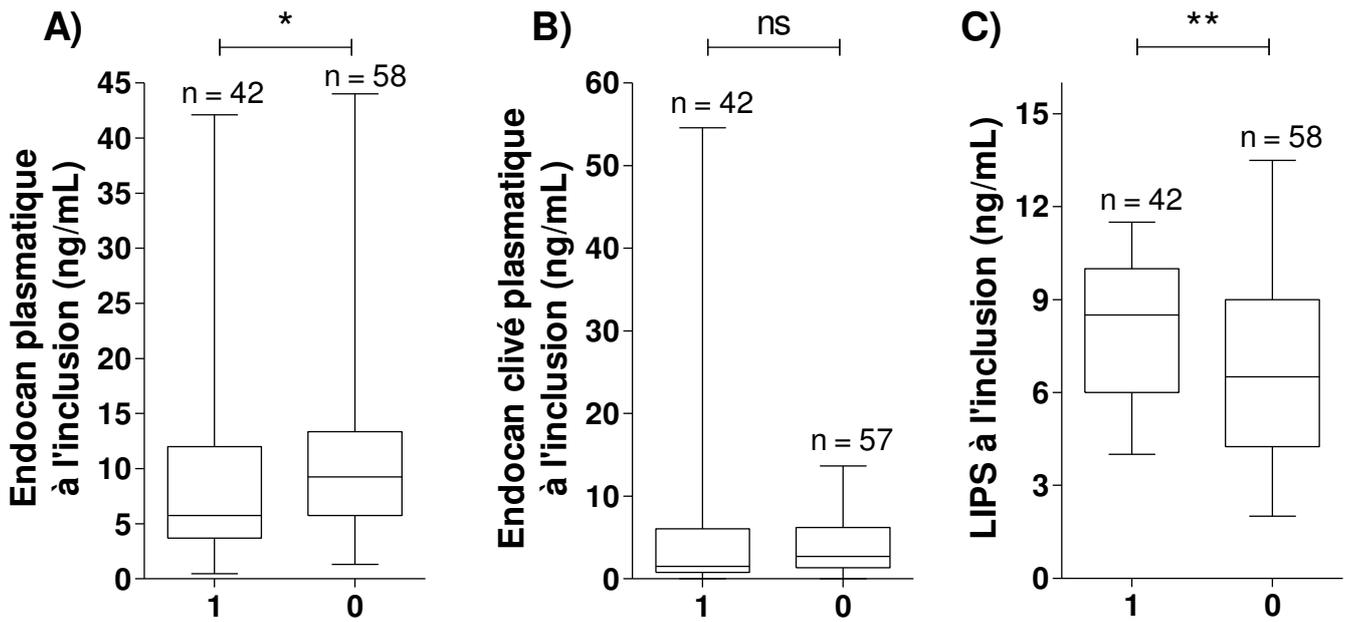


Figure 2. Comparaisons des valeurs plasmatiques d'endocan (A) et d'endocan clivé (B), ainsi que du score LIPS (C) à l'inclusion suivant la catégorie de SOFA respiratoire à H72. * : $p < 0,05$; ** : $p < 10^{-2}$; 0 : SOFA respiratoire ≤ 1 à H72 ; 1 : SOFA respiratoire > 1 à H72

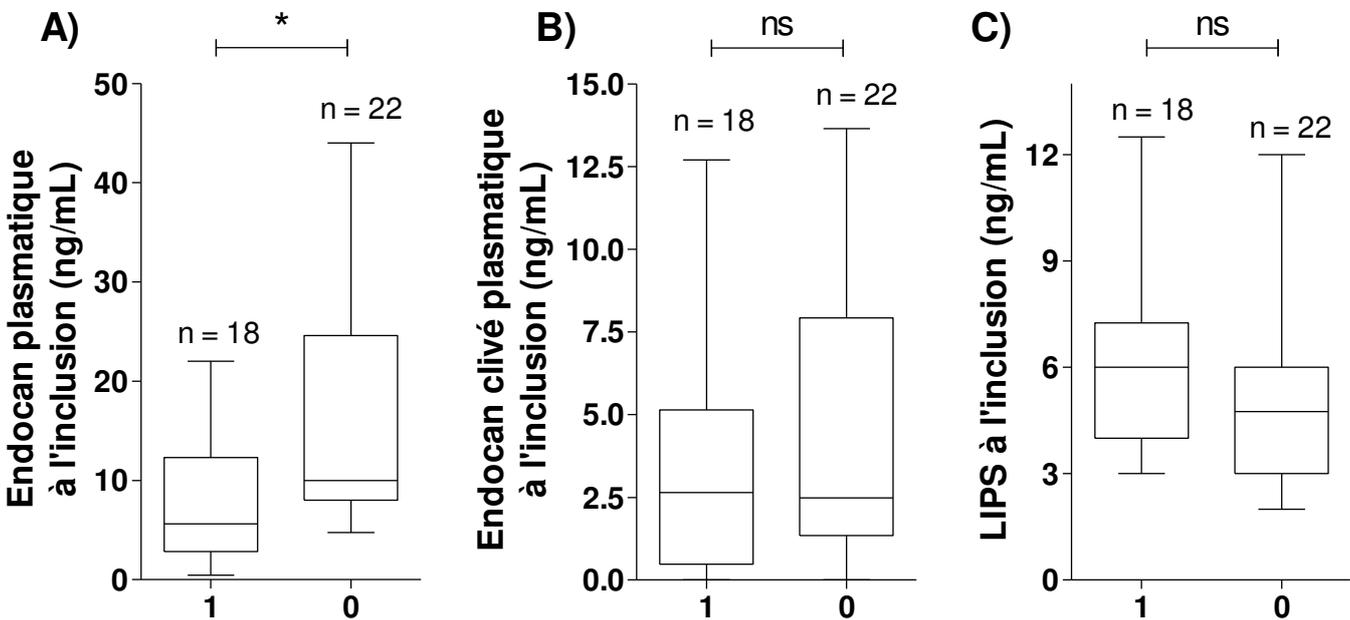


Figure 3. Comparaisons des valeurs plasmatiques d'endocan (A) et d'endocan clivé (B), ainsi que du score LIPS (C) à l'inclusion suivant l'aggravation ou non du SOFA respiratoire à H72. * : $p < 0,05$; 0 : absence d'aggravation du SOFA respiratoire ; 1 : aggravation du SOFA respiratoire

b. Apparition, aggravation et présence d'un SDRA à H72

Parmi les patients initialement indemnes de SDRA, les taux sanguins d'endocan et d'endocan clivé à l'inclusion étaient significativement moins élevés en cas d'apparition d'un SDRA à H72 (Fig. 4 A et B). Le score LIPS à l'inclusion n'était pas significativement différent selon l'apparition ou non d'un SDRA dans les 72h suivant l'inclusion ($p = 0,092$) (Fig. 4 C).

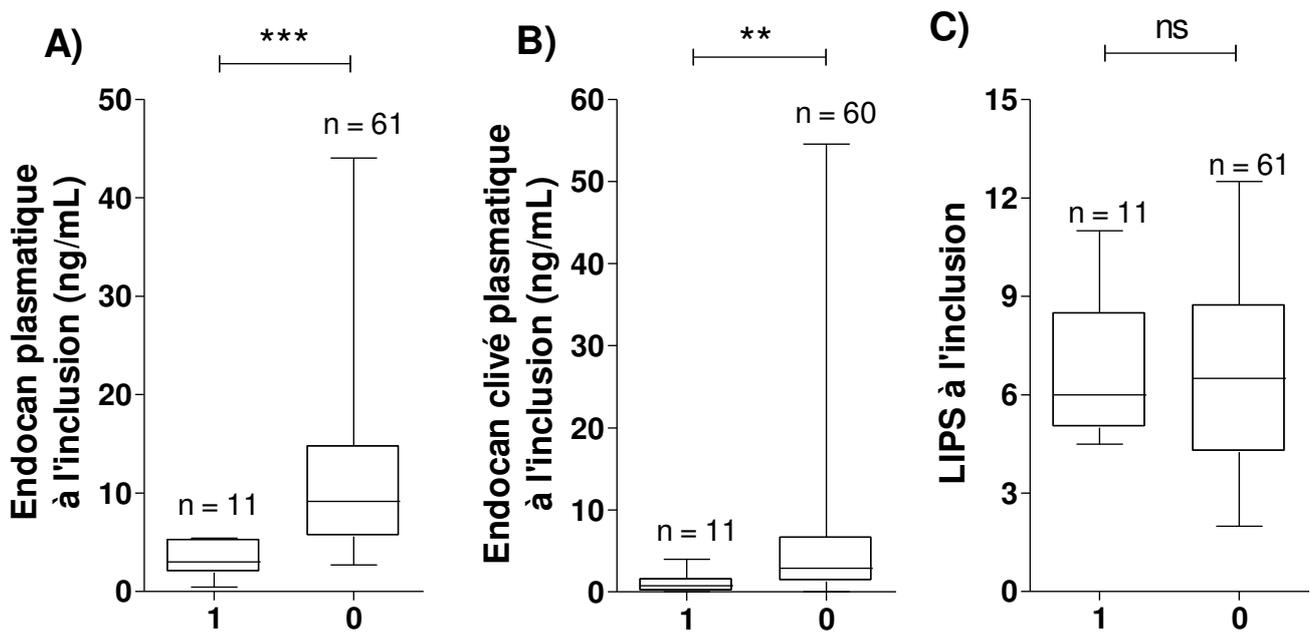


Figure 4. Comparaisons des valeurs plasmatiques d'endocan (A) et d'endocan clivé (B), ainsi que du score LIPS (C) à l'inclusion suivant le développement ou non d'un SDRA entre l'inclusion et H72. ** : $p < 10^{-2}$; * : $p < 10^{-3}$; 0 : absence d'apparition de SDRA ; 1 : apparition de SDRA**

Parmi les patients ne présentant pas de SDRA grave à l'inclusion, on retrouvait des taux sanguins initiaux d'endocan et d'endocan clivé significativement moins élevés en cas d'aggravation de SDRA entre H0 et H72 (Fig. 5 A et B), alors qu'il n'existait pas de différence significative entre les groupes pour le score LIPS à l'inclusion ($p = 0,59$) (Fig. 5 C).

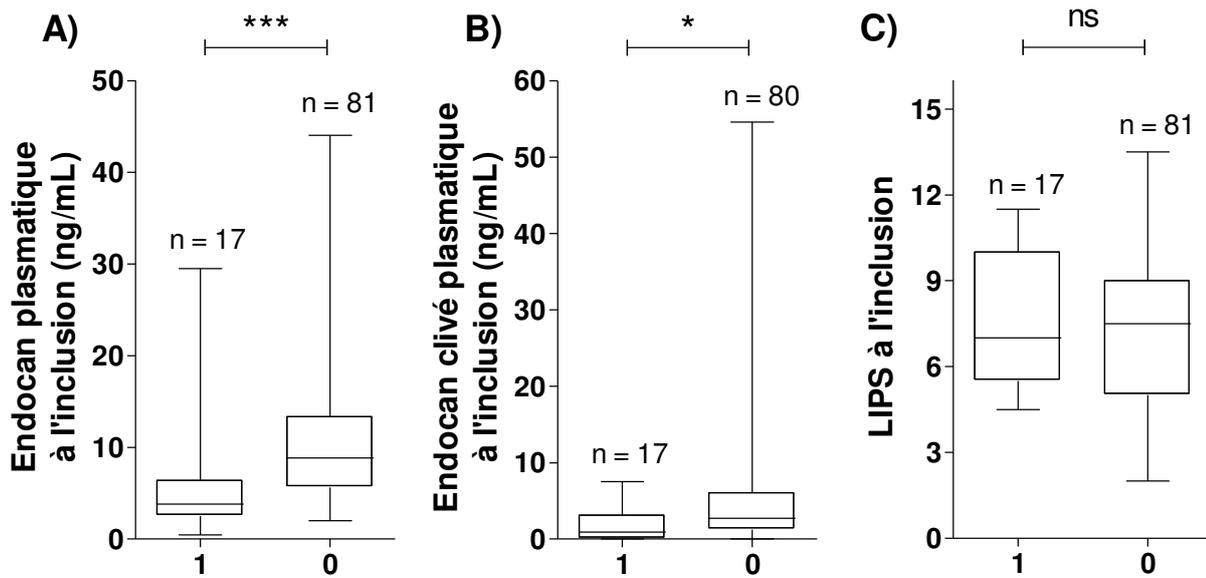


Figure 5. Comparaisons des valeurs plasmatiques d'endocan (A) et d'endocan clivé (B), ainsi que du score LIPS (C) à l'inclusion suivant l'aggravation ou non de SDRA entre l'inclusion et H72. * : $p < 0,05$; *** : $p < 10^{-3}$; 0 : absence d'aggravation de SDRA ; 1 : aggravation de SDRA

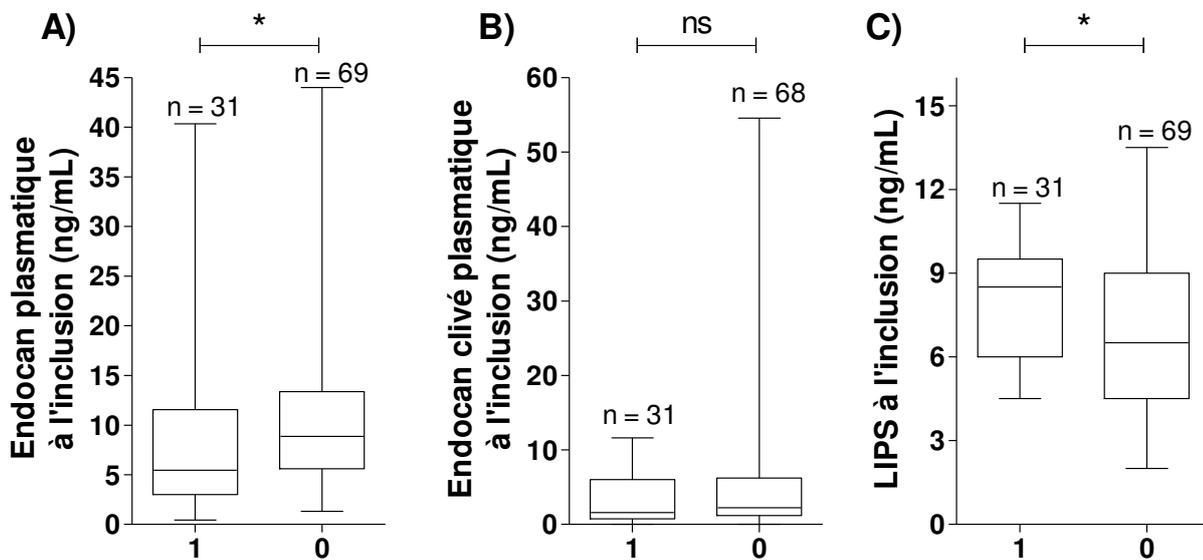


Figure 6. Comparaisons des valeurs plasmatiques d'endocan (A) et d'endocan clivé (B), ainsi que du score LIPS (C) à l'inclusion suivant la présence ou non d'un SDRA à H72. * : $p < 0,05$; 0 : absence de SDRA à h72 ; 1 : présence d'un SDRA à h72

On retrouvait par ailleurs au cours de cette étude des taux sanguins initiaux d'endocan moins élevés chez les patients en SDRA à H72 (Fig. 6 A), alors que les taux sanguins d'endocan clivé à l'inclusion n'étaient pas significativement différents selon la présence ou non d'un SDRA à H72 ($p = 0,19$) (Fig. 6 B). On observait en outre des valeurs de LIPS plus élevées chez les patients en SDRA à H72 (Fig. 6 C).

6 Valeurs pronostiques des taux plasmatiques d'endocan et d'endocan clivé, ainsi que du score LIPS dans la prédiction de la défaillance respiratoire à H72

a. Prédiction du SOFA respiratoire > 1 à H72

Dans la population de notre étude, un SOFA respiratoire > 1 à H72 était prédit avec une aire sous la courbe ROC calculée à 0,64 (IC_{95%} [0,52 – 0,75] ; $p = 0,02$) pour le taux sanguin d'endocan, 0,59 (IC_{95%} [0,48 – 0,71] ; $p = 0,1$) pour le taux sanguin d'endocan clivé et 0,65 (IC_{95%} [0,55 – 0,76] ; $p < 10^{-2}$) pour le score LIPS à l'inclusion (Fig7 A, B et C).

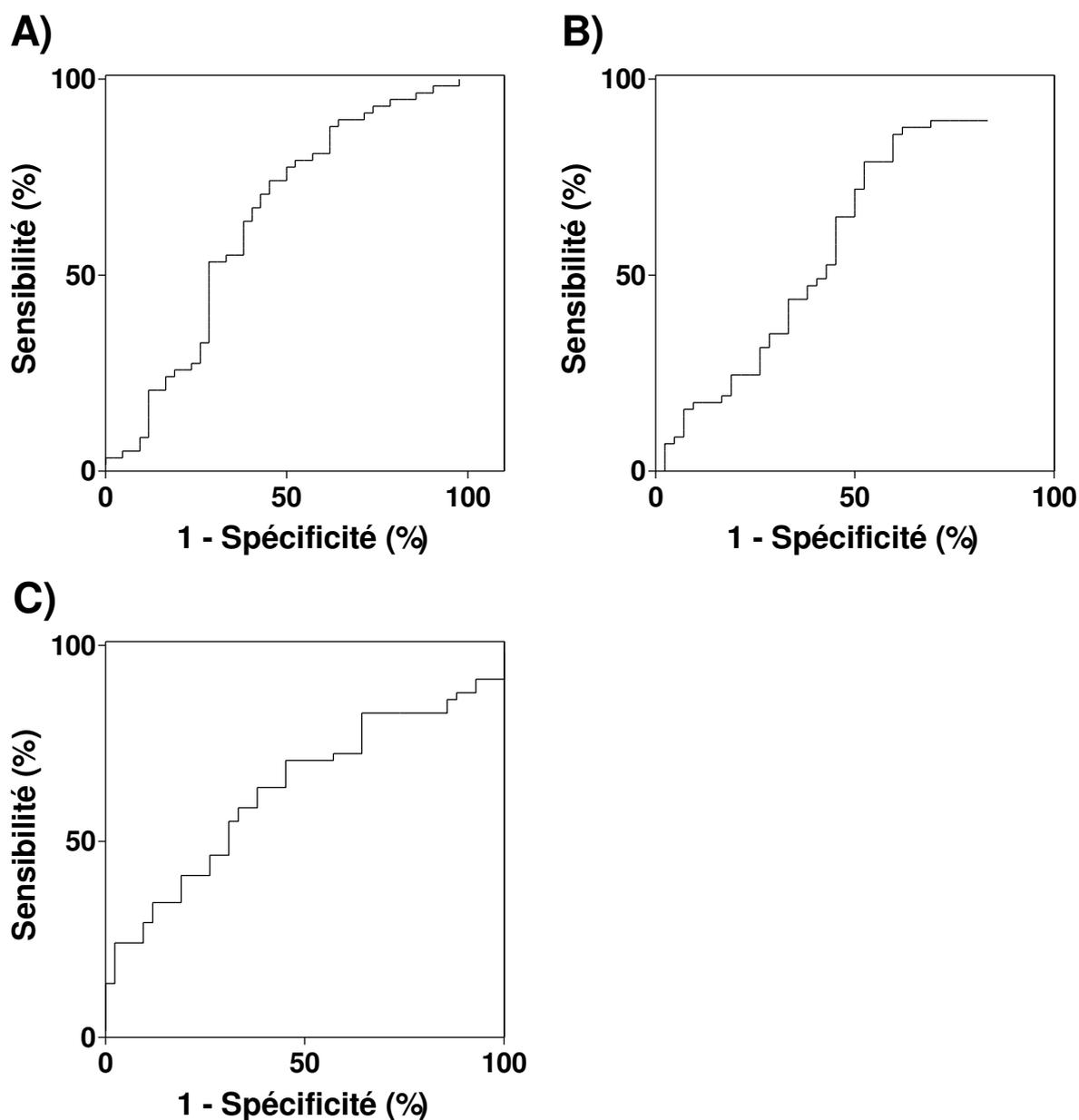


Figure 7. Courbes ROC des valeurs plasmatiques d'endocan (A) et d'endocan clivé (B), ainsi que du score LIPS (C) à l'inclusion dans la prédiction du SOFA respiratoire > 1 à H72

Les performances des taux sanguins d'endocan à l'inclusion pour prédire un SOFA respiratoire > 1 à H72 selon le seuil considéré sont résumées dans le tableau 16.

Endocan plasmatique à l'inclusion (ng/mL)	Se	Sp	VPP	VPN	RV +	RV -	Index de Youden
< 2,26	0,10	0,98	0,50	0,86	5,54	0,92	0,54
< 5,66	0,50	0,78	0,29	0,90	2,23	0,64	0,64

Tableau 16. Résumé des valeurs pronostiques du taux sanguin initial d'endocan dans la prédiction du SOFA respiratoire > 1 à H72

Le seuil de 5,66 ng/mL présentait l'index de Youden le plus élevé, calculé à 0,64, et était associé à une sensibilité à 0,5, une spécificité à 0,78, une VPP à 0,29, une VPN à 0,9, un RV+ à 2,23 et un RV- à 0,64.

Endocan clivé plasmatique à l'inclusion (ng/mL)	Se	Sp	VPP	VPN	RV +	RV -	Index de Youden
< 0,93	0,36	0,88	0,34	0,88	2,91	0,73	0,62
< 1,03	0,4	0,86	0,34	0,89	2,88	0,69	0,63

Tableau 17. Résumé des valeurs pronostiques du taux sanguin initial d'endocan clivé dans la prédiction du SOFA respiratoire > 1 à H72

Les performances des taux sanguins d'endocan clivé à l'inclusion pour prédire un SOFA respiratoire > 1 à H72 selon le seuil considéré sont résumées dans le tableau 17. Le seuil de 1,03 ng/mL présentait l'index de Youden le plus élevé, calculé à 0,63, et était associé à une sensibilité à 0,4, une spécificité à 0,86, une VPP à 0,34, une VPN à 0,89, un RV+ à 2,88 et un RV- à 0,69.

LIPS à l'inclusion	Se	Sp	VPP	VPN	LR +	LR -	Index de Youden
> 3	1	0,14	0,17	1,00	1,16	0,00	0,57
> 7,5	0,62	0,64	0,24	0,90	1,71	0,60	0,63

Tableau 18. Résumé des valeurs pronostiques du LIPS à l'inclusion dans la prédiction du SOFA respiratoire > 1 à H72

Les performances du LIPS à l'inclusion pour prédire un SOFA respiratoire > 1 à H72 selon le seuil considéré sont résumées dans le tableau 18. Le seuil de 7,5 présentait l'index de Youden le plus élevé, calculé à 0,63, et était associé à une sensibilité à 0,62, une spécificité à 0,64, une VPP à 0,24, une VPN à 0,9, un RV+ à 1,71 et un RV- à 0,6.

b. Apparition du SDRA entre H0 et H72

Au cours de cette étude, les performances pronostiques dans la prédiction de l'apparition du SDRA à H72 étaient caractérisées par une aire sous la courbe ROC à 0,93 ($IC_{95\%}$ [0,87 – 1] ; $p < 10^{-3}$) pour le taux sanguin initial d'endocan, 0,81 ($IC_{95\%}$ [0,68 – 0,94] ; $p < 10^{-2}$) pour le taux sanguin initial d'endocan clivé et 0,55 ($IC_{95\%}$ [0,39 – 0,71] ; $p = 0,59$) pour le score LIPS à l'inclusion (Fig. 8 A, B et C).

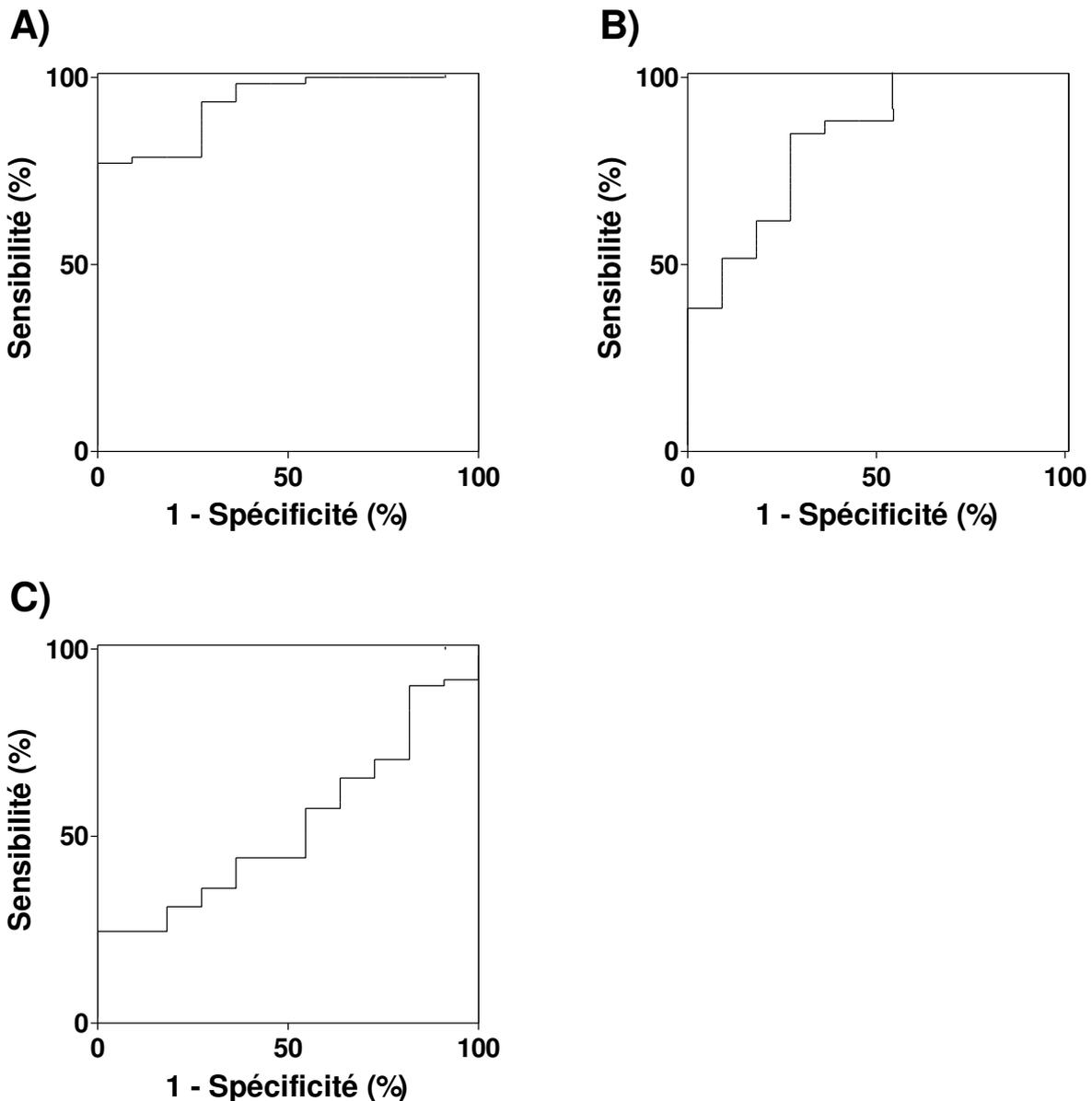


Figure 8. Courbes ROC des valeurs plasmatiques à d'endocan (A) et d'endocan clivé (B), ainsi que du score LIPS (C) à l'inclusion dans la prédiction de l'apparition du SDRA entre H0 et H72.

Endocan plasmatique à l'inclusion (ng/mL)	Se	Sp	VPP	VPN	RV +	RV -	Index de Youden
< 2,54	0,45	1,00	1,00	0,91		0,55	0,73
< 5,49	1,00	0,77	0,44	1,00	4,36	0,00	0,89

Tableau 19. Résumé des valeurs pronostiques du taux sanguin d'endocan à l'inclusion dans la prédiction de l'apparition du SDRA entre H0 et H72

Les performances des taux sanguins d'endocan à l'inclusion pour prédire l'apparition du SDRA selon le seuil considéré sont exposées en Annexe 6 et résumées dans le tableau 19. Le seuil de 5,49 ng/mL présentait l'index de Youden le plus élevé, calculé à 0,89, et était associé à une sensibilité à 1, une spécificité à 0,77, une VPP à 0,44, une VPN à 1, un RV+ à 4,36 et un RV- à 0.

Endocan clivé plasmatique à l'inclusion (ng/mL)	Se	Sp	VPP	VPN	RV +	RV -	Index de Youden
< 0,83	0,64	0,88	0,50	0,93	5,45	0,41	0,76
< 0,97	0,73	0,83	0,44	0,94	4,36	0,33	0,78

Tableau 20. Résumé des valeurs pronostiques du taux sanguin d'endocan clivé à l'inclusion dans la prédiction de l'apparition du SDRA entre H0 et H72

Le tableau 20 résume les performances des taux sanguins d'endocan clivé à l'inclusion pour prédire l'apparition du SDRA selon le seuil considéré. Le seuil de 0,97 ng/mL présentait l'index de Youden le plus élevé, calculé à 0,78, et était associé à une sensibilité à 0,73, une spécificité à 0,83, une VPP à 0,44, une VPN à 0,94, un RV+ à 4,36 et un RV- à 0,33.

LIPS à l'inclusion	Se	Sp	VPP	VPN	RV +	RV -	Index de Youden
> 4	1,00	0,25	0,19	1,00	1,33	0,00	0,62
> 10	0,18	0,90	0,25	0,86	1,85	0,91	0,54

Tableau 21. Résumé des valeurs pronostiques du score LIPS à l'inclusion dans la prédiction de l'apparition du SDRA entre H0 et H72

Les performances du score LIPS à l'inclusion pour prédire l'apparition du SDRA

selon le seuil considéré sont résumées dans le tableau 21. Le seuil de 4 présentait l'index de Youden le plus élevé, calculé à 0,62, et était associé à une sensibilité à 1, une spécificité à 0,25, une VPP à 0,19, une VPN à 1, un RV+ à 1,33, et un RV- à 0.

7 Profil de la population selon les meilleures valeurs seuil observées

Nous avons déterminé d'après leur index de Youden les valeurs permettant d'obtenir les meilleures performances pronostiques pour endocan plasmatique, endocan clivé plasmatique et pour le score LIPS à l'inclusion.

Nous avons par la suite comparé les profils de base et d'évolution des groupes de patients caractérisés selon ces seuils.

a. Caractéristiques de la population selon le taux sanguin d'endocan à l'inclusion

Lorsque l'on comparait les données démographiques et les caractéristiques du sepsis à l'inclusion, il n'existait pas de différence entre les groupes, que le taux sanguin initial d'endocan soit $<$ ou \geq à 5,66 ng/mL. Il n'existait pas non plus de différence entre les groupes concernant les valeurs initiales des biomarqueurs circulants, à l'exception de l'endocan clivé, dont les taux sanguins à l'inclusion étaient plus élevés chez les patients présentant un taux initial d'endocan $>$ 5,66 ng/mL.

Il n'existait en outre aucune différence significative entre les 2 groupes lorsque l'on comparait les scores de gravité, les caractéristiques respiratoires et les défaillances d'organe à l'inclusion.

Un taux sanguin d'endocan $<$ 5,66 ng/mL était associé à un risque plus élevé de SOFA respiratoire $>$ 1 à H72, ainsi qu'à une aggravation plus fréquente du SOFA respiratoire entre H0 et H72. On observait en outre un risque plus important de SDRA à

H72, ainsi que d'aggravation ou d'apparition de SDRA à H72 en cas d'endocan plasmatique $< 5,66$ ng/mL à l'inclusion. Le rapport PaO_2 / FiO_2 était également retrouvé moins élevé dans ce groupe de patients. On ne retrouvait par ailleurs pas de différence entre les groupes sur les critères de ventilation invasive et de mortalité, ainsi que sur la durée de séjour en réanimation.

b. Caractéristiques de la population selon le taux sanguin d'endocan clivé à l'inclusion

Les patients pour qui la valeur plasmatique d'endocan clivé à l'admission était \geq à $1,03$ ng/mL étaient plus âgés et présentaient un IGS II, un SOFA hémodynamique ainsi que des taux sanguins d'endocan plus élevés à l'inclusion.

Un taux sanguin d'endocan clivé $< 1,03$ ng/mL était associé à un risque plus élevé de SOFA respiratoire > 1 , ainsi qu'à une présence, aggravation ou apparition de SDRA plus fréquente et à un rapport PaO_2 / FiO_2 moins élevé à H72. Il n'existait par ailleurs pas de différence significative entre les groupes pour les autres critères d'évolution considérés.

c. Caractéristiques de la population selon la valeur du score LIPS à l'inclusion

Une porte d'entrée infectieuse pulmonaire était plus souvent retrouvée en cas de LIPS initial $> 7,5$. La fréquence des différents types d'agents infectieux retrouvés était également différente entre les 2 groupes de patients. Les taux sanguins de leucocytes et de PCT étaient en outre plus élevés chez les patients pour qui le LIPS était initialement $> 7,5$.

On ne retrouvait pas de différence entre les groupes de patients pour les données démographiques. Aucune différence n'était en outre observée concernant les valeurs plasmatiques d'endocan et d'endocan clivé à l'inclusion.

On relevait une fréquence accrue de SDRA ou de SOFA respiratoire > 1 à

l'inclusion en cas de LIPS initialement $> 7,5$, ainsi qu'un score SOFA global plus élevé.

Un LIPS $> 7,5$ à l'inclusion était également associé à une ventilation invasive plus fréquente à H0, ainsi qu'à des niveaux de PEP plus élevés, et des rapports PaO₂ / FiO₂ plus bas. Enfin, on observait plus de défaillances hémodynamiques et neurologiques initiales dans ce groupe de patients.

Au sein de cette cohorte, une valeur de LIPS initialement $> 7,5$ était plus fréquemment retrouvée chez les patients ayant un SOFA respiratoire > 1 ou en SDRA à H72. De plus, un LIPS élevé était associé à un rapport PaO₂ / FiO₂ plus bas à H72, ainsi qu'à une durée de ventilation invasive plus longue, avec en particulier une ventilation invasive à H72 plus fréquente dans ce groupe de patients. Enfin, un LIPS à l'inclusion $> 7,5$ était associé une durée de séjour en réanimation plus longue.

DISCUSSION

1 Synthèse des résultats

Notre étude a confirmé que les taux sanguins d'endocan paradoxalement bas à la prise en charge initiale du sepsis grave étaient associés à un risque élevé de défaillance respiratoire à 72h. Les performances de ce biomarqueur étaient meilleures lorsqu'il s'agissait de prédire l'apparition du SDRA que pour détecter un SOFA respiratoire > 1 à H72.

Nous avons également mis en évidence une association similaire concernant l'endocan clivé circulant. Ainsi, des taux non-élevés à H0 étaient corrélés à une fréquence accrue de l'apparition du SDRA dans les 72h.

Une valeur de LIPS élevée à H0 était quant à elle reliée à une fréquence plus importante de SOFA respiratoire > 1 à H72.

Les aires sous la courbe ROC de l'endocan et de l'endocan clivé circulants, ainsi que du LIPS à H0 étaient retrouvées respectivement à 0,64, 0,59 et 0,65 pour détecter un SOFA respiratoire > 1 à H72, et à 0,93, 0,81 et 0,55 lorsqu'il s'agissait de prédire l'apparition du SDRA à H72.

Le taux sanguin initial d'endocan possédait les valeurs pronostiques les plus élevées pour prédire l'apparition du SDRA à H72, avec en particulier une VPP de 100% pour des taux < 2,54 ng/mL et une VPN de 100% pour des taux \geq 5,49 ng/mL.

2 Population de l'étude

a. Concordance avec les données de la littérature

Le 1^{er} point à souligner concerne le fait que notre cohorte présentait globalement les mêmes caractéristiques que les patients habituellement admis en réanimation pour sepsis grave. Ainsi, les données démographiques, qu'il s'agisse de l'âge, du sexe ou des fréquences respectives des atteintes d'organes chroniques, étaient très proches de ce qui était rapporté dans la littérature (46,47). Par ailleurs, la gravité des patients inclus lors de notre étude correspond bien à celle d'une population en sepsis grave. Bien que la proportion de patients admis en état de choc septique, évaluée à 75% dans notre cohorte, soit plus élevée que le taux de 40% rapporté dans la littérature, la mortalité en réanimation relevée à 25 % était strictement superposable à celle décrite en se référant aux standards de prise en charge actuels (46–48). On peut aussi noter que les scores de sévérité globale concordaient avec ceux relevés au cours de l'étude pilote, avec un SOFA et un IGS II quasiment identiques entre les deux cohortes (43). Compte-tenu de la relation qui existe entre niveaux de sécrétions d'endocan et gravité de l'atteinte septique, il s'agit d'un point important qui permet d'analyser ces résultats de manière homogène avec les observations précédemment réalisées.

Concernant l'apparition de la défaillance respiratoire, seules quelques études récentes ont évalué son incidence chez les patients en sepsis grave dépourvus d'atteinte pulmonaire initiale. Mikkelsen et al. rapportaient une incidence plus basse que celle que nous avons relevée, estimée à 6,8% à J5 dans une population de patients des urgences, avec un niveau de gravité initial toutefois moins élevé qu'au cours de notre étude (49). On peut néanmoins constater que l'incidence du SDRA observée lors de notre étude se rapproche fortement de celles relevées par Gajic et al, qui retrouvaient des valeurs proches de 20% en cas d'état de choc ou de sepsis (14). Ces données confortent la

validité et l'extrapolabilité des résultats obtenus dans notre population.

b. Spécificité du profil infectieux initial

On peut néanmoins souligner une spécificité de notre population concernant la porte d'entrée infectieuse, qui était respiratoire dans 32% des cas, en 2^{ème} position derrière les infections des tissus mous, comptant pour 39% des sites à l'origine du sepsis. Ceci contraste avec les données de la littérature, puisque la pneumopathie représente habituellement la majorité des étiologies de sepsis grave, loin devant les dermohypodermes qui comptent généralement pour moins de 10% des cas (50). Ceci ne semblait pas affecter de manière significative la fréquence initiale de la défaillance respiratoire de notre population, qui était comparable à ce qui avait été observé par Vincent et al. lors d'une grande étude européenne portant sur des patients septiques de réanimation, et qui utilisaient comme nous les critères du score SOFA (51).

c. Profil des patients selon le taux sanguin d'endocan à l'admission

L'analyse des patients de notre cohorte conforte l'absence de lien évident entre les taux sanguins d'endocan à H0 et un profil de patient particulier. On peut en effet noter qu'en dehors de la PCT pour laquelle une corrélation significative mais faible était retrouvée, les taux sanguins d'endocan à l'admission ne semblaient pas être influencés par les caractéristiques initiales de la population. De manière concordante, on ne retrouvait pas de différence significative pour les caractéristiques de base relevées entre les groupes de patients présentant respectivement des taux sanguins d'endocan à l'inclusion $<$ ou \geq 5,66 ng/mL. Le taux sanguin d'endocan à l'admission ne semblait notamment pas être influencé par la gravité des patients, par le fait de présenter une porte d'entrée infectieuse pulmonaire ni par l'existence d'une défaillance viscérale à l'inclusion.

Le dosage sanguin d'endocan se démarque en cela du score LIPS, dont la valeur est par définition influencée par les caractéristiques initiales du patient. Cette donnée vient

renforcer l'intérêt de ce biomarqueur dans la détection précoce des patients à risque de défaillance respiratoire.

3 L'endocan circulant prédit la défaillance respiratoire à H72 dans le sepsis grave

Le principal résultat de notre étude porte sur la confirmation des résultats de l'étude pilote réalisée par Palud et al, en retrouvant l'association entre taux sanguins d'endocan paradoxalement bas et défaillance respiratoire à 72h dans une cohorte prospective de 100 patients en prise en charge initiale de sepsis grave. Il s'agit d'un résultat particulièrement intéressant, qui mérite d'être considéré sous plusieurs aspects.

a. Facteurs influençant l'interprétation des résultats

Notre étude a souligné l'intérêt de doser l'endocan circulant pour prédire le devenir respiratoire à court terme des patients septiques. Si notre étude a permis de confirmer les résultats observés par Palud et al, on peut toutefois s'interroger sur les modalités d'utilisation de ce biomarqueur dans la pratique clinique. En effet, en nous basant sur le critère du SOFA respiratoire > 1 à H72, le seuil de 2,26 ng/mL était celui qui permettait d'obtenir la meilleure valeur prédictive positive, calculée à 50%, pour une valeur prédictive négative à 86%, ce qui limite fortement l'utilisation d'endocan à des fins d'adaptation thérapeutique. De plus, ces performances ne semblaient pas meilleures que celles du LIPS dans notre cohorte. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que l'action biologique supposée d'endocan s'inscrit de manière cohérente dans la régulation inflammatoire du poumon profond. Or la défaillance respiratoire basée sur le calcul du SOFA ne correspond pas à un processus physiopathologique précis. Aussi, le champ des complications respiratoires chez les patients de réanimation est-il bien plus étendu. Celui-ci inclut notamment une part non-négligeable de processus non-inflammatoires, tels que les OAP cardiogéniques ou les atélectasies, comptant dans certaines cohortes pour 1/3

des complications des patients ventilés (36), pour lesquelles les performances d'endocan sont probablement médiocres. L'analyse des performances d'endocan pour prédire l'existence d'un SDRA à H72 semble soutenir cette hypothèse. On retrouvait ainsi dans notre cohorte une aire sous la courbe ROC à 0,66 (IC_{95%} [0,54 – 0,78], p=0,01) pour prédire l'existence du SDRA à H72, suggérant des valeurs pronostiques meilleures qu'avec le critère du SOFA respiratoire (données non-représentées).

Il faut ajouter à ce manque de spécificité physiopathologique le caractère statique du critère d'évaluation choisi. Celui-ci s'intéressait en effet à l'ensemble des patients présentant une défaillance respiratoire à H72, en incluant notamment les patients défaillants à l'inclusion. L'analyse de notre cohorte révèle en particulier un profil distinct pour les patients présentant un SOFA respiratoire > 1 à H72, avec une fréquence plus importante des pneumopathies infectieuses et de la défaillance respiratoire dès H0. Dans ce contexte, la probable interaction des voies de dégradation protéasiques exacerbées sous l'effet d'un infiltrat neutrophilique majeur du poumon inflammatoire ne peut être écartée (45). A contrario, une stimulation des voies de synthèse et de sécrétion d'endocan a pu être enclenchée sous l'effet d'un relargage cytokinique et endotoxinique massif (38). Ce phénomène a pu être à l'origine de modifications probables des taux sanguins d'endocan, complexifiant leur interprétation. Encore une fois, l'analyse des performances d'endocan sur un critère évolutif semble conforter cette explication. Ainsi, on observait une aire sous la courbe ROC à 0,71 (IC_{95%} [0,54 – 0,82], p=0,02) pour prédire l'apparition d'une défaillance respiratoire fondée sur l'évaluation du SOFA chez des patients qui en étaient initialement indemnes (données non-représentées). Cette donnée semble illustrer la meilleure performance du dosage sanguin d'endocan pour prédire l'apparition de la défaillance respiratoire plutôt que pour prédire sa présence à H72.

b. Intérêt d'endocan pour prédire l'apparition et la non-apparition du SDRA à H72

C'est dans cette optique que notre étude se proposait d'évaluer plus spécifiquement les valeurs prédictives du dosage sanguin d'endocan dans l'apparition du SDRA.

On peut tout d'abord relever que le taux sanguin d'endocan à H0 était associé de manière indépendante au risque d'apparition du SDRA dans les 72h.

De manière intéressante, on peut également souligner les valeurs pronostiques élevées du dosage sanguin d'endocan lors de la prise en charge initiale du sepsis grave pour prédire l'apparition du SDRA dans les 72h. De manière globale, cette donnée est illustrée par une aire sous la courbe ROC élevée, calculée à 0,931 (IC_{95%} [0,87 – 1], $p < 10^{-3}$). D'un point de vue pratique, 2 seuils se démarquent, retrouvés respectivement à 2,54 et 5,49 ng/mL, et permettant de prédire avec certitude l'évolution respiratoire des patients initialement indemnes de SDRA dans notre cohorte. Ainsi, un taux sanguin d'endocan initialement $< 2,54$ ng/mL, soit le seuil décrit par Palud et al, était doté d'une valeur prédictive positive de 100%, et permettait de détecter 5 des 11 patients qui allaient développer un SDRA entre H0 et H72. A contrario, un taux sanguin d'endocan $> 5,49$ ng/mL à l'inclusion permettait d'exclure l'apparition du SDRA dans les 72h avec une VPN de 100% pour 47 des patients de notre cohorte. De fait, il apparaît donc que le seuil d'endocan permettant de prédire l'évolution respiratoire des patients septiques dépend en réalité de la question posée. Il s'agit de données particulièrement intéressantes, qui pourraient jeter les bases d'un seuil décisionnel permettant d'adapter précocement la prise en charge des patients atteints de sepsis grave.

c. Performances du score LIPS

Les valeurs pronostiques du dosage d'endocan sont également à analyser au regard des performances du score LIPS dans notre cohorte. On peut tout d'abord relever des performances équivalentes à celles d'endocan pour prédire un SOFA respiratoire > 1

à H72, avec un seuil à 7,5 présentant l'index de Youden le plus élevé, et doté d'une VPP et d'une VPN respectivement calculées à 0,24 et 0,9, contre 0,29 et 0,9 pour le meilleur seuil d'endocan relevé à 5,66 ng/mL. Bien que le critère du SOFA respiratoire n'ait à notre connaissance pas été utilisé à ce jour pour évaluer les performances du LIPS dans la survenue de la défaillance respiratoire, on peut constater que ces performances sont proches de celles observées dans la littérature récente (36).

Un score LIPS > 7,5 à l'inclusion était associé à des durées de ventilation mécanique et de séjour en réanimation plus longues au sein de notre cohorte, contrairement au dosage sanguin d'endocan. Ces performances doivent toutefois être nuancées compte tenu de l'importante disparité entre les groupes de patients selon la valeur du LIPS. On retrouvait en particulier une proportion plus importante de patients sous ventilation invasive et un taux plus élevé de défaillance respiratoire à l'inclusion en cas de LIPS > 7,5. On peut également s'étonner des faibles performances globales de ce score pour prédire l'apparition du SDRA à H72, comme en témoigne l'aire sous la courbe ROC calculée à 0,55 (IC_{95%} [0,39 – 0,71], p=0,59) dans notre cohorte. Il faut cependant analyser ce résultat avec prudence compte-tenu de la taille de notre échantillon, par comparaison aux dernières études ayant validé ce score sur plus de 900 patients, et qui retrouvaient une aire sous la courbe ROC à 0,62 (IC_{95%} [0,53 – 0,71], p=0,014) (36). On peut également souligner que notre cohorte se compose exclusivement de patients en états de sepsis sévère et de choc septique. Ceci distingue notre échantillon des autres cohortes dans lequel le LIPS a été évalué, qui se composent essentiellement de patients non-septiques et ne présentant pas d'état de choc (14,35). Il s'agit d'une donnée importante, dans la mesure où les critères du sepsis et du choc font partie des données permettant de calculer le score LIPS. Ces performances ne discordent en outre que peu des données actuellement publiées lorsqu'on considère un seuil optimal de LIPS > 4, habituellement retrouvé dans la littérature (14,36) et qui correspondait également au

meilleur seuil pour prédire l'apparition du SDRA dans notre étude. Ainsi, Gajic et al retrouvaient au seuil de LIPS > 4 une valeur prédictive positive à 0,18 et une valeur prédictive négative à 0,97 pour détecter l'apparition du SDRA durant le séjour à l'hôpital, soit des valeurs quasi-similaires à ce qui était observé dans notre cohorte (14). On peut enfin noter qu'au delà d'un seuil à 4, la sensibilité décroît très rapidement, conformément à ce qui a été rapporté dans les grandes cohortes observationnelles, expliquant la valeur maximale de 25% atteinte par la valeur prédictive positive (36).

Au regard de ces données, et compte tenu de la simplicité de réalisation du dosage de ce biomarqueur, par comparaison au calcul d'un score clinico-biologique, le taux sanguin d'endocan pour prédire l'apparition du SDRA dans les 72h chez les patients en sepsis grave apparaît donc comme particulièrement intéressante.

4 Le catabolisme d'endocan ne semble pas à l'origine de la défaillance respiratoire

a. Corrélation entre les taux sanguins d'endocan clivé et d'endocan à l'inclusion

Notre étude constituait la 1^{ère} évaluation des performances de l'endocan clivé en tant que prédicteur de la défaillance respiratoire à H72.

Dans notre cohorte, un taux bas d'endocan clivé plasmatique à l'inclusion était associé à la défaillance respiratoire à H72, bien qu'il ne s'agisse pas d'une association indépendante, contrairement à ce qui était observé pour endocan. Ce résultat est en contradiction avec les données physiopathologiques actuelles concernant le possible mode d'action de l'endocan clivé plasmatique, qui suggèrent pour cette molécule un rôle de compétiteur biologique vis-à-vis d'endocan.

Ces résultats peuvent tout d'abord être expliqués par la corrélation élevée retrouvée

entre taux sanguins d'endocan et d'endocan clivé à l'inclusion. Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que les taux d'endocan clivé analysés seuls reflètent principalement et de manière étroite le taux d'endocan circulant. Cette donnée semble donc privilégier l'hypothèse d'un défaut de sécrétion d'endocan plutôt qu'un effet antagoniste de la forme clivée pour expliquer l'association entre taux bas d'endocan circulant et risque élevé de défaillance respiratoire.

b. Corrélation entre niveau de gravité et taux plasmatique d'endocan clivé

Ces données doivent néanmoins être interprétées au regard des défaillances d'organes associées aux valeurs plasmatiques d'endocan clivé. On peut ainsi constater que contrairement à endocan, le taux sanguin d'endocan clivé était statistiquement corrélé au niveau de gravité initiale, et notamment à l'existence de défaillances hémodynamique et rénale.

Cette association peut tout d'abord être expliquée par une activité protéasique supérieure chez les patients les plus graves. Kiers et al ont ainsi montré au cours d'un modèle endotoxinique humain la relation qui existait entre niveau d'exposition aux endotoxines bactériennes, intensité du profil inflammatoire cytokinique, taux sanguins circulants de PNN et apparition d'une défaillance circulatoire (52). Ces observations confortent l'hypothèse d'une activité protéasique majorée chez les patients les plus graves, sous l'effet de taux sanguins élevés de polynucléaires neutrophiles activés, à l'origine d'une hausse du taux de clivage de l'endocan.

c. Interférence du métabolisme rénal dans la mesure des taux sanguins d'endocan clivé

Une autre explication peut être avancée au regard des propriétés de l'endocan et de sa forme clivée à l'échelle moléculaire. L'endocan clivé est en effet caractérisé par un poids moléculaire de 14 kDa, ce qui en fait une molécule de plus petite taille que l'endocan

natif. On peut également relever que la perte du glycosaminoglycane qui caractérise l'endocan clivé induit la perte de la charge polyanionique dont est normalement pourvue endocan. Ces deux spécificités de l'endocan clivé pourraient expliquer une hausse significative du coefficient de filtration glomérulaire. Sur la base de ces informations, l'association entre taux élevés d'endocan clivé et défaillance rénale pourrait être due à une élimination urinaire de cette molécule en conditions physiologiques, constituant une limite importante de l'évaluation de ce biomarqueur dans notre étude. Cette hypothèse est confortée par le fait que l'endocan clivé a pu être immunoprécipité dans les urines de patients septiques, contrairement à endocan (données non-publiées). Par conséquent, on peut s'interroger sur la pertinence des taux caricaturalement bas d'endocan clivé qui étaient retrouvés chez un nombre élevé des patients de notre cohorte. Il semblerait par conséquent intéressant d'évaluer dans quelle mesure une potentielle excrétion rénale de l'endocan clivé pourrait en sous-estimer le taux sanguin réel, en ayant recours au dosage de cette molécule dans les urines de patients septiques.

5 Limites de l'étude

Plusieurs limites étaient à relever au cours de cette étude :

- Notre étude a inclus des patients en phase initiale de prise en charge de sepsis grave. Ce critère avait l'avantage de situer le dosage sanguin d'endocan à une phase identifiée de la prise en charge des patients septiques. Une des difficultés majeures d'interprétation des résultats réside toutefois dans l'hétérogénéité majeure inhérente à ce critère d'inclusion, dans la mesure où le déclenchement du sepsis n'est pas précisément daté. Ceci a pu conduire à des écarts importants dans les taux sanguins mesurés à H0, puisque ceux-ci pouvaient se situer dans un délai plus ou moins proche du déclenchement réel du sepsis. Certains taux initialement peu

élevés pouvaient notamment correspondre à un dosage particulièrement précoce de l'endocan circulant. Une telle variabilité constitue une source probable d'imprécision dans nos résultats.

- Il s'agissait d'une étude purement observationnelle, au cours de laquelle les biais induits par les prises en charge des patients ont pu influencer les résultats. L'évolution observée dans notre population s'écarte ainsi de l'histoire naturelle du SDRA, reflétant un ensemble de facteurs et d'intervention largement plus complexes que le seul taux sanguin d'endocan. L'instauration d'une prise en charge à visée protectrice sur le plan respiratoire a notamment pu corriger les effets d'un degré élevé d'inflammation pulmonaire chez certains patients, et donc à une amélioration partielle de l'hématose malgré l'existence de conditions pro-inflammatoires.
- La population comprenait une part importante de patients admis pour dermo-hypodermite aiguë, représentant un profil infectieux distinct de la population habituelle des patients septiques en réanimation. Cette différence a pu entraîner un biais important, du fait d'une fréquence moindre des pneumopathies au sein de notre cohorte. Il s'agit vraisemblablement d'une limite importante de cette étude, dans la mesure où l'existence d'une porte d'entrée pulmonaire est logiquement associée au risque de défaillance respiratoire et de ventilation invasive, dont l'incidence réelle est probablement supérieure à celle que nous avons observée dans notre cohorte.
- L'exclusion des patients immunodéprimés correspondait à un effectif important de patients, restreignant le champ d'application du dosage sanguin d'endocan en routine. Compte tenu des facteurs de régulation cytokiniques de la sécrétion d'endocan et de son mode d'action ciblant la cellule

leucocytaire, une différence importante des performances pronostiques ne peut être écartée dans cette catégorie de patients.

6 Perspectives

Au total, notre étude a confirmé les résultats observés par Palud et al. et a souligné les performances élevées du dosage sanguin d'endocan à la phase initiale du sepsis grave pour prédire l'apparition du SDRA dans les 72h.

En nous basant sur ces résultats, la détection d'un taux sanguin d'endocan $< 2,54$ ng/mL à la phase initiale du sepsis grave pourrait servir de critère décisionnel afin d'instaurer une prise en charge préventive spécifique chez les patients à haut risque de SDRA, tel que détaillé dans la figure 9. L'évaluation du dosage sanguin intégré dans une telle stratégie devrait permettre d'en préciser l'intérêt chez les patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique.

Cette étude semble de plus infirmer le rôle de l'endocan clivé circulant dans le développement de l'inflammation aiguë pulmonaire. Aussi, afin de mieux prendre en compte l'existence d'un possible effet compétiteur entre l'endocan circulant et sa forme clivée, il serait intéressant d'analyser les performances de ces biomarqueurs de manière combinée. L'analyse de la balance endocan clivé / endocan pourrait ainsi permettre d'établir si une corrélation existe entre la valeur de ce ratio et le risque de défaillance respiratoire.

Notre étude suggère également l'interférence potentielle de la filtration rénale dans l'interprétation des taux sanguins d'endocan clivé. Considérant cette information, il pourrait être intéressant d'évaluer le catabolisme de l'endocan circulant par le dosage de sa forme clivée dans les urines. Une telle mesure pourrait nous permettre d'explorer avec plus de précision le niveau de dégradation de l'endocan circulant, et ainsi de mieux comprendre le rôle éventuel de sa forme clivée dans le développement de l'inflammation pulmonaire.

Enfin, l'analyse de la cinétique de ces biomarqueurs pourrait permettre de mieux appréhender le devenir respiratoire des patients septiques. Une telle évaluation pourrait permettre de mieux préciser les places respectives des dosages d'endocan et d'endocan clivé dans la prédiction de la défaillance respiratoire.

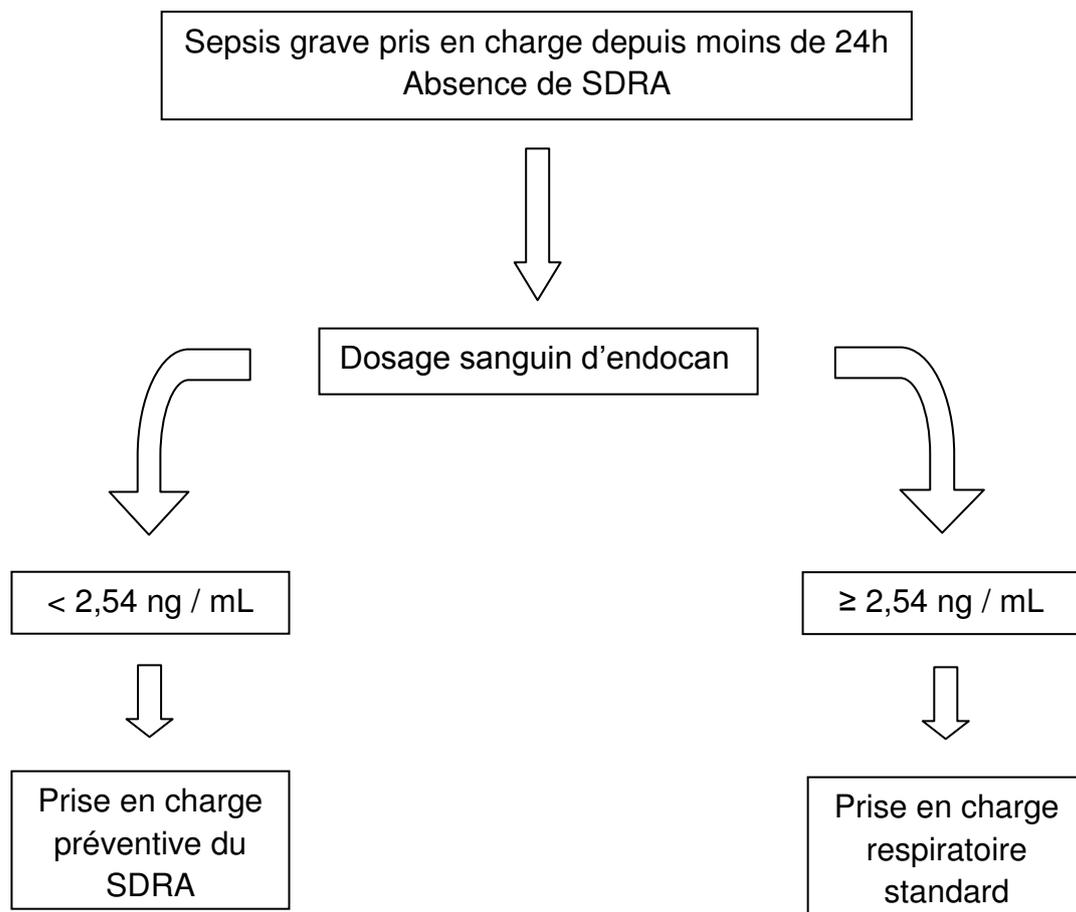


Figure 9. Proposition d'arbre décisionnel de prise en charge respiratoire des patients en sepsis grave basé sur la valeur du taux sanguin d'endocan

Conclusion

Le sepsis est une pathologie fréquente, pouvant évoluer vers des formes graves. Celles-ci se caractérisent notamment par la survenue de défaillances d'organes, parmi lesquelles le SDRA occupe une place importante.

Une étude pilote a souligné la valeur potentielle d'endocan dans la prédiction de la défaillance respiratoire au cours du sepsis grave. En outre, des travaux récents ont mis en lumière l'existence d'un catabolite circulant d'endocan, dont les performances en tant que prédicteur de la défaillance respiratoire n'ont pas été évaluées.

Notre étude conforte l'hypothèse d'une corrélation entre des taux sanguins d'endocan paradoxalement peu élevés à la phase initiale du sepsis grave et une défaillance respiratoire à 72h, et soulignent les performances élevées de ce biomarqueur pour prédire l'apparition du SDRA dans ce même délai.

Ainsi, le dosage sanguin d'endocan à la phase initiale du sepsis grave pourrait permettre de différencier les patients selon leur risque de défaillance respiratoire, menant à une adaptation préventive de leur prise en charge.

Une étude thérapeutique fondée sur l'initiation d'une prise en charge spécifique instaurée de manière préventive selon le taux sanguin d'endocan à l'admission serait intéressante pour confirmer cette hypothèse.

Par ailleurs, nos résultats n'ont pas permis de préciser de manière claire la place du dosage sanguin d'endocan clivé dans la prédiction de la défaillance respiratoire chez le patient septique. Cette étude a toutefois permis d'identifier plusieurs facteurs ayant pu interférer dans l'interprétation des valeurs de ce bio marqueur, parmi lesquels la forte corrélation au taux plasmatique d'endocan et l'existence d'une possible voie d'élimination urinaire. Dans cette optique, d'autres études prenant en compte ces biais potentiels pourraient permettre de mieux appréhender l'intérêt du dosage de l'endocan clivé dans l'exploration de la défaillance respiratoire septique.

REFERENCES

1. 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.* févr 2013;39(2):165-228.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 23 févr 2016;315(8):801-10.
3. Mariansdatter SE, Eiset AH, Søgaaard KK, Christiansen CF. Differences in reported sepsis incidence according to study design: a literature review. *BMC Med Res Methodol.* 12 oct 2016;16(1):137.
4. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 29 août 2013;369(9):840-51.
5. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2 déc 2009;302(21):2323-9.
6. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* juill 1996;22(7):707-10.
7. Waage A, Espevik T, Lamvik J. Detection of tumour necrosis factor-like cytotoxicity in serum from patients with septicaemia but not from untreated cancer patients. *Scand J Immunol.* déc 1986;24(6):739-43.
8. Ertel W, Keel M, Bonaccio M, Steckholzer U, Gallati H, Kenney JS, et al. Release of anti-inflammatory mediators after mechanical trauma correlates with severity of injury and clinical outcome. *J Trauma.* nov 1995;39(5):879-885-887.
9. Masson E. Physiopathologie du choc septique [Internet]. EM-Consulte. [cité 19 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/77740/article/physiopathologie-du-choc-septique>
10. Elevated Circulating E-Selectin, Intercellular Adhesion Molecule 1, and von Willebrand Factor in Patients with Severe Infection - ajrccm.157.3.9705034 [Internet]. [cité 19 janv 2017]. Disponible sur: <http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.157.3.9705034>
11. The Regulation of Transendothelial Migration: New Knowledge and New Questions [Internet]. PubMed Journals. [cité 19 janv 2017]. Disponible sur: <https://ncbi.nlm.nih.gov/labs/articles/25987544/>
12. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 20 juin 2012;307(23):2526-33.
13. Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis.* juin 2013;5(3):326-34.

14. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, Adesanya A, Chang SY, Hou P, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2011;183(4):462-70.
15. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Gordo F, Honrubia T, Peñuelas O, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(5):R96.
16. Matthay MA, Zemans RL. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Pathol*. 28 févr 2011;6:147-63.
17. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 4 mai 2000;342(18):1334-49.
18. Matute-Bello G, Downey G, Moore BB, Groshong SD, Matthay MA, Slutsky AS, et al. An official American Thoracic Society workshop report: features and measurements of experimental acute lung injury in animals. *Am J Respir Cell Mol Biol*. mai 2011;44(5):725-38.
19. Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Neutrophils and their Fc gamma receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest*. juin 2006;116(6):1615-23.
20. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 3 mars 2010;303(9):865-73.
21. Network TARDS. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 4 mai 2000;342(18):1301-8.
22. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 7 juill 1999;282(1):54-61.
23. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 6 juin 2013;368(23):2159-68.
24. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 11 nov 2009;302(18):1977-84.
25. Papazian L, Herridge M, Combes A. Focus on veno-venous ECMO in adults with severe ARDS. *Intensive Care Med*. nov 2016;42(11):1655-7.
26. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 17 oct 2009;374(9698):1351-63.

27. Forel J-M, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache J-L, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* nov 2006;34(11):2749-57.
28. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 16 sept 2010;363(12):1107-16.
29. Nagendran M, McAuley DF, Kruger PS, Papazian L, Truwit JD, Laffey JG, et al. Statin therapy for acute respiratory distress syndrome: an individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials. *Intensive Care Med.* 21 déc 2016;
30. Adhikari NKJ, Burns KEA, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 14 avr 2007;334(7597):779.
31. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 7 avr 2004;291(13):1603-9.
32. Belvitch P, Dudek SM. Corticosteroids and acute respiratory distress syndrome: the debate continues. *Crit Care Med.* juill 2013;41(7):1813-4.
33. Levitt JE, Matthay MA. Clinical review: Early treatment of acute lung injury - paradigm shift toward prevention and treatment prior to respiratory failure. *Crit Care.* 2012;16(3):223.
34. ESICM LIVES 2016: part one - 2016ESICM_Abstract Book_1.pdf [Internet]. [cité 19 janv 2017]. Disponible sur: http://www.esicm.org/crud/assets/grocery_crud/texteditor/ckfinder/userfiles/files/2016ESICM_Abstract%20Book_1.pdf
35. Trillo-Alvarez C, Cartin-Ceba R, Kor DJ, Kojicic M, Kashyap R, Thakur S, et al. Acute lung injury prediction score: derivation and validation in a population-based sample. *Eur Respir J.* mars 2011;37(3):604-9.
36. Neto AS, Barbas CSV, Simonis FD, Artigas-Raventós A, Canet J, Determann RM, et al. Epidemiological characteristics, practice of ventilation, and clinical outcome in patients at risk of acute respiratory distress syndrome in intensive care units from 16 countries (PRoVENT): an international, multicentre, prospective study. *Lancet Respir Med.* nov 2016;4(11):882-93.
37. Kor DJ, Carter RE, Park PK, Festic E, Banner-Goodspeed VM, Hinds R, et al. Effect of Aspirin on Development of ARDS in At-Risk Patients Presenting to the Emergency Department: The LIPS-A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 14 juin 2016;315(22):2406-14.
38. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem.* 23 août 1996;271(34):20458-64.
39. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tsiopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* févr

2006;34(2):532-7.

40. Bécharde D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 sept 2001;167(6):3099-106.
41. Yassine H, De Freitas Caires N, Depontieu F, Scherpereel A, Awad A, Tsicopoulos A, et al. The non glycanated endocan polypeptide slows tumor growth by inducing stromal inflammatory reaction. *Oncotarget*. 20 févr 2015;6(5):2725-35.
42. Mikkelsen ME, Shah CV, Scherpereel A, Lancken PN, Lassalle P, Bellamy SL, et al. Lower serum endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma. *J Crit Care*. oct 2012;27(5):522.e11-17.
43. Palud A, Parmentier-Decrucq E, Pastre J, De Freitas Caires N, Lassalle P, Mathieu D. Evaluation of endothelial biomarkers as predictors of organ failures in septic shock patients. *Cytokine*. juin 2015;73(2):213-8.
44. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta*. janv 2006;1765(1):25-37.
45. De Freitas Caires N, Legendre B, Parmentier E, Scherpereel A, Tsicopoulos A, Mathieu D, et al. Identification of a 14 kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis. *J Pharm Biomed Anal*. 5 mai 2013;78-79:45-51.
46. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*. nov 2011;140(5):1223-31.
47. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med*. févr 2010;36(2):222-31.
48. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 févr 2016;193(3):259-72.
49. Mikkelsen ME, Shah CV, Meyer NJ, Gaieski DF, Lyon S, Miltiades AN, et al. The epidemiology of acute respiratory distress syndrome in patients presenting to the emergency department with severe sepsis. *Shock Augusta Ga*. nov 2013;40(5):375-81.
50. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. févr 2006;34(2):344-53.
51. Sakr Y, Lobo SM, Moreno RP, Gerlach H, Ranieri VM, Michalopoulos A, et al. Patterns and early evolution of organ failure in the intensive care unit and their relation to

outcome. Crit Care Lond Engl. 16 nov 2012;16(6):R222.

52. Kiers D, Koch RM, Hamers L, Gerretsen J, Thijs EJM, van Ede L, et al. Characterization of a model of systemic inflammation in humans in vivo elicited by continuous infusion of endotoxin. Sci Rep [Internet]. 5 janv 2017 [cité 19 janv 2017];7. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5215288/>

ANNEXES

Annexe 1 : Définitions du sepsis et du sepsis sévère

TABLE 1. Diagnostic Criteria for Sepsis

Infection, documented or suspected, and some of the following:
General variables
Fever ($> 38.3^{\circ}\text{C}$)
Hypothermia (core temperature $< 36^{\circ}\text{C}$)
Heart rate $> 90/\text{min}^{-1}$ or more than two sd above the normal value for age
Tachypnea
Altered mental status
Significant edema or positive fluid balance ($> 20\text{mL}/\text{kg}$ over 24hr)
Hyperglycemia (plasma glucose $> 140\text{mg}/\text{dL}$ or $7.7\text{mmol}/\text{L}$) in the absence of diabetes
Inflammatory variables
Leukocytosis (WBC count $> 12,000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Leukopenia (WBC count $< 4000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Normal WBC count with greater than 10% immature forms
Plasma C-reactive protein more than two sd above the normal value
Plasma procalcitonin more than two sd above the normal value
Hemodynamic variables
Arterial hypotension (SBP $< 90\text{mm Hg}$, MAP $< 70\text{mm Hg}$, or an SBP decrease $> 40\text{mm Hg}$ in adults or less than two sd below normal for age)
Organ dysfunction variables
Arterial hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
Acute oliguria (urine output $< 0.5\text{mL}/\text{kg}/\text{hr}$ for at least 2 hrs despite adequate fluid resuscitation)
Creatinine increase $> 0.5\text{mg}/\text{dL}$ or $44.2\ \mu\text{mol}/\text{L}$
Coagulation abnormalities (INR > 1.5 or aPTT $> 60\text{ s}$)
Ileus (absent bowel sounds)
Thrombocytopenia (platelet count $< 100,000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin $> 4\text{mg}/\text{dL}$ or $70\ \mu\text{mol}/\text{L}$)
Tissue perfusion variables
Hyperlactatemia ($> 1\text{mmol}/\text{L}$)
Decreased capillary refill or mottling

WBC = white blood cell; SBP = systolic blood pressure; MAP = mean arterial pressure; INR = international normalized ratio; aPTT = activated partial thromboplastin time.

Diagnostic criteria for sepsis in the pediatric population are signs and symptoms of inflammation plus infection with hyper- or hypothermia (rectal temperature $> 38.5^{\circ}$ or $< 35^{\circ}\text{C}$), tachycardia (may be absent in hypothermic patients), and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, increased serum lactate level, or bounding pulses.

Adapted from Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

TABLE 2. Severe Sepsis

Severe sepsis definition = sepsis-induced tissue hypoperfusion or organ dysfunction (any of the following thought to be due to the infection)

Sepsis-induced hypotension

Lactate above upper limits laboratory normal

Urine output < 0.5 mL/kg/hr for more than 2 hrs despite adequate fluid resuscitation

Acute lung injury with $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 250$ in the absence of pneumonia as infection source

Acute lung injury with $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ in the presence of pneumonia as infection source

Creatinine > 2.0 mg/dL (176.8 μ mol/L)

Bilirubin > 2 mg/dL (34.2 μ mol/L)

Platelet count < 100,000 μ L

Coagulopathy (international normalized ratio > 1.5)

Adapted from Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–1256.

Annexe 2 : IGS 2

Points	2	6	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age													<40									60-69	70-74	75-79			≥ 80	
FC					<40							40-69	70-119				120-159			40-59								
PAS mmHg			< 70						70-99				100-199		≥ 200													
Θ °C													< 39			≥ 39												
PaO ₂ /FIO ₂ mmHg					<100	100-199																						
Diurèse										0.5-1																		
Urée mM g/l													<10															
GB .10 ⁹													<0.6															
K+ mM													1-19.9															
Na+ mM													3-4.9															
HCO ₃ mM													125-144															
Bilirub μM mg/l																												
GCS																												
Affection Chronique																												
Admission																												
Somme																												
Total																												

Annexe 3 : Tables d'estimation de la PaO₂ et de la FiO₂



Instructions to complete the CRFs

Conversion tables

1 Estimating PaO₂ from a given SO₂

SO ₂ (%)	PaO ₂ (mmHg)
80	44
81	45
82	46
83	47
84	49
85	50
86	52
87	53
88	55
89	57
90	60
91	62
92	65
93	69
94	73
95	79
96	86
97	96
98	112
99	145

2 Estimating FiO₂

Method	O ₂ flow (l/min)	Estimated FiO ₂ (%)
Nasal cannula	1	24
	2	28
	3	32
	4	36
	5	40
	6	44
Nasopharyngeal catheter	4	40
	5	50
	6	60
Face mask	5	40
	6-7	50
	7-8	60
Face mask with reservoir	6	60
	7	70
	8	80
	9	90
	10	95

Annexe 4 : Score SOFA

Système	0	1	2	3	4
Cardiovasculaire PAM, mmHg	> 70 sans amines	< 70 sans amines	Dopamine ≤ 10µg/kg/min Ou Dobutamine	Dopamine > 10µg /kg/min ou Adrénaline / Noradrénaline ≤ 0.1 µg/kg/min	Dopamine > 15µg/kg/min ou Adrénaline / Noradrénaline > 0.1 µg/kg/min
Respiratoire PaO ₂ /FiO ₂ , mmHg	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 et VM	≤ 100 et VM
Rénal Créatinine, mg/l	< 12	12-19	20-34	35-49	> 50
Hématologique Plaquettes, x 10 ³ /mm ³	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hépatique Bilirubine, mg/l	< 12	12-19	20-59	60-119	> 120
µmol/l	< 20	20-32	33-101	102-204	> 204
Neurologique Score de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6

Annexe 5 : Critères de Berlin

Table 3. The Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome

Acute Respiratory Distress Syndrome	
Timing	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
Chest imaging ^a	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar/lung collapse, or nodules
Origin of edema	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present
Oxygenation ^b	
Mild	200 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥5 cm H ₂ O ^c
Moderate	100 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O
Severe	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mm Hg with PEEP ≥5 cm H ₂ O

Abbreviations: CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure.

^aChest radiograph or computed tomography scan.

^bIf altitude is higher than 1000 m, the correction factor should be calculated as follows: [PaO₂/FiO₂ × (barometric pressure/760)].

^cThis may be delivered noninvasively in the mild acute respiratory distress syndrome group.

Annexe 6 : Performances du dosage sanguin d'endocan
à l'inclusion pour prédire l'apparition du SDRA à H72

Endocan plasmatique à l'inclusion (ng/mL)	Sp	Se	VPP	VPN	RV +	RV -	Index de Youden
< 2.48	1,00	0,36	1,00	0,90		0,64	0,68
< 2.54	1,00	0,45	1,00	0,91		0,55	0,73
< 2.85	0,98	0,45	0,83	0,91	27,71	0,55	0,72
< 3.18	0,98	0,55	0,86	0,92	33,26	0,46	0,76
< 3.42	0,98	0,64	0,87	0,94	38,80	0,37	0,81
< 3.53	0,97	0,64	0,78	0,94	19,40	0,38	0,80
< 3.72	0,95	0,64	0,70	0,94	12,93	0,38	0,79
< 3.97	0,93	0,64	0,64	0,93	9,70	0,39	0,79
< 4.25	0,93	0,73	0,67	0,95	11,09	0,29	0,83
< 4.50	0,92	0,73	0,62	0,95	8,87	0,30	0,82
< 4.65	0,90	0,73	0,57	0,95	7,39	0,30	0,81
< 4.74	0,89	0,73	0,53	0,95	6,34	0,31	0,81
< 4.80	0,87	0,73	0,50	0,95	5,55	0,31	0,80
< 4.88	0,85	0,73	0,47	0,95	4,93	0,32	0,79
< 5.00	0,84	0,73	0,44	0,94	4,44	0,33	0,78
< 5.14	0,82	0,73	0,42	0,94	4,03	0,33	0,77
< 5.19	0,80	0,73	0,40	0,94	3,70	0,34	0,77
< 5.25	0,79	0,73	0,38	0,94	3,41	0,35	0,76
< 5.32	0,79	0,82	0,41	0,96	3,84	0,23	0,80
< 5.36	0,79	0,91	0,43	0,98	4,27	0,12	0,85
< 5.39	0,77	0,91	0,42	0,98	3,96	0,12	0,84
< 5.49	0,77	1,00	0,44	1,00	4,36		0,89
< 5.60	0,75	1,00	0,42	1,00	4,07		0,88

AUTEUR : Nom : GAUDET

Prénom : Alexandre

Date de Soutenance : 10 février 2017

Titre de la Thèse : Valeurs du dosage sanguin d'endocan dans la prédiction de la défaillance respiratoire à 72h chez les patients en sepsis grave

Thèse - Médecine – Lille 2017

Cadre de classement : Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie Réanimation

Mots-clés : Sepsis, SDRA, défaillance respiratoire, endocan, inflammation

Résumé :

Contexte : Endocan est un protéoglycane endothélial dont les taux sanguins sont élevés lors du sepsis grave, et probablement doté d'un rôle anti-inflammatoire pulmonaire. Des données récentes ont suggéré qu'un taux paradoxalement bas d'endocan à la phase initiale du sepsis grave prédirait une défaillance respiratoire à 72h. Son catabolite l'endocan clivé semble également impliqué par effet de compétition vis-à-vis d'endocan.

Objectifs : Cette étude souhaitait valider, à la phase initiale du sepsis grave, l'endocan circulant comme biomarqueur prédictif d'un SOFA respiratoire > 1 à 72h, ou de l'apparition du SDRA à 72h. Cette étude avait également pour objectif d'évaluer les valeurs pronostiques de l'endocan clivé circulant et du LIPS à l'inclusion sur ces mêmes critères.

Méthode : Etude prospective observationnelle, incluant des patients en prise en charge initiale de sepsis sévère ou de choc septique. L'endocan plasmatique et l'endocan clivé plasmatique étaient dosés à l'inclusion. Le score LIPS à l'inclusion était également calculé. Un recueil des caractéristiques cliniques et biologiques des patients était effectué à H0, H12, H24, H48 et H72 post-inclusion. Les caractéristiques des patients étaient comparées selon la présence ou non d'un SOFA respiratoire > 1 à 72h, ainsi que pour l'apparition ou non du SDRA à 72h.

Résultats : 100 patients en sepsis grave ont été inclus. 42 d'entre eux présentaient un SOFA respiratoire > 1 à H72. 11 des 72 patients initialement indemnes de SDRA ont développé un SDRA à H72. Les taux sanguins d'endocan à H0 étaient significativement inférieurs chez les patients présentant un SOFA respiratoire > 1 ($p < 0,02$) ou chez les patients développant un SDRA à H72 ($p < 10^{-3}$). Le taux sanguin d'endocan clivé à H0 était moins élevé chez les patients développant un SDRA entre H0 et H72 ($p < 10^{-2}$). On retrouvait des valeurs de LIPS à H0 plus élevées en cas de SOFA respiratoire > 1 à H72 ($p < 10^{-2}$). Parmi les 3 critères pronostiques évalués, le dosage sanguin d'endocan à H0 possédait les meilleures performances pour prédire l'apparition du SDRA à H72. Le risque relatif ajusté d'apparition du SDRA à H72 était calculé à 0,21 (IC95% : [0,06 – 0,74] ; $p = 0,015$) par élévation de 1 ng/mL du taux sanguin d'endocan à H0. Un taux sanguin d'endocan < 2,54 ng/mL à H0 prédisait avec une VPP de 1 l'apparition du SDRA à H72.

Conclusion : Cette étude conforte la valeur du dosage sanguin d'endocan dans la prédiction de la défaillance respiratoire à 72h lors de la prise en charge initiale du sepsis grave. Une étude sur l'adaptation préventive de la prise en charge des patients à haut risque de SDRA basée sur le dosage de ce biomarqueur pourrait montrer son intérêt en pratique courante chez les patients admis en réanimation en sepsis grave.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Daniel MATHIEU

Assesseurs : Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Monsieur le Professeur Arnaud SCHERPEREL

Madame le Docteur Erika PARMENTIER – DECRUCQ (directrice de thèse)