

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAMOCOS

« Evaluation de la survenue des défaillances multiviscérales par la Pro-Adrénomédulline chez
les patients COVID-19 septiques »

Présentée et soutenue publiquement le 28 Mai 2021 à 18h
au Pôle Formation
par **Sixtine LHOTE**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur *Eric KIPNIS*

Asseseurs :

Madame le Professeur *Karine FAURE*

Directeur de thèse :

Docteur *Nicolas VAN GRUNDERBEECK*

Travail du Laboratoire du Centre Hospitalier d'ARRAS

Avertissement

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

Sommaire

Résumé	11
Introduction	12
Physiopathologie de la COVID-19 :	13
L'Adrénomédulline	15
Objectifs	17
Hypothèse	17
Critère de jugement principal	17
Critères de jugements secondaires	18
Méthodes	19
Conception de l'étude	19
Contexte	19
Population	19
Variables	21
Données démographiques	21
Critères diagnostique	21
Eléments pronostiques	21
Facteurs de gravité potentiels	23
Les thérapeutiques utilisées	24
Indicateurs de défaillances Viscérales	25
Sources de données/mesures	26
Biais	28
Taille de l'étude	28
Variables quantitatives	29
Analyses statistiques	29
Résultats	32
Population	32
Données descriptives	34
Données obtenues	37
Principaux résultats	39
Autres analyses	45
Discussion	46
Résultats clés	46
Interprétation	46
Limites	47
Conclusion	53
Annexes	54
Références bibliographiques	59

LISTE DES ABRÉVIATIONS

COVID-19: COrona VInal Disease, maladie liée au SARS-CoV2

EER: Epuration Extra-Rénale

IMC: Indice de Masse Corporelle

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

MR-ProADM: Mid-Regional Pro-ADrenoMedullin

ONHD: Oxygénothérapie Nasale à Haut Débit

SOFA: Sepsis/Sequential Organ failure Assessment)

VM : Ventilation Mécanique (invasive)

VNI : Ventilation Non Invasive

Résumé

Introduction: La pandémie de Covid-19 a entraîné une crise majeure et la saturation des systèmes de santé à l'échelle mondiale. L'orientation des patients à leur prise en charge initiale est extrêmement importante dans un contexte pandémique avec des tensions sur les ressources, notamment en soins critiques. La pro-Adrénomedulline a été étudiée comme biomarqueur précoce de gravité dans le sepsis. Les connaissances physiopathologiques actuelles sur les lésions endothéliales liées à la COVID-19 nous font évoquer l'hypothèse que la MR-proADM pourrait être un marqueur prédictif de défaillance multiviscérale et de décès dans la COVID-19.

Matériels et méthodes: Nous avons analysé de façon prospective les patients COVID-19 admis en soins intensifs sur 8 centres, de Juillet 2020 à Février 2021. Notre critère de jugement principal était l'association entre les taux de MR-ProADM au 1er jour de réanimation et l'aggravation des défaillances viscérales. Les dosages de la MR-proADM ainsi que les données démographiques, cliniques et biologiques concernant les thérapeutiques et la gravité ont été recueillis au 1er et 3eme jour de réanimation. Le score SOFA a été utilisé pour évaluer les défaillances viscérales.

Résultats: Au total, 170 patients ont été analysés, l'âge médian était de 62 ans, il y avait 74,7 % d'hommes; 40,6% des patients avaient au moins une comorbidité cardiovasculaire. La mortalité à 28 jours était de 20%. En analyse univariée, les taux de MR-proADM étaient significativement plus élevés dans le groupe "Aggravation du score SOFA" avec une médiane à 1.21 nmol/mL (0.83-1.85) que dans le groupe "Non aggravation du score SOFA" avec 0.89 nmol/mL (0.71-1.12) $p < 0.001$. En analyse univariée pour la mortalité à 28 jours, le taux de MR-proAdrénomedulline était significativement plus élevé dans le groupe "décès" (1.11nmol/mL (0.93-1.51) contre 0.87nmol/mL (0.70-1.28) $p=0.002$). Après ajustement sur les facteurs confondants les taux de MR-proADM étaient plus élevés dans le groupe "Aggravation du score SOFA" mais pas de manière significative (OR=1.94 IC [0.90-4.15] $p=0.08$).

Conclusion: Nos résultats ne nous permettent pas de placer la MR-proADM comme marqueur prédictif de défaillance viscérale et de mortalité dans la COVID-19. Cependant, les bases physiopathologiques des formes graves de COVID-19, la tendance observée en analyse multivariée et l'analyse de la littérature maintiennent l'intérêt de ce biomarqueur dans ce contexte.

Introduction

La pandémie de Covid-19 a entraîné une crise majeure et une saturation des systèmes de santé à l'échelle mondiale.

L'évolution de la maladie est très peu prévisible. Pour un même tableau clinique initial de mono-atteinte respiratoire on peut constater une amélioration en quelques jours nécessitant une hospitalisation courte en service conventionnel - ou à l'inverse - une aggravation extrêmement rapide avec défaillance respiratoire associée à des défaillances extra-pulmonaires notamment rénale, cardiaque, neurologique ou encore hépatique.(1)(2)(3)(4)(5)(6) La bonne orientation des patients à leur prise en charge initiale est extrêmement importante dans un contexte pandémique avec des tensions sur les ressources en soins de santé. Il est en effet démontré que la saturation des services de soins critiques a un impact négatif sur la prise en charge des patients. (7) (8) L'usage de scores cliniques ou de biomarqueurs pour prédire la survenue de défaillances viscérales et la mortalité pourrait permettre d'optimiser la prise en charge et le parcours de soins des patients, notamment en termes d'orientation initiale : en soins intensifs ou en en service conventionnel.

En l'absence actuelle de traitement étiologique, le traitement curatif des formes graves repose sur la corticothérapie systémique et sur la prévention des complications thrombo-emboliques. Il s'y associe, pour les formes les plus graves, les traitements de suppléance respiratoire ou extra-respiratoire des défaillances viscérales. (9–14)

Le but de notre étude est d'évaluer le rôle potentiel d'un biomarqueur reflétant les lésions endothéliales, la pro-adrénomédulline (proADM) pour prévoir la survenue ou l'aggravation de défaillances viscérales à l'admission des patients en soins critiques.

Dans ce but, nous reviendrons brièvement sur les connaissances disponibles sur la physiopathologie de l'infection à SARS-CoV2, notamment au niveau endothélial, puis sur les données concernant la pro-adrénomédulline, avant de détailler les matériels et méthodes de l'étude.

Physiopathologie de la COVID-19 :

Le récepteur ACE2

La cellule endothéliale est l'une des cibles les plus importantes du Sars CoV-2.(15)

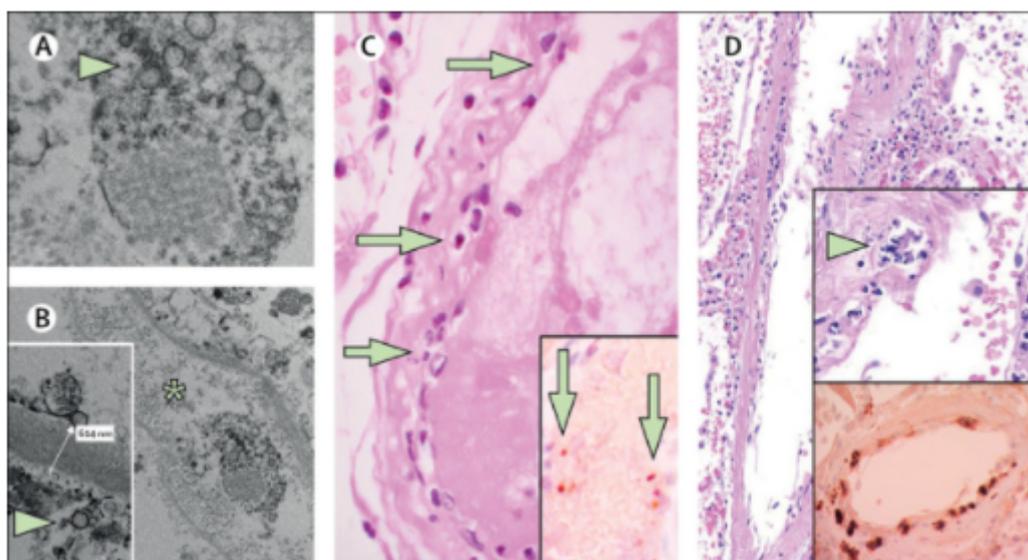


Figure 1 : Analyse post mortem en microscope électronique d'un rein chez un patient atteint de forme grave du COVID-19 par microscopie électronique. Figure A et B : Structures d'inclusion virale dans les cellules endothéliales. Figure C et D : Accumulation de cellules inflammatoires et de corps apoptotiques au niveau de l'endothélium dans le cœur, de l'intestin grêle et du poumon.(16)

Le coronavirus pénètre dans une cellule par endocytose via la protéine ACE2 (angiotensine convertant enzyme 2).(17)) L'enzyme ACE2 a pour rôle principal de convertir l'Angiotensine II en Angiotensine 1-7 (protéines vasodilatatrices). ACE2 est situé à la surface des cellules épithéliales pulmonaires mais aussi au niveau du tractus digestif, du rein, du cœur, du foie et surtout au niveau des cellules endothéliales.

L'endothélium a plusieurs fonctions physiologiques sur la régulation des échanges tissulaires,

sur la tonicité vasculaire, sur la préservation de l'équilibre osmotique et sur l'initiation de la réponse immunitaire.

Lorsqu'elles sont attaquées par le virus, les cellules endothéliales perdent leur capacité à maintenir une fonction normale.(18)

On constate une hyperperméabilité endothéliale qui dérégule le tonus vasculaire, entraîne fuite capillaire, inflammation, état pro-coagulant avec micro-thromboses et ischémie d'organes.(19)

(20)

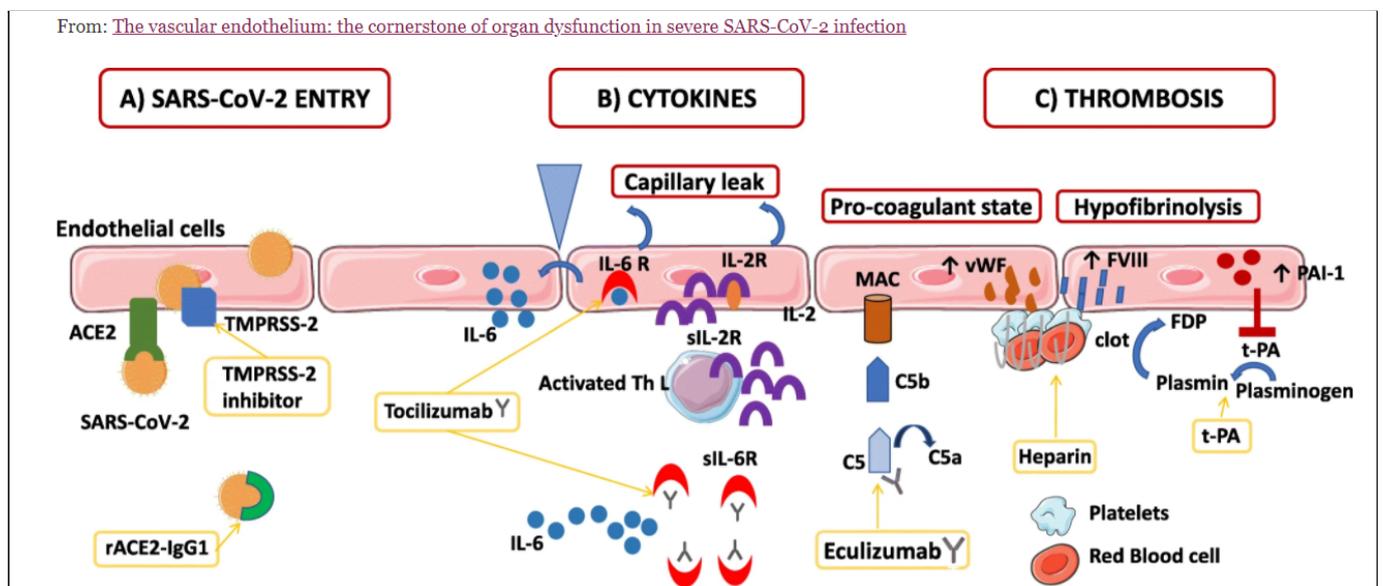


Figure 2 : Extrait de l'article "The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection" Crit.Care (18)

L'orage cytokinique

Un autre mécanisme pathogène de la COVID-19 est l'inflammation. Le virus engendre une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine-6, interleukine-2 et facteur de nécrose tumorale α (TNF α).

Ceci est également appelé syndrome de libération des cytokines ou orage cytokinique.

Ces cytokines, à leur tour, affectent négativement la fonction endothéliale et recrutent des leucocytes. Par exemple, l'interleukine-6 (IL-6) augmente la perméabilité endothéliale, provoque une sécrétion supplémentaire de cytokines par les cellules endothéliales, et active le complément C5a, conduisant à la coagulation.(21)

Cette dysfonction immunitaire sous forme d'orage cytokinique et ces dysfonctions microcirculatoires entrent parfaitement dans la définition actuelle du sepsis puisqu'il doit être défini comme "un dysfonctionnement organique potentiellement mortel causé par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection".(22)

L'Adrénomédulline

Structure et propriétés

L'adrénomédulline (ADM) est une hormone peptidique de 52 acides aminés découverte pour la première fois dans les cellules de phéochromocytome humain, mais elle est produite par de nombreux types de cellules.(23) (24)

L'ADM joue un rôle dans l'homéostasie des systèmes cardiovasculaire, endocrinien, rénal et immunologique et joue un rôle dans l'équilibre électrolytique.(25)

Plus spécifiquement, l'ADM possède des propriétés vasodilatatrices en se liant à des récepteurs sur les cellules musculaires endothéliales et lisses.(26) (27)

De plus, l'ADM est capable de moduler la barrière endothéliale, où elle a un effet stabilisant.(28)

Le dosage sanguin de l'ADM est rendu compliqué de par une dégradation rapide et est également masqué par une protéine de liaison (complément factor H) qui empêche sa détection par les tests immunologiques standards.

Fig. 1. Schematic representation of the AM pre-hormone. Pro-AM N-terminal 20 peptide (PAMP) is shown in red and AM in green. Some important structural aspects have also been highlighted: amino acids in blue represent Gly, where PAMP and AM are amidated once the preprohormone is processed. Peptidyl glycine α -amidating monoxygenase (PAM) is an enzyme complex, which converts the α -amine of Gly to the amide of the carboxy terminal amino acid of AM and PAMP (Tyr and Arg, respectively). Amino acids cleaved by carboxypeptidases are shown in yellow. Note the presence of a disulfide bond between two Cys on the AM sequence.

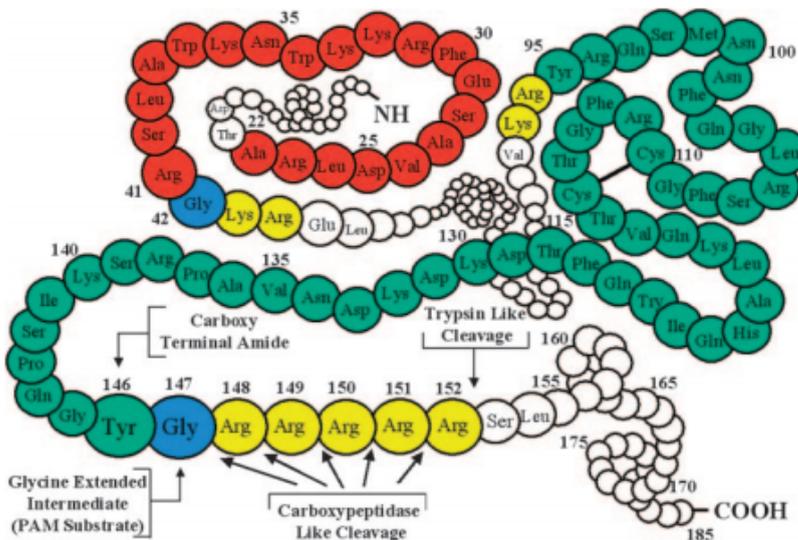


Figure 3 : Représentation schématique de la Préprohormone Adrénomédulline (AM). Le peptide Pro-AM N-terminal 20 (PAMP) est affiché en rouge et AM en vert. Image extraite de l'article "The central role of adrenomedullin in host defense" (29)

Le fragment mi-régional de la proadrénomédulline (MR- proADM), comprenant les acides aminés 45–92, est plus stable et reflète directement les niveaux de peptide ADM actif.(30)

Adrénomédulline dans le sepsis

Au cours des quinze dernières années, le rôle de l'ADM dans le sepsis a été étudié.(29)

Une élévation marquée de taux sanguins de MR-proADM a été initialement constatée dans le sepsis d'origine pulmonaire ou encore dans le sepsis chez les brûlés et chez les patients neurolésés. (31) (32) (33) (34)

La production d'Adrénomédulline est augmentée par l'administration in vivo de protéines de l'inflammation comme le TNF α et l'interleukine 1b.(35)

Dans les modèles animaux septiques, l'apport d'Adrénomédulline exogène a montré un effet protecteur sur les lésions pulmonaires induit par la ventilation mécanique et protecteur sur les cellules endothéliales, empêchant l'hyperperméabilité vasculaire induite dans le sepsis.(36)

Enfin, Plusieurs études récentes sur de larges populations ont montré une élévation plus précoce de la MR-proADM par rapport aux biomarqueurs habituels (PCT, CRP, lactate) et

scores usuels (SOFA, NEWS, CRB65), pour prédire la mortalité et les défaillances viscérales chez les patients en sepsis .(37) (38) (39) (40) (41)

ProAdrénomedulline et COVID-19

Six études concernant l'association entre la MR-proADM et la mortalité ou l'évolution vers une forme grave chez les patients atteints du COVID-19 ont été publiées. Toutes ces études, bien que portant sur de faibles effectifs avec des intervalles de confiance plutôt larges, s'accordent sur la très bonne capacité discriminante de la MR proADM pour prédire l'évolution défavorable des patients atteints du COVID-19. (56-61)

Objectifs

Hypothèse

Les propriétés physiologiques de l'Adrénomedulline et son intérêt comme biomarqueur précoce de gravité dans le sepsis ainsi que les connaissances physiopathologiques actuelles sur la COVID-19, notamment le rôle clef des lésions endothéliales (28) nous font évoquer l'hypothèse que la MR-proADM pourrait être un marqueur prédictif de défaillance multiviscérale et de décès dans la COVID-19 .

Critère de jugement principal

Nous étudierons l'association entre les taux de MR-Pro Adrénomedulline au premier jour de réanimation et la survenue précoce ou l'aggravation de défaillances viscérales en réanimation. Celles-ci sont évaluées par l'évolution du score SOFA entre le premier et le troisième jour de réanimation.

Critères de jugements secondaires

Nous analyserons ensuite l'association entre les taux de MR-ProADM et le recours à la ventilation mécanique, la mortalité à 28 jours.

Méthodes

Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle prospective multicentrique.

Les patients ont été inclus dans 8 Réanimations polyvalentes dans les Hauts-de-France.

Les recommandations pour la rédaction des études de cohorte (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) ont été suivies .

Contexte

Les patients ont été inclus de manière prospective dans les Centres Hospitaliers (CH) suivants :
Lens , Arras, Douai, Tourcoing, Dunkerque, Roubaix, Boulogne et Béthune.

La période de recrutement s'est déroulée sur 8 mois de Juillet 2020 à Février 2021.

La durée de suivi de chaque patient était de 28 jours.

L'inclusion avait lieu dans les 24 premières heures d'admission du patient en soins critiques .

Population

Inclusion

Les critères d'inclusions étaient : tout patient adulte (plus de 18 ans) admis en soins intensifs (Réanimation ou Unité de surveillance continue) pour pneumonie à COVID-19, sans limitation thérapeutique concernant la ventilation invasive.

Les critères de non inclusion étaient:

- Les patients mineurs (<18 ans)
- Les patients sous tutelle, curatelle ou privé de liberté

- Les patientes enceintes, parturientes ou en cours d'allaitement
- Les patients faisant l'objet d'une mesure de protection légale
- Les patients ne souhaitant pas participer à l'étude

L'ensemble des patients admis en réanimation ont été screenés pour cette étude.

Les patients répondant aux critères d'inclusion et sans critère de non-inclusion ont été inclus dans l'étude après recueil de la non-opposition du patient ou du proche le cas échéant.

Il existait la possibilité d'inclure en urgence si le patient n'était pas apte à consentir et qu'aucune personne de confiance n'était présente ou joignable. La non-opposition à l'étude était alors recueillie dès que possible auprès du patient ou de sa famille.

Les transferts provenant d'autres réanimations ont été exclus car notre objectif était de limiter notre étude aux admissions primaires en soins intensifs.

Éthique

Cette recherche non interventionnelle à risques et contraintes minimales est encadrée par :

- Les textes de la Loi Jardé du 05 mars 2012.
- La législation de l'Union Européenne relative à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, également appelé Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD) en application le 25 Mai 2018 (révision de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (elle-même modifiée par la loi 2004-801 du 6 janvier 2004)).

Cette recherche non interventionnelle est encadrée par la Méthodologie de référence 003. Le Centre Hospitalier de Lens, a réalisé une déclaration de conformité à la méthodologie de référence MR-003, référencée n°2211098v0, le 17/01/2019.

Cette recherche correspondant à la définition du 1° de l'article L1121-1 du Code de la Santé Publique, a été soumise à l'avis d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) avant de débiter les inclusions.

L'Avis favorable du CPP et un résumé de la recherche ont été envoyés à l'ANSM pour information.

Variables

Données démographiques

Les données démographiques recueillies étaient:

- Le mois et année de naissance
- Le sexe
- Le lieu de naissance (le but étant le suivi pour la mortalité jusqu'à J28)
- La taille
- Le poids (masse)
- Calcul de l'IMC et du poids idéal théorique.

Critères diagnostiques

Les données concernant les critères diagnostiques de la COVID-19 étaient:

- La présence d'une PCR positive par prélèvement naso-pharyngé
- La présence d'une PCR positive par prélèvement trachéal

Eléments pronostiques

Les facteurs de confusion potentiels recueillis étaient :

Le score de fragilité (Tableau en annexe 1)

Les éléments composant l'Index de Comorbidité de Charlson (Tableau en annexe 2) :

- Infarctus du myocarde (Averé ou suspecté à l'ECG)
- Insuffisance cardiaque congestive (Antécédents OAP ou traitements déplétifs au long court)

- Maladies vasculaires périphériques (AOMI quel que soit le stade ou Anévrisme de l'Aorte Abdominal)
- Maladies cérébro-vasculaires (AIT ou AVC sans séquelles fonctionnelles ou Hémiplégie)
- Démence
- Maladies pulmonaires chroniques (Quel que soit le stade ou l'étiologie)
- Maladies du tissu conjonctif
- Ulcères oeso-gastro-duodénaux (Avec ou sans histoire hémorragique)
- Diabète (Sans complication ou Avec atteinte d'organe cible)
- Maladies hépatiques (Sans signe d'HTP (hypertension portale) ou Avec signe d'HTP (hémorragique ou non))
- Maladies rénales modérées ou sévères (Clairance <60 ml/min/1,73 m²)
- Cancer Solide (non métastasé ou Métastasé)
- Cancer hématologique (Leucémie /Lymphome /Myélome multiple)
- SIDA (VIH stade SIDA)

L'hypertension artérielle (HTA)

La comorbidité cardio-vasculaire était définis par la présence d'au moins un de ces critères:

- Infarctus du myocarde (Avééré ou suspecté à l'ECG)
- Insuffisance cardiaque congestive (Antécédents OAP ou traitements déplétifs au long court)
- Maladies vasculaires périphériques (AOMI quel que soit le stade ou Anévrisme de l'Aorte Abdominal)
- Maladies cérébro-vasculaires (AIT ou AVC sans séquelles fonctionnelles ou Hémiplégie)
- Diabète (Sans complication ou Avec atteinte d'organe cible)

L'insuffisance rénale chronique, le diabète et la maladie pulmonaire chronique ont également été analysés indépendamment de l'index de comorbidité de charlson.

Facteurs de gravité potentiels

Les données concernant la gravité clinique à l'admission étaient :

Au niveau clinique :

- La fréquence respiratoire (en cycle par minute)
- La fréquence cardiaque (en battements par minute)
- La pression artérielle systolique (en MmHg)
- La température (en degré celsius)
- Le score de Glasgow
- La saturation en oxygène (en %)
- Le débit d'oxygénothérapie (en L/min)

La gravité du patient à l'admission était évaluée par le score NEWS (Early Warning Score)(42) à partir des données sus citées.(Tableau en annexe 3).

Au niveau radiologique (si scanner réalisé) :

- Le degré d'atteinte scanographique en pourcentage.

Au niveau de la biologie sanguine (si dosage réalisé ,les données étaient recueillies à J1 et J3 de prise en charge):

- Le taux de Leucocytes en éléments/mm³
- Le taux de Lymphocytes en éléments/mm³
- Le taux d'Hémoglobine en g/dL
- Le taux de D-dimères en ug/L
- Le taux de Fibrinogène en g/L
- Le taux de Troponines en ug/L
- Le taux de LDH en UI/L
- Le taux de CRP en mg/L

Les thérapeutiques utilisées

Oxygénation

Les thérapeutiques recueillis concernant l'oxygénation étaient:

- L'usage de Ventilation non Invasive (VNI)
- L'usage de l'oxygénothérapie nasale à haut débit (ONHD)
- L'usage de Ventilation Invasive et le nombre de jours au cours du séjour en réanimation.

avec :

- Le niveau de PEEP (en cmH₂O)
- Le Volume réglé (Vt en ml/Kg de poids idéal théorique)

Thérapeutiques hémodynamiques

Les thérapeutiques à visée hémodynamique recueillies étaient :

- L'utilisation d'amines (Noradrénaline)

Thérapeutiques à visée rénale

Les Thérapeutiques à visée rénale recueillies étaient :

- L'usage d'Épuration Extra Rénale (EER)

Anticoagulation

Les thérapeutiques d'anticoagulation recueillies étaient:

- L'utilisation d'anticoagulant

Corticothérapie

Les thérapeutiques concernant la corticothérapie recueillies étaient:

- L'utilisation de corticoïdes

Indicateurs de défaillances Viscérales

Défaillance pulmonaire

Les données concernant la défaillance pulmonaire recueillies étaient:

- La PaO_2/FiO_2
- Le recours à la ventilation mécanique

Défaillance cardiaque

Les données recueillies concernant la défaillance cardiaque étaient:

- Le taux sanguin de Troponine (en ug/L)

Défaillance hémodynamique

Les données concernant la défaillances hémodynamique recueillies étaient :

- La pression artérielle moyenne (PAM)
- L'utilisation de NORADRÉNALINE
- Le taux sanguin artériel de lactate

Défaillance rénale

Les données recueillies concernant la défaillance rénale étaient:

- La diurèse en ml/Kg/24h
- Le taux sanguin de créatinine (en mg/L)
- L'usage de Thérapeutiques de suppléance rénal (EER)

La défaillance rénale a été définie par la classification KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) calculée à partir des données sus-citées. (Tableau en annexe 4)

Défaillance hépatique

Les données recueillis concernant la defaillances hépatique étaient:

- Le Temps de Prothrombine (TP) en%
- Le taux sanguin de Transaminases (ASAT/ALAT) en UI/L

- Le taux sanguin de bilirubine (en umol/L)

Défaillance hématologique

Les données recueillies concernant la défaillance hématologique étaient:

- Le taux sanguin de Plaquettes (éléments/mm³)

Défaillance neurologique

Les données concernant la défaillance neurologique recueillies étaient:

- Le score de Glasgow

Défaillance multiviscérale

Le score de défaillance viscérale globale utilisé dans cette étude était le score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) calculé à partir des données sus-citées. (Tableau en Annexe 5)

Mortalité

Les données concernant la mortalité étaient recueillies à 28 jours

Sources de données/mesures

Données cliniques

Les données de l'interrogatoire ainsi que les données cliniques étaient recueillies de manière prospective à l'aide d'un cahier d'observation papier, anonymisé, par les investigateurs de chaque centre.

Ces données étaient extraites du dossier médical papier ou informatisé selon les centres.

Le recueil de données s'effectuait à la fin des 24 premières heures de réanimation pour:

- Les données démographiques
- Les critères diagnostiques

- Les données concernant les facteurs de gravités potentiels
- Ainsi que le reste des variables sus-citées (Thérapeutiques et indicateurs de défaillance viscérale)

Le recueil de données s'effectuait au troisième jour pour :

- Les thérapeutiques utilisées
- Les indicateurs de défaillance viscérale

Si le patient était sorti vivant de réanimation avant 28 jours, les données concernant la mortalité à 28 jours étaient recueillies via les registres de mairie à l'aide du lieu de naissance renseigné dans les données démographiques.

Données biologiques

Les dosages biologiques sanguins étaient prélevés dans les 24 premières heures et au 3ème jour de réanimation pour ce qui concerne les marqueurs potentiels de gravité et les indicateurs de défaillance viscérale.

Des dosages biologiques et sanguins étaient également effectués au 10ème jour et au 28ème jour de réanimation pour ce qui concerne les indicateurs de défaillance viscérale.

L'intégralité des dosages biologiques sauf la MR-proADM étaient analysés par les laboratoires de chaque centre.

Mesure de la MR-proADM

Les dosages de la MR-proADM étaient effectués dans les 24 premières heures de réanimation et au 3ème jour de réanimation .

Les tubes sec EDTA utilisés habituellement pour les numérations sanguines ont servi au dosage de la MR-proADM. Ils ont été anonymisés et stockés via congélation (-20 C°) par les laboratoires de chaque centre puis envoyés en fin d'étude au laboratoire de CH d'Arras pour les dosages.(43)

Le dosage a été effectué par la plateforme technique KRYPTOR ® de Thermofisher

(immuno-analyseur automatisé), utilisé au laboratoire du CH Arras à d'autres fins jusqu'alors.

Les résultats sont exprimés en nmol/mL.

Biais

Biais de mesure

La mesure de la Pro-ADM a été effectuée en aveugle des données cliniques du patient sur échantillons anonymisés par un unique laboratoire (CH d'Arras), tous les échantillons ont été analysés à la fin de l'étude.

Biais de sélection

L'ensemble de la population admise en réanimation dans les 9 centres a été screenée pour l'étude, tous les patients répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion ont a priori été inclus (sauf refus).

Biais de confusion

Des facteurs de confusion potentiels (Age, sexe, IMC, score de fragilité clinique, score de comorbidités de Charlson, présence d'une comorbidité cardiovasculaire) ont été définis a priori à partir de plusieurs études rétrospectives identifiant ces facteurs comme facteurs pronostiques de COVID grave.

L'ajustement sur les autres facteurs de confusion potentiels (identifiés par l'analyse univariée) a été effectué à posteriori par analyse multivariée.

Taille de l'étude

Le nombre de sujets nécessaire à inclure a été défini a priori.

Une analyse multivariée par régression logistique a été utilisée avec comme variable dépendante "les défaillances viscérales", déterminées d'après les données issues du premier épisode pandémique du mois de Mars 2020 (6).

Si on estime que les défaillances viscérales surviennent dans environ 30% des cas et qu'on doit ajuster sur une dizaine (~11) de facteurs confondantes (âge, sexe, comorbidités, etc.) et qu'on a besoin d'avoir au moins 5 événements par facteur confondant (44) le nombre de sujets à inclure était de 183 patients.

Variables quantitatives

Score SOFA

Les valeurs du score SOFA ont été utilisées pour définir la sévérité de la défaillance multiviscérale.

L'évolution du score SOFA entre J1 et J3 a été calculée par soustraction: score SOFA J3 moins le score SOFA J1.

L'aggravation des défaillances viscérales entre J1 et J3 a été définie par une évolution du SOFA supérieur ou égale à 1 point. C'est la définition du groupe n°1 de l'analyse.

L'amélioration ou la non aggravation des défaillances viscérales a été définie par une cinétique du score SOFA nulle ou inférieure à 0 point entre J1 et J3. C'est la définition du groupe n°2 de l'analyse.

MR-proADM

Le taux de base de MR-proADM est estimé à environ 0.4 nmol/L. Les taux ne varient pas selon le sexe ou les apports nutritionnels.(43)

Les valeurs retrouvées dans les études sur le sepsis sont supérieures à 2 nmol/L.(41)

L'évolution des valeurs de MR-proADM entre J1 et J3 a été calculée par soustraction:

MR-proADM J3 en nmol/L moins MR-proADM J1 en nmol/L.

Analyses statistiques

La distribution normale des données a été évaluée par le test de Shapiro–Wilk.

Les données sont exprimées en moyenne \pm écart-type lorsqu'elles sont normalement distribuées ou comme médiane [25-75 interquartile] lorsqu'elles ne sont pas normalement distribuées. Les proportions ont été utilisées comme statistiques descriptives pour les variables catégoriques.

Analyse de la population étudiée

La comparaison des variables continues entre les différents groupes de patients a été effectuée par le test T de Student en cas de distribution normale ou le test U de Mann-Whitney le cas échéant.

L'analyse des variables qualitatives a été effectuée par le test du Chi² ou le test exact de Fisher quand le nombre est petit.

Analyse multivariée

L'analyse multivariée a été réalisée par une régression logistique pour identifier si la Pro-ADM était indépendamment associée avec le critère de jugement principal.

Les variables dont le p était $< 0,10$ en analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée.

Les différences entre les deux groupes étaient considérées comme statistiquement significatives lorsque $p < 0,05$ en analyse multivariée.

La qualité de l'ajustement du modèle a été évaluée par le test de Hosmer Lemeshow.

Le potentiel problème de colinéarité a été identifié avant le début de l'analyse.

Test de corrélation de Spearman

Afin d'étudier la corrélation entre l'évolution du score SOFA et l'évolution des taux de MR-proADM pour avoir une idée du degré d'association qui existe entre ces deux variables, nous avons utilisé le test de corrélation de Spearman.

Logiciel utilisé

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATA pour Windows version 16.0 (Stata Corp LLC, TX 77845, USA).

Résultats

Population

Au cours de la période d'inclusion du mois de Juillet 2020 au mois de Mars 2021, 187 patients ont été inclus. La figure 4 représente la répartition, ici inhomogène, du nombre d'inclusions entre les centres hospitaliers.

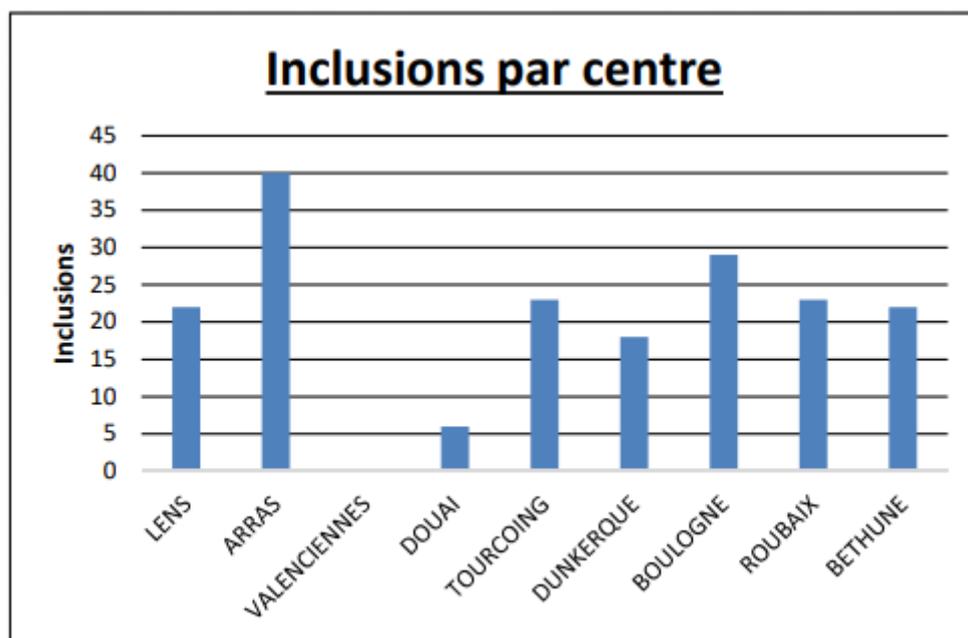


Figure n°4 : Répartition des inclusions par centres hospitaliers

La Figure 4 présente l'évolution du nombre d'inclusion par mois, celle-ci étant relativement similaire aux estimations théoriques malgré quelques pics aux mois de Novembre 2020 et Février 2021.

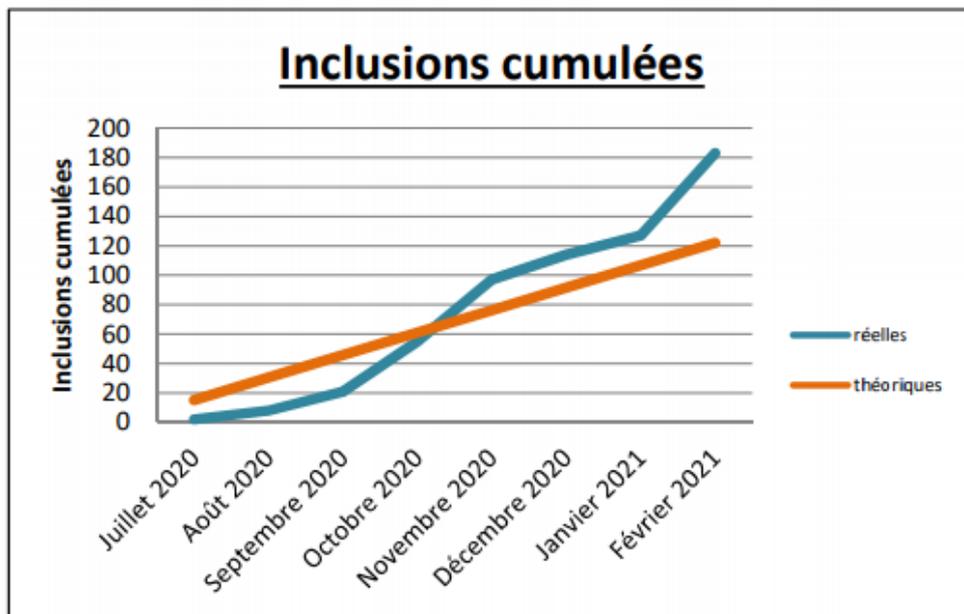


Figure n°5 : Evolution du nombre d'inclusions par mois sur la période d'inclusion de Juillet 2020 à Février 2021.

Parmi les 187 patients inclus, 4 patients ont été exclus secondairement de l'étude : 2 patients limités secondairement sur la ventilation invasive, 1 patient refusé secondairement d'être inclus dans l'étude et un patient atteint du COVID-19 mais sans pneumopathie associée (hospitalisé en réanimation pour une autre raison que son infection au COVID-19). Au moment de l'analyse des données en Mars 2021, 13 patients étaient encore hospitalisés avec des recueils de données incomplets. Au total, 170 patients ont donc été analysés pour cette étude.

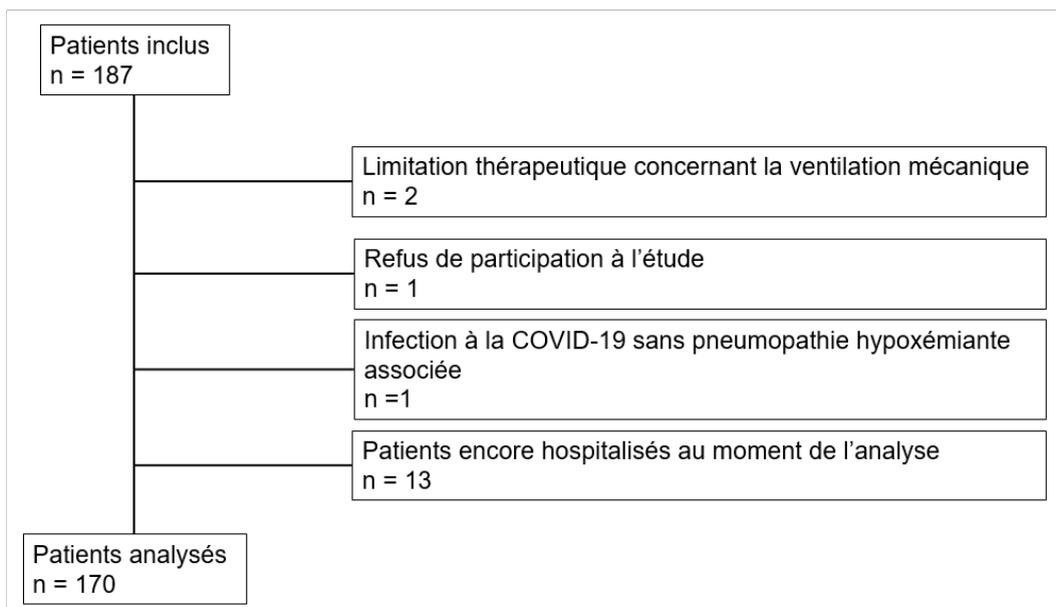


Figure n°6: Diagramme de flux

A noter que, l'analyse des données étant extrêmement proche de la fin des inclusions, les données concernant la mortalité au 28^{ème} jour restent pour l'instant incomplètes.

Données descriptives

Les caractéristiques démographiques de la population étudiée sont indiquées dans le tableau 1. L'âge médian était de 62 ans (54 à 71 ans) et 127 patients (74,7 %) étaient des hommes. L'indice de masse corporelle médian (IMC) était de 29.4 kg/m² (27.1-33.6).

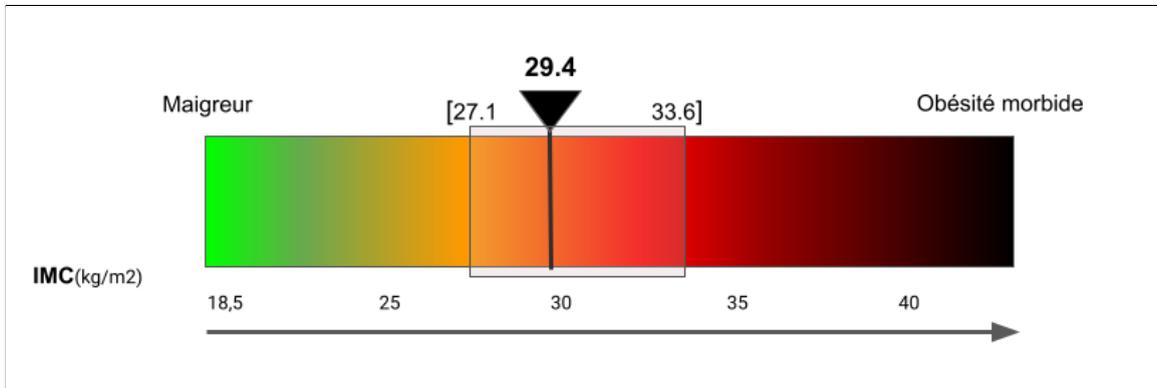


Figure 7 : Indice de masse corporelle médian et écart type en Kg/m² de la population analysée.

Au moins une comorbidité cardiovasculaire était observée chez 69 patients (40.6 %); nous avons observé une médiane pour l'indice de comorbidité de charlson de 1 (0 - 2). L'hypertension artérielle était présente chez 94 patients (55.3 %) ; 52 patients soit 30.6 % étaient diabétiques ; L'insuffisance rénale chronique représentait 9 patients soit 5,3 % et enfin on notait 35 patients atteint de maladie pulmonaire chronique soit 20.6 % .

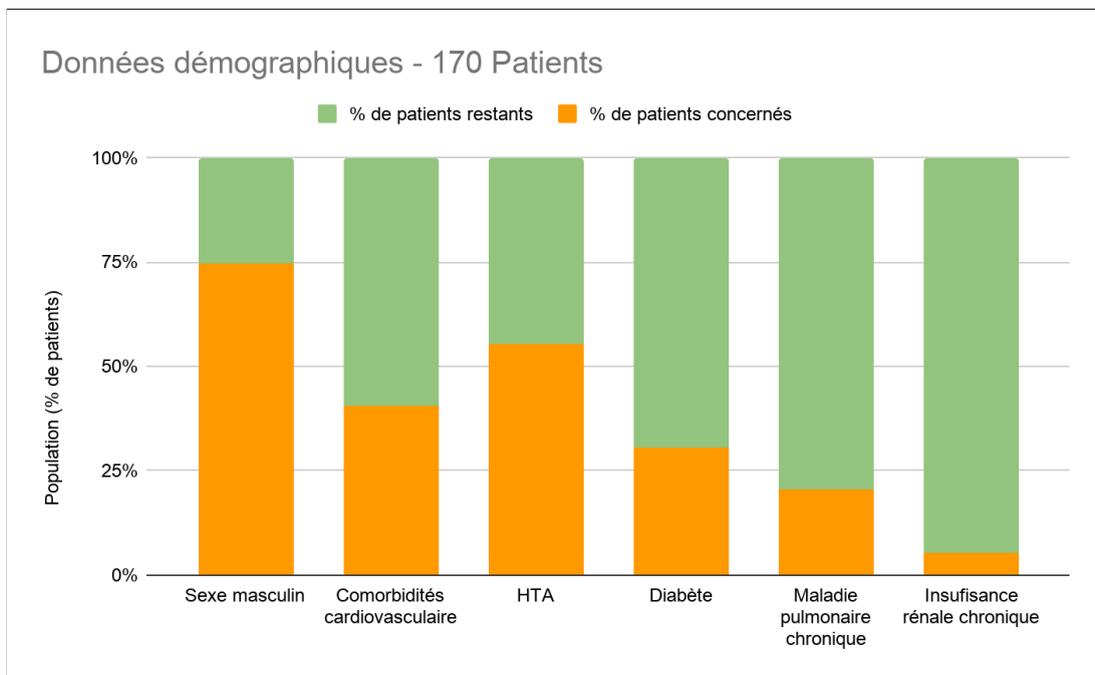


Figure n°8: Données descriptives concernant les caractéristiques démographiques (sexe, comorbidités cardiovasculaires et hypertension artérielle) de la population de l'étude.

Les caractéristiques cliniques de la population au premier jour de réanimation sont résumées dans le tableau 2. La fréquence respiratoire médiane à l'arrivée du patient en réanimation était de 27 cycles par minute (23-30). La fréquence cardiaque médiane était de 86 battements par minute (78-100). La pression artérielle systolique médiane à l'arrivée était de 131 mmHg (120-146). La pression artérielle moyenne (PAM) médiane était de 73 mmHg (66-80). La température médiane à l'admission était de 37,5 C° (37.0-38.4).

En ce qui concerne les modalités de support respiratoire au premier jour de réanimation, la ventilation non invasive était instaurée chez 52 patients soit 30.6 %. L'Oxygénothérapie Nasale à Haut Débit était utilisée chez 118 patients soit 69.4 %. Enfin on notait 40 patients, soit 23,5%, intubés et ventilés d'emblée à l'admission. Parmi ces 40 patients, le volume courant médian en ventilation contrôlé était de 6,7 ml par kg de poids idéal théorique (6.2-7.1 ml/kg). Le niveau de PEEP moyen (en ventilation non invasive ou invasive confondue) était de 10 ± 3 CmH₂O. Le rapport PaO₂/FiO₂ a été calculé chez tous les patients bénéficiant d'un support respiratoire par oxygénothérapie nasale à haut débit, par ventilation non invasive et ventilation invasive; le rapport PaO₂/FiO₂ médian était de 103 (86-138).

Les autres modalités thérapeutiques étaient également rapportées chez les 170 patients. Parmi eux, 132, soit 77,6% ont bénéficié d'une antibiothérapie dès le premier jour de réanimation; 26 patients soit 15,3% bénéficiaient d'un support hémodynamique par amines vasopressive avec des niveaux médian de noradrénaline à 0.13ug/Kg/Min (0.1-0.28). L'anticoagulation (quel que soit son type) était instaurée chez 167 patients d'emblée soit 98,2% d'entre eux. Pour ce qui est de la corticothérapie 166 patients soit 97,6% en ont bénéficié dès l'arrivée en réanimation. Enfin, aucun des 170 patients n'ont nécessité l'instauration d'une épuration extra rénale au premier jour de réanimation.

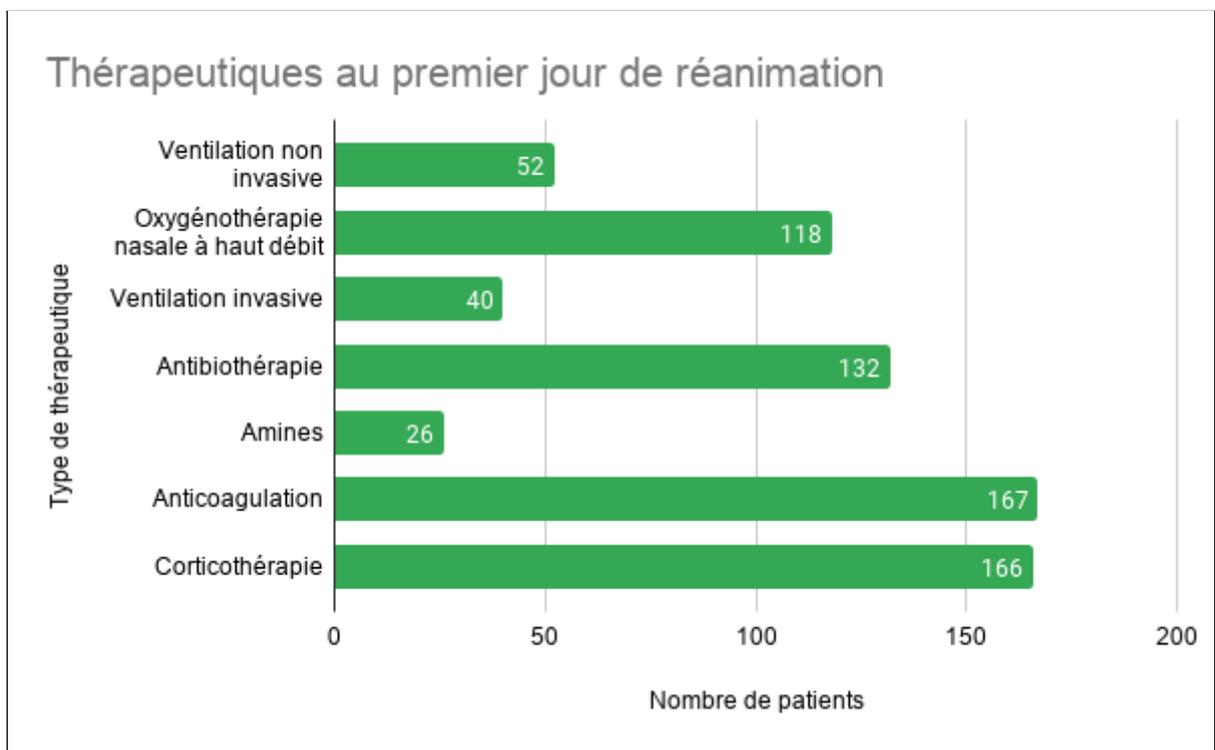


Figure n°9 : Résumé des principales thérapeutiques instaurées au premier jour de réanimation. En ordonnée, le nombre de patients pour un total de 170 patients.

Le score NEWS à l'admission était de 8.9 ± 3.0 points. Le degré médian d'atteinte COVID au scanner initial était de 50 % (40-70). Le score SOFA à l'entrée en réanimation a pu être évalué chez 169 des 170 patients, le SOFA médian était de 7 points (7-10).

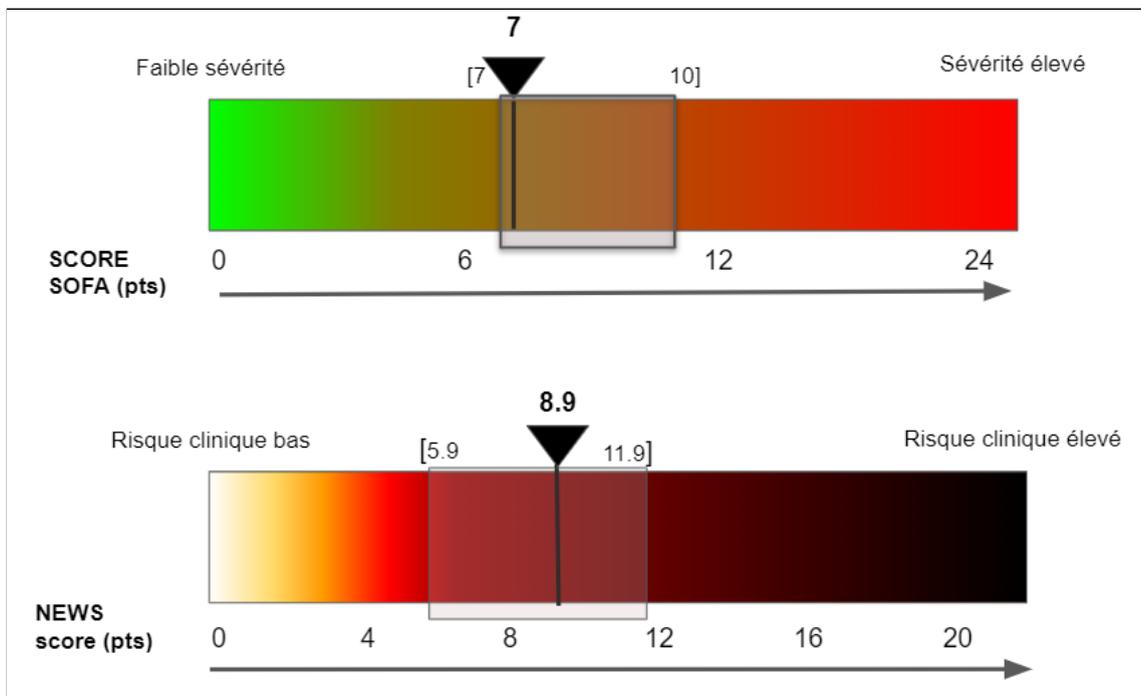


Figure n°10: Score SOFA médian et score de NEWS médian et leur écart type à l'admission des patients en réanimation.

Le degré médian d'atteinte COVID au scanner initial était de 50 %(40-70). Pour ce qui est de la défaillance rénale à l'entrée des patients en réanimation, 101 patients (59,4%) étaient classés KDIGO 0, 50 patients (29,4%) étaient KDIGO 2, enfin 19 patients soit 11,2% étaient classés KDIGO 3.

Les données concernant les variables biologiques collectées au premier jour de réanimation sont résumées dans le tableau 3. La MR-Proadrénomedulline a pu être dosée chez 166 des 170 patients, on notait une médiane à 0.94 nmol/mL (0.75-1.29). Le taux d'hémoglobine a pu être collecté chez 161 patients avec une moyenne de 12.9 ± 1.8 g/dL. Le taux de plaquettes évalué chez 168 patients était de 240 000 (193-315) éléments/mm³. Les leucocytes dosés chez 161 patients étaient de 8900 (11400-6170) éléments/mm³. Les Lymphocytes mesurés chez 113 patients étaient de 700 (400-1000) éléments/mm³. Le taux de CRP à l'arrivée en soins intensifs rapporté chez 151 patients sur 170 était de 118 (73-178) mg/L. Le Temps de Prothrombine médian mesuré chez 148 patients était de 89 %(81-97). Le taux de PH au gaz du sang collecté chez 158 patients était de 7.46 (7.44-7.49) avec un taux médian de bicarbonates sur ce même gaz du sang 26 (23-27) mmol/L ; ainsi qu'un taux de lactate médian à 1.2 (1.0-1.6) mmol/L. Le taux de créatinine sanguin noté chez 169 patients était de 7.8 (6.4-9.2) mg/L.

Les transaminases ont été dosées chez 123 patients avec des médianes respectivement à 53 UI/L (37-73) et 45 UI/L (31-64) pour le taux d'ASAT et le taux d'ALAT. La bilirubine médiane des 119 patients était de 8.5 umol/L (6.0-10.3). Le taux de Lactate déshydrogénase a été dosé chez 89 patients et était de 462 UI/L (383-559). Le taux sanguin de fibrinogène a pu être mesuré chez 123 patients à l'entrée en réanimation et fournissait une médiane de 7.0 g/L (5.8-7.6). La troponine mesurée chez 90 patients revenait à 0.09 ug/L (0.02-0.26). Enfin le taux médian de D-Dimères déterminé sur 105 patients était de 1020 ug/L [600-1930].

Données obtenues

Parmi les 170 patients, on notait 64 patients intubés et ventilés au troisième jour de réanimation. Les patients ne présentant pas de défaillance rénale au troisième jour de réanimation (score KDIGO inférieur ou égal à 1) étaient au nombre de 126 contre 34 pour les

patients avec défaillance rénale (score KDIGO supérieur ou égal à 2).

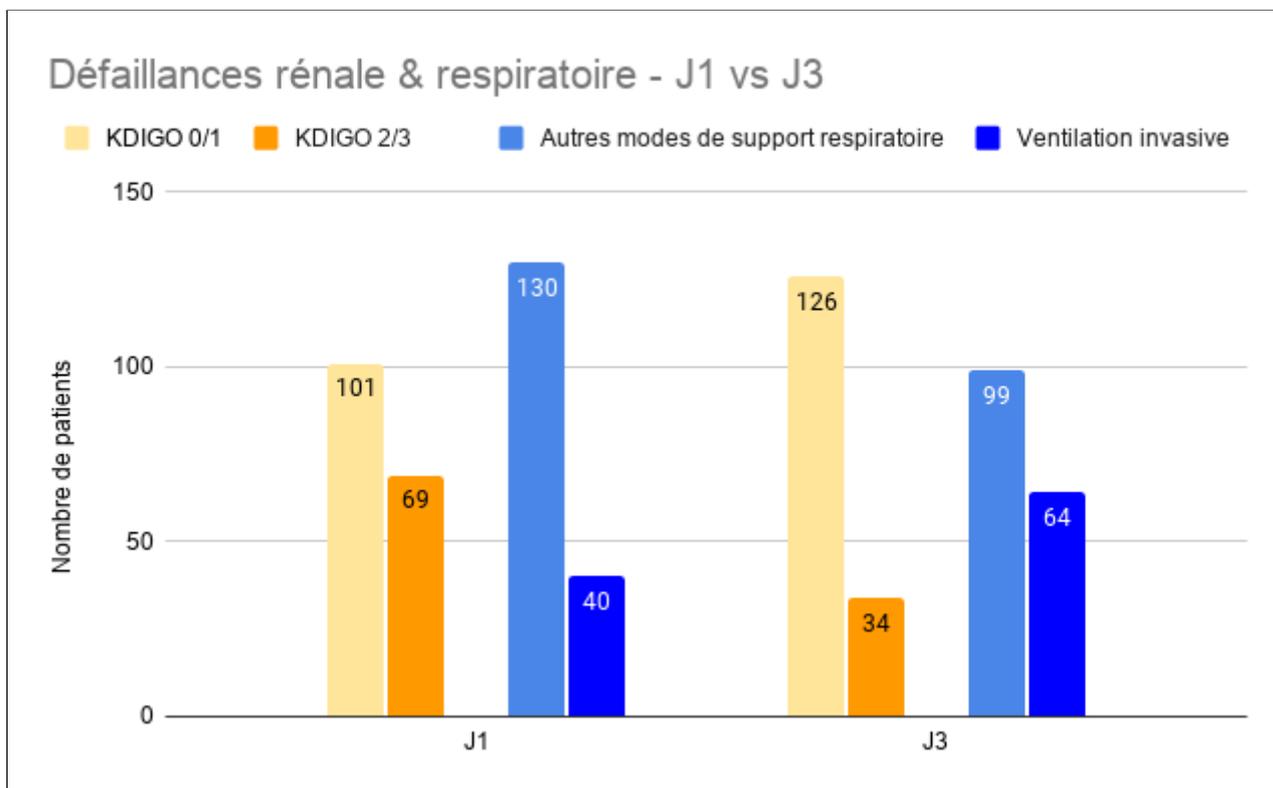


Figure n°11: Comparaison de la défaillance rénale et respiratoire entre le premier jour et le troisième jour de réanimation. La non-défaillance rénale étant définie par un score KDIGO de 0 ou 1 (en jaune clair) ; La défaillance rénale est définie par un score de KDIGO de 2 ou 3 (en orange). La défaillance respiratoire étant définie par la ventilation invasive (en bleu foncé) et la non défaillance respiratoire étant définis par les autres modes de support respiratoire (en bleu clair).

Les patients ne présentant pas de défaillance rénale au troisième jour de réanimation (score KDIGO inférieur ou égal à 1) étaient au nombre de 126 contre 34 pour les patients avec défaillance rénale (score KDIGO supérieur ou égal à 2).

En ce qui concerne la mortalité au 28eme jour de suivi on comptait 34 décès soit une mortalité de 20%.

Les 170 patients ont été divisés en 2 groupes. Le groupe n°1, qui était constitué des patients majorant leur score SOFA de au moins 1 point entre le premier et le troisième jour de réanimation, comptait 48 patients sur les 170 analysés. Le groupe n°2 se composait des patients ne s'aggravant pas ou diminuant leur score SOFA entre le premier et le troisième jour de réanimation, ce groupe comptait 122 patients sur les 170 analysés.

Principaux résultats

Analyse univariée

Sur le plan des données démographiques, nous avons observé certaines différences significatives en analyse univariée entre les 2 groupes, ces chiffres sont résumés dans le tableau n°1. Le sexe masculin était proportionnellement moins représenté dans le groupe n°1 "aggravation du score SOFA" avec 64,6% d'homme contre 78.7% d'homme dans le groupe n°2 "non aggravation du score SOFA" ($p=0.06$). L'âge médian était significativement plus élevé dans le groupe n°1 "aggravation du score SOFA" avec 67 ans (59-72) contre une médiane de 60 ans (52-70) dans le groupe n°2 "non aggravation du score SOFA" ($p=0.007$) .L'index de comorbidité de Charlson était également plus élevé dans le groupe n°1 "aggravation du score SOFA" avec une médiane à 1 point (0-3) contre 0 point (0-1) dans le groupe "non aggravation du score SOFA" ($p=0.02$) .La présence d'au moins une comorbidité cardiovasculaire était également significativement plus élevée dans le groupe n°1 "aggravation du score SOFA" avec 54,2% contre 35,2% dans le groupe n°2 "non aggravation du score SOFA" ($p=0.02$).

Tableau n°1: Résumé des caractéristiques démographiques de la population étudiée et comparaison entre les groupes.

	Population totale (n= 170)	Groupe 1 (n=48)	Groupe 2 (n=122)	P-value
Sexe masculin, n (%)	127 (74.7)	31 (64.6)	96 (78.7)	0.06
Âge, (années)	62 [54-71]	67 [59-72]	60 [52-70]	0.007
Indice de masse corporelle, (kg/m²)	29.4 [27.1-33.6]	30.3 [26.9-34.6]	29.4 [27.1-32.8]	0.45
Score de fragilité clinique	2 [1-3]	2 [2-3]	2 [1-3]	0.11
Index de comorbidités de Charlson	1 [0-2]	1 [0-3]	0 [0-1]	0.02
Comorbidités cardiovasculaires, n (%)	69 (40.6)	26 (54.2)	43 (35.2)	0.02
Hypertension artérielle, n (%)	94 (55.3)	31 (64.6)	63 (51.4)	0.13
Diabète, n (%)	52 (30.6)	14 (29.2)	38 (31.1)	0.69
Comorbidités pulmonaires, n (%)	35 (20.6)	11 (23)	24 (19.7)	0.28
Comorbidités rénales, n (%)	9 (5.3)	4 (8.3)	5 (4.1)	0.25

Le groupe n°1 correspond au groupe "aggravation du score SOFA au troisième jour de réanimation". Le groupe n°2 correspond au groupe "non aggravation du score SOFA au troisième jour de réanimation". P value significatif si inférieur à 0,1.

Sur le plan clinique, on observait également des différences significatives en analyse univariée (p value inférieur à 0,1) entre les 2 groupes, ces données sont explicités dans le tableau n°2. La fréquence respiratoire était en effet significativement supérieure dans le groupe n°1 "aggravation du score SOFA" avec une médiane à 30 cycles par minute (23-34) contre 25 cycles par minute (23-30) dans le groupe n°2 "non aggravation du score SOFA" (p=0.045).Le score de gravité NEWS à l'admission était significativement plus élevé à 10.1 ± 3.0 points dans le groupe n°1 "aggravation du score SOFA" contre un score à 8.4 ± 3.0 points dans le groupe n°2 "non aggravation du score SOFA"(p=0.001).Le rapport PaO₂/FiO₂ était significativement plus bas dans le groupe n°1 "aggravation du score SOFA" avec une médiane à 94 (86-120) contre 107 (85-140) dans le groupe n°2 "non aggravation du score SOFA"(p=0.06).Enfin,les patients du groupe n°1 "aggravation du score SOFA" étaient significativement plus défailants sur le plan rénal à l'admission en réanimation avec 20,8% de patients avec un score KDIGO à 3 contre 7,4% dans le groupe n°2 "non aggravation du score SOFA" (p=0.043).

Tableau n°2 : Résumé des caractéristiques cliniques de la population étudiée et comparaison entre les groupes.

	Population totale (n=170)	Groupe 1 (n=48) "Aggravation du score SOFA"	Groupe 2 (n=122) "Non aggravation du score SOFA"	P-value
Fréquence respiratoire (n=170)	27 [23-30]	30 [23-34]	25 [23-30]	0.045
Fréquence cardiaque (n=170)	86 [78-100]	90 [78-102]	85 [78-99]	0.47
PAS (n=170), (mmHg)	131 [120-146]	131 [116-142]	131 [123-147]	0.28
PAM (n=170), (mmHg)	73 [66-80]	72 [65-79]	74 [68-81]	0.35
Température à l'admission (n=170), (C°)	37.5 [37.0-38.4]	37.8 [37.0-38.6]	37.5 [36.9-38.2]	0.19
Score NEWS (n=170)	8.9 ± 3.0	10.1 ± 3.0	8.4 ± 3.0	0.001
Degré d'atteinte COVID au scanner initial (%)	50 [40-70]	50 [35-75]	50 [40-70]	0.95
Ventilation non invasive, n (%)	52 (30.6)	16 (33.3)	36 (29.5)	0.63
Oxygénothérapie nasale à haut débit, n (%)	118 (69.4)	32 (66.7)	86 (70.5)	0.63
Ventilation invasive, n (%)	40 (23.5)	12 (25)	28 (22.3)	0.78
PEEP (n=101), (CmH2O)	10 ± 3	10 ± 3	9 ± 3	0.42
PaO2/FiO2 (n=166)	103 [86-138]	94 [86-120]	107 [85-140]	0.06
Volume courant (n=38), (ml/Kg)	6.7 [6.2-7.1]	6.7 [6.3-7.1]	6.7 [6.2-7.1]	0.86
Antibiothérapie, n (%)	132 (77.6)	38 (79.2)	94 (77.0)	0.76
Amines, n (%)	26 (15.3)	6 (12.5)	20 (16.4)	0.53
Noradrénaline (ug/Kg/Min)	0.13 [0.1-0.28]	0.18 [0.11-1.00]	0.13 [0.08-0.28]	0.29
Epuration extra rénale	0	0	0	
Anticoagulation, n (%)	167 (98.2)	46 (95.8)	121 (99.2)	0.19
Corticothérapie, n (%)	166 (97.6)	46 (95.8)	120 (98.4)	0.32
Score SOFA (n=169)	7 [7-10]	7 [7-10]	7 [7-10]	0.72
Classification KDIGO, n (%)				0.043
KDIGO 0	101 (59.4)	25 (52.1)	76 (62.3)	
KDIGO 2	50 (29.4)	13 (27.1)	37 (30.3)	
KDIGO 3	19 (11.2)	10 (20.8)	9 (7.4)	

Le groupe n°1 correspond au groupe "aggravation du score SOFA au troisième jour de réanimation". Le groupe n°2 correspond au groupe "non aggravation du score SOFA au troisième jour de réanimation". P value significatif si inférieur à 0,1.

Sur le plan des données de la biologie sanguine à l'entrée en réanimation, nous avons observé certaines différences significatives en analyse univariée (p value inférieur à 0,1) entre les 2 groupes, ces chiffres sont résumés dans le tableau n°3. Le taux de Lymphocytes était significativement plus bas dans le groupe n°1 "aggravation du score SOFA" que dans le groupe n°2 "non aggravation du score SOFA" avec respectivement une médiane de 500 éléments/mm³ (307-760) et 758 éléments/mm³ (484-1070) (p= 0.002).

Enfin, les taux sanguins de MR-proAdrénomedulline étaient significativement plus élevés dans le groupe n°1 "aggravation du score SOFA" avec une médiane à 1.21 nmol/mL (0.83-1.85) que dans le groupe n°2 "non aggravation du score SOFA" avec 0.89 nmol/mL (0.71-1.12) avec un p< 0.001.

Tableau n°3: Résumé des caractéristiques biologiques de la population étudiée et comparaison entre les groupes.

	Population totale (n=170)	Groupe 1 (n=48) "Aggravation du score SOFA"	Groupe 2 (n=122) "Non aggravation du score SOFA"	P-value
MR-Proadrénomedulline (n=166), (nmol/mL)	0.94 [0.75-1.29]	1.21 [0.83-1.85]	0.89 [0.71-1.12]	< 0.001
Hémoglobine (n=161), (g/dL)	12.9 ± 1.8	12.5 ± 1.9	12.9 ± 1.6	0.11
Plaquettes (n=168), (éléments/mm ³)	240 [193-315]	231 [197-275]	245 [191-322]	0.24
Leucocytes (n=161), (éléments/mm ³)	8900 [11400-6170]	8800 [6140-10500]	9270 [6320-11515]	0.18
Lymphocytes (n=113), (éléments/mm ³)	700 [400-1000]	500 [307-760]	758 [484-1070]	0.002
CRP (n=151), (mg/L)	118 [73-178]	118 [88-233]	118 [65-166]	0.26
TP (n=148), (%)	89 [81-97]	88 [83-92]	89 [79-99]	0.70
PH (n=158)	7.46 [7.44-7.49]	7.45 [7.42-7.49]	7.47 [7.45-7.49]	0.21
Bicarbonates (n=154), (mmol/L)	26 [23-27]	25 [23-27]	26 [24-27]	0.35
Lactate (n=150), (mmol/L)	1.2 [1.0-1.6]	1.3 [1.0-1.9]	1.2 [1.0-1.5]	0.29
Créatinine (n=169), (mg/L)	7.8 [6.4-9.2]	8.0 [6.6-12.3]	7.6 [6.2-9.0]	0.20
ASAT (n=123), (UI/L)	53 [37-73]	57 [41-67]	51 [36-75]	0.91
ALAT (n=122), (UI/L)	45 [31-64]	41 [32-68]	48 [30-64]	0.73
Bilirubine (n=119), (umol/L)	8.5 [6.0-10.3]	8.0 [6.0-12.0]	8.5 [6.0-10.0]	0.50
LDH (n=89), (UI/L)	462 [383-559]	465 [420-630]	462 [369-556]	0.30
Fibrinogène (n=123), (g/L)	7.0 [5.8-7.6]	7.1 [6.0-7.9]	6.9 [5.8-7.6]	0.37
Troponine (n=90), (ug/L)	0.09 [0.02-0.26]	0.14 [0.04-0.28]	0.09 [0.02-0.20]	0.21
D-Dimères (n=105), (ug/L)	1020 [600-1930]	1200 [720-2310]	810 [560-1880]	0.19

Le groupe n°1 correspond au groupe "aggravation du score SOFA au troisième jour de réanimation". Le groupe n°2 correspond au groupe "non aggravation du score SOFA au troisième jour de réanimation". P value significatif si inférieur à 0,1.

Analyse multivariée

Une analyse en multivariée a été effectuée avec les 10 facteurs de confusions potentiels identifiés dans l'analyse univariée, ces variables étaient : le sexe, l'âge, l'index de comorbidités

de Charlson, la présence de comorbidités cardiovasculaires, la fréquence respiratoire, le score NEWS, le rapport PaO₂/FiO₂, la classification KDIGO, le taux de lymphocytes et enfin les taux de MR-proAdrénomedulline. La différence entre les 2 groupes était considérée comme significative si p value inférieur à 0,05.

Sur le plan des données démographiques, le sexe présentait une différence significative en analyse multivariée entre les 2 groupes avec un odds ratio protecteur pour le sexe masculin (OR= 0.27; IC95%(0.10-0.73);p= 0.010).

Sur le plan biologique, on constate des taux de lymphocytes significativement plus élevés dans le groupe n°2 “non-aggravation du score SOFA” avec un Odds ratio à 0.9 (IC95%(0.996-0.999) p=0.013).

Enfin, les taux de MR-pro Adrénomédulline étaient plus élevés dans le groupe “aggravation du score SOFA mais pas de manière significative (OR=1.94 IC95%(0.90-4.15) p=0.08).

Tableau n°4: Modèle de régression logistique multivariée pour les facteurs associés à l'aggravation du score SOFA entre le premier et le troisième jour de réanimation.

	Odds Ratio	IC à 95%	P value
Sexe masculin	0.271	0.100 a 0.732	0.010
Âge	0.995	0.946 a 1.048	0.876
Index de comorbidités de Charlson	0.886	0.597 a 1.314	0.549
Comorbidités cardiovasculaires	1.601	0.447 a 5.726	0.469
Fréquence respiratoire (à l'admission)	0.025	0.929 a 1.132	0.615
Score NEWS (à l'admission)	1.110	0.879 a 1.401	0.380
PaO₂/FiO₂ (à l'admission)	0.998	0.988 a 1.008	0.722
Classification KDIGO (à l'admission)	1.113	0.700 a 1.770	0.649
MR-Proadrénomedulline (à l'admission)	1.941	0.907 a 4.153	0.087
Lymphocytes (à l'admission)	0.998	0.996 a 0.999	0.013

Le modèle multivariable montre les variables restantes après sélection dans le modèle univarié (p < 0.1). P value significatif si inférieur à 0.05. IC signifie Intervalle de confiance à 95%.

Autres analyses

Une étude du coefficient de corrélation de Spearman a été réalisée entre la variable “évolution du score SOFA entre le premier et le troisième jour d’hospitalisation en réanimation” et la variable “évolution des taux de MR-proAdrénomedulline entre le premier et le troisième jour de réanimation”. Ces 2 variables ont une évolution peu similaire avec coefficient de corrélation de Spearman a 0.17 et un p significatif à 0.02.

Une analyse univariée des taux de MR-proADM à l'entrée en réanimation avec comme critère de jugement secondaire la mortalité à 28 jours a été effectuée. Le taux médian de MR-proAdrénomedulline était significativement plus élevé dans le groupe “décès” (1.11nmol/mL (0.93-1.51) contre 0.87nmol/mL (0.70-1.28) p=0.002).

Tableau n°5: Comparaison des valeurs de MR-proAdrénomedulline mesurées au premier jour de réanimation en fonction de la mortalité au 28eme Jour.

	Survivants (n=126)	Non-Survivants (n=34)	P-value
MR-proADM J1	0.87 [0.70-1.28]	1.11 [0.93-1.51]	0.002

P value significatif si inférieur à 0,1.

Également en analyse univariée, Le taux médian de MR-proAdrénomedulline était significativement plus élevé dans le groupe de patients “intubé-ventilé au troisième jour de réanimation” 1.13 nmol/mL (0.91-1.51) contre 0.85 nmol/mL (0.67-1.09) chez les patients non intubés p< 0.001.

Tableau n°6: Comparaison des valeurs de MR-proAdrénomedulline mesurées au premier jour de réanimation en fonction des modalités de support respiratoire au troisième jour de réanimation

	Ventilation invasive à J3 (n=64)	Ventilation non invasive à J3 (n=99)	P-value
MR-proADM a J1	1.13 [0.91-1.51]	0.85 [0.67-1.09]	< 0.001

P value significatif si inférieur à 0,1.

Discussion

Résultats clés

Cette étude observationnelle prospective multicentrique a démontré que la MR-proADM, mesurée dans les 24 heures après l'admission était significativement plus élevée chez les patients présentant une aggravation de leur score SOFA au troisième jour de réanimation.

Une mortalité plus élevée caractérisait les patients présentant un taux de MR-proADM plus élevé à l'admission.

Un taux plus élevé de MR-proAdrénomedulline à l'admission était également observé chez les patients en ventilation invasive au troisième jour de réanimation.

Ces résultats ne restent pas statistiquement significatifs en analyse multivariée (sur le sexe, l'âge, l'index de comorbidités de Charlson, la présence de comorbidités cardiovasculaires, la fréquence respiratoire, le score NEWS, le rapport PaO₂/FiO₂, la classification KDIGO et le taux de lymphocytes).

En analyse multivariée, seul le taux de lymphocytes reste significativement plus élevé dans le groupe n'aggravant pas leur score SOFA au troisième jour de réanimation (Odds ratio: OR à 0.9 (IC(0.996-0.999) p=0.013)) ainsi que le sexe masculin qui reste un facteur protecteur vis-à-vis de la dégradation du score SOFA au troisième jour de réanimation (OR= 0.27; IC (0.10-0.73);p= 0.010).

Enfin, la cinétique des taux de MR-proAdrénomedulline entre le premier et le troisième jour de réanimation n'était pas corrélée à l'évolution du score SOFA des patients entre le premier et le troisième jour de réanimation (p significatif à 0.02).

Interprétation

Cette étude n'établit pas, statistiquement que la MR-proADM pourrait être un biomarqueur pronostique de l'évolution clinique des patients atteint du COVID-19. Cette hypothèse était basée sur les propriétés physiologiques de l'Adrénomedulline (régulation de la perméabilité

vasculaire et de la barrière endothéliale) (45), et influence les médiateurs de l'inflammation et la microcirculation (46). La physiopathologie des formes graves de COVID-19, dans laquelle tous ces mécanismes sus-cités jouent certainement un rôle dans le développement des défaillances d'organes, appuie cette recherche.(16)

Limites

Axes d'amélioration statistique

Le nombre de sujets nécessaire n'a pas été totalement atteint ce qui entraîne possiblement un manque de puissance statistique.

Le calcul du nombre de sujets nécessaire est calculé a priori à partir du nombre hypothétique d'événements " défaillances viscérales ", pour cela nous sommes basés sur les données issues du premier pic épidémique de Mars 2020. Depuis cette période, plusieurs changements dans les stratégies thérapeutiques, notamment sur les stratégies de recours non systématique à la ventilation invasive, et la corticothérapie des patients COVID-19 graves, ont très probablement influé sur la diminution du nombre de défaillances viscérales, notamment sur la défaillance rénale. Le nombre de sujets nécessaire calculé au début de notre étude est donc possiblement sous-estimé à l'heure actuelle.

Il existe un nombre important de données manquantes malgré le caractère prospectif de notre étude, notamment pour les données sur la mortalité et certaines données biologiques comme le NT-proBNP, les CPK. Les données concernant la défaillance cardiaque (très peu d'échographies cardiaques rapportées) et la défaillance rénale sont incomplètes ,(clairance urinaire mesurée quasiment jamais rapportée, amenant à l'évaluation rénale sur le score KDIGO).

Ces données manquantes s'expliquent par la difficulté de mener une étude pendant une crise sanitaire- la majorité des patients a été incluse pendant les pics épidémiques de Novembre 2020 et Février 2021.

Une autre part de ces données manquantes est liée à la précocité de l'analyse, en effet,

l'analyse a eu lieu moins d'un mois après les dernières inclusions, ce qui explique les 13 patients non analysés puisque encore hospitalisés et les données encore manquantes sur la mortalité au 28eme jour.

Ces 13 patients seront évidemment analysés et inclus dans l'étude dans les semaines à venir.

Facteurs confondants non-étudiés

L'impact des différentes thérapeutiques sur le taux de MR-proADM n'a pas été étudié, notamment l'instauration de la corticothérapie avant le dosage au premier jour de réanimation.

Un autre facteur non étudié est l'impact des différents variants du COVID-19 sur l'évolution des patients en termes de gravité. Nous ne pouvons pas l'étudier puisque nous n'avons pas le détails des variants présents dans notre étude et nous manquons également de références à ce sujet.

Choix du critère de défaillance viscérale

.Nous avons pu constater dans cette étude que la défaillance rénale avait tendance à s'améliorer entre le premier et le troisième jour de réanimation (figure n°11),le choix du troisième jour pour évaluer la défaillance rénale est donc peut être trop précoce, ce qui expliquerait un défaut statistique, par manque "d'événements" au troisième jour.

Autres marqueurs pronostics évalués dans la COVID-19

Récemment le score NEWS à l'admission a été identifié comme prédictif de mortalité de la COVID-19 (48)

Plusieurs biomarqueurs de gravité comme les D-dimères, les Transaminases, la Troponine ou la NT-ProBNP ont été également identifiés . (49) (50) (51) Ces marqueurs restent très peu spécifiques et augmentent à des stades déjà avancés de la maladie .(52)

Plusieurs méta-analyses chinoises identifient certains biomarqueurs comme associés à une augmentation de la mortalité (49) (53) notamment pour l'association hyperleucocytose et

lymphopénie, l'anémie, l'augmentation des CPK et des LDH. Une étude de cohorte prospective New-yorkaise portant sur plus de 5000 patients identifie également la CRP et les D-dimères comme facteurs de risque de COVID grave. (52)

Enfin, une revue systématique et méta-analyse à partir de deux bases de données (Pubmed et Embase) dans toutes les langues identifie les marqueurs cardiaques (Troponine, NT-proBNP et CPK) comme associés au COVID grave. (5)

Le fait que certains biomarqueurs comme la CRP et les D-dimères soient identifiés comme facteurs de gravité dans la COVID-19 par des études portant sur de très grandes populations et qu'ils ne le soient pas de façon significative dans notre étude renforce l'hypothèse du manque de puissance statistique.

Résultats d'études sur proADM et COVID-19

A notre connaissance, 6 autres études concernant l'association entre la MR-proADM et la mortalité ou l'évolution vers une forme grave chez les patients atteints du COVID-19 ont été publiées.

Une étude publiée en Novembre 2020, prospective monocentrique incluant 69 patients atteints du COVID-19 en réanimation à Rome, étudiait l'association entre des taux élevés de MR-proADM à l'admission, le développement d'un ARDS et la mortalité à 30 jours. La courbe de survie à 30 jours était significativement diminuée pour des valeurs de MR Pro ADM supérieur à 2 nmol/L. (54)

Une étude de cohorte prospective monocentrique menée au CHU de Turin (Italie du Nord) publiée en Février 2021 a testé l'efficacité de la MR-proADM par rapport à la protéine C-réactive (CRP), la procalcitonine (PCT), les D-dimères et la lactate déshydrogénase (LDH) dosés à l'admission pour prédire la mortalité chez 57 patients atteints de COVID-19 en soins intensifs. La MR-proADM était significativement plus élevée chez les patients décédés (2,65 + 2,33 vs 1,18 + 0,47, $p = 0,0001$). Le modèle de régression logistique ajusté sur l'âge, le sexe, les maladies cardiovasculaires, le diabète et les valeurs de la PCT a confirmé un Odds Ratio à 10,3 (IC à

95%: 1,9–53,6) pour un seuil de MR-proADM fixé à 1,8 nmol/L. La MR-proADM avait également la meilleure capacité prédictive (ASC = 0,85 [IC à 95%: 0,78-0,90]).(55)

Une étude prospective observationnelle monocentrique Suisse publiée en Janvier 2021 étudiait l'association entre les niveaux de MR-proADM et la mortalité. L'étude a inclus 89 patients atteints du COVID-19, 19% (n = 17) sont décédés. Les niveaux médians de MR-proADM à l'admission étaient augmentés de 1,5 chez les non-survivants par rapport aux survivants et ont montré une bonne discrimination (ASC 0,78). Un seuil de MR-proADM fixé à 0,93 nmol/L a montré la meilleure précision pronostique pour la mortalité avec une sensibilité de 93%, une spécificité de 60% et une valeur prédictive négative de 97%. (56)

Dans une autre étude observationnelle prospective publiée en Février 2021, 99 patients COVID-19 hospitalisés au centre Hospitalier de Santa Lucia (Espagne) ont été inclus. Vingt-cinq (25,3%) cas ont évolué vers une forme grave (définie par l'admission en unité de soins intensifs et/ou le besoin de ventilation mécanique et/ou la mortalité à 28 jours). Comparé aux biomarqueurs utilisés en routine (CRP,LDH,D dimère,PCT,IL-6,Ferritine), la MR-proADM a montré l'ASC la plus élevée pour prédire: la mortalité à 28 jours (0,905; [IC] 95%: 0,829-0,955; P <0,001) et la progression vers une forme grave (0,829; [IC] 95%: 0,740-0,897; p < 0,001). Des taux plasmatiques de MR-proADM supérieurs à 1,01 nmol/L ont montré l'association indépendante la plus forte avec la mortalité à 28 jours (hazard ratio [HR]: 10,470, IC à 95%: 2,066–53,049; p <0,005) et avec l'évolution vers une forme grave (HR: 6,803, IC à 95%: 1,458–31,750; p = 0,015)(57)

De plus, les résultats d'une étude rétrospective publiée en Mars 2021 incluant 111 patients COVID-19 hospitalisés au CHU d'Udine (Italie du Nord) ont montré une association entre les taux de MR-proADM et la sévérité du COVID-19. Des taux élevés de MR-proADM étaient significativement associés au critère de jugement composite : décès ou d'intubation oro-trachéale (OR 4,284 [IC à 95% 1,893–11,413]). L'analyse AUROC a montré une bonne performance discriminante de MR-proADM (AUROC: 0.849 [95% CI 0.771-0.730]; p <0.0001). De plus, la valeur optimale de MR-proADM, associée à ce critère de jugement composite était

de 0,895 nmol/l (sensibilité 0,857 [95% CI 0,728-0,987]; spécificité de 0,687 [95% CI 0,587-0,787]) (58).

Enfin, une étude prospective monocentrique allemande publiée en Mars 2021 incluant 64 patients étudiait l'association entre des taux élevés de MR-proADM à l'admission en réanimation de ces patients atteints du COVID-19 et la défaillance rénale terminale (le critère de jugement principal était le recours à la dialyse). La MR-proADM était significativement plus élevée chez les patients nécessitant une dialyse (2,491 vs 1,230 nmol/l; $p = 0,002$). Sur la base de l'analyse de la courbe ROC, une concentration de MR-proADM de 1,26 nmol/l a été choisie comme valeur discriminante pour prédire le recours à la dialyse avec une ASC de 0,685 (IC à 95%: 0,543 - 0,828; $p = 0,019$). Cela correspond à une sensibilité de 82% et une spécificité de 53%. (59)

Toutes ces études, bien que portant sur de faibles effectifs avec des intervalles de confiance plutôt large, nous montrent une concordance de résultats en ce qui concerne la bonne capacité discriminante de la MR proADM pour prédire l'évolution défavorable des patients atteints du COVID-19. Elles comportent pour la majorité l'utilisation de seuils de valeurs de proADM, que nous n'avons pas utilisés jusqu'alors.

Cependant, notre étude étant multicentrique, on peut aussi envisager une plus grande hétérogénéité de la population, puisqu'il n'y a pas de référentiel commun d'admission entre les différents centres. Cette raison pourrait participer à l'explication de la discordance de nos résultats avec ces dernières études.

Validité externe

Notre étude a été réalisée sur plusieurs centres de réanimation et de surveillance continue français situés tous dans les Hauts-de-France. Nous avons inclus une population dont les caractéristiques cliniques sont comparables aux populations des récentes études Italiennes, Espagnole et Allemande : un âge médian de 62 ans, avec une forte prépondérance du sexe masculin (74.7%). Les maladies cardiovasculaires représentaient la comorbidité la plus

importante, avec un impact statistiquement significatif sur les résultats. Ces résultats sont rattachés à une étude à grande échelle rapportant les maladies cardiovasculaires comme facteur de risque majeur de mortalité des patients COVID-19 (60).

Néanmoins notre population diffère des autres études sur certains points, concernant la mortalité, nos données sont de 20 % au 28^{ème} jour. Une méta analyse récente sur 24 études observationnelles portant des patients COVID-19 en réanimation rapportait une mortalité de 41,6% (34,0 à 49,7%) (61). Cette différence pourrait s'expliquer d'une part par l'inclusion des patients hospitalisés en unité de surveillance continue, et non uniquement de réanimation au sens strict. D'autre part, les patients faisant l'objet de limitations thérapeutiques concernant la ventilation invasive ont été exclus de notre étude, ce qui a probablement contribué à diminuer le taux de mortalité. Enfin, notre faible taux de mortalité peut s'expliquer par les données manquantes sur la mortalité précédemment expliquée.

Conclusion

Trouver un biomarqueur capable d'identifier précocement les patients qui vont évoluer défavorablement peut apparaître comme une priorité dans le contexte de la pandémie induite par la COVID-19, menant tous les systèmes de santé à la gestion de la pénurie des ressources, notamment en soins critiques. L'évaluation des patients reste cependant multimodale, et implique de multiples paramètres.

Nos résultats ne nous permettent pas de placer la MR-proADM comme marqueur prédictif de défaillance viscérale et de mortalité dans la COVID-19. Néanmoins les résultats en analyse univariée, les données des autres études réalisées, notre population légèrement différente de ces dernières et les tendances statistiques maintiennent l'intérêt pour ce biomarqueur dans cette pathologie.

Annexes

Annexe n°1

Figure 1. Échelle de la fragilité clinique

Échelle de la fragilité clinique*



1 Très en forme – Des personnes robustes, actives et motivées. Ces personnes font habituellement de l'activité physique régulière. Elles comptent parmi les personnes les plus en forme pour leur âge.



2 En forme – Ces personnes n'ont pas de symptômes actifs de maladie, mais sont moins en forme que celles de la catégorie 1. Elles font souvent de l'activité physique ou sont très actives occasionnellement, p. ex. selon la saison.



3 Se débrouillent bien – Des personnes dont les problèmes médicaux sont bien contrôlés mais qui ne sont pas régulièrement actives au-delà d'une promenade de routine.



4 Vulnérables – Elles ne dépendent pas d'autrui pour de l'aide au quotidien, mais leurs symptômes limitent leurs activités. Elles se plaignent souvent d'être au ralenti ou fatiguées durant la journée.



5 Légèrement fragiles – Ces personnes manifestent un ralentissement plus évident et ont besoin d'aide dans les AIVQ plus complexes (finances, transport, gros travaux ménagers, médicaments). Habituellement, une fragilité légère empêche progressivement de faire des courses ou de sortir seules, de préparer les repas et de faire le ménage.



6 Modérément fragiles – Ces personnes ont besoin d'aide dans toutes les activités extérieures et pour tenir maison. À l'intérieur, elles ont souvent des problèmes avec les escaliers, ont besoin d'aide pour le bain et peuvent avoir besoin d'une assistance minimale (encouragement, présence) pour s'habiller.



7 Sévèrement fragiles – Dépendance complète pour les soins personnels, que ce soit pour des causes physiques ou cognitives. Malgré tout, elles semblent stables et leur risque de mourir ne semble pas très élevé (dans les 6 prochains mois environ).



8 Très sévèrement fragiles – Dépendance complète, à l'approche de la fin de vie. Habituellement, elles ne se remettraient pas même d'une maladie bénigne.



9 En phase terminale – À l'approche de la fin de vie. Cette catégorie s'applique aux personnes dont l'espérance de vie est < 6 mois, qui ne sont pas autrement d'une fragilité évidente.

Scores de la fragilité chez les personnes souffrant de démence

Le degré de fragilité correspond au degré de démence. Les symptômes courants de la démence légère sont l'oubli des détails d'un événement récent, sans avoir oublié l'événement lui-même, la répétition de la même question ou histoire, et le retranchement social.

Dans la démence modérée, la mémoire à court terme est très altérée, même si les personnes se rappellent apparemment bien d'événements de leur passé. Elles peuvent s'occuper de leurs soins personnels sans y être incitées.

Dans la démence sévère, elles ne peuvent pas s'occuper de leurs soins personnels sans aide.

* Étude canadienne sur la santé et le vieillissement, révisée en 2008
6. K. Rockwood et coll. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ 2005; 173: 489-495.

AIVQ - activité instrumentale de la vie quotidienne
Reproduit avec la permission de Rockwood⁶.

© 2007-2009. Version 1.2. Tous droits réservés.
Geriatric Medicine Research, Dalhousie University,
Halifax, Canada. Autorisation de reproduire à des fins
de recherche et d'éducation exclusivement.

INDEX DE COMORBIDITE CHARLSON

Items	Pondération	Score
Infarctus du myocarde	1 point	
Insuffisance cardiaque congestive	1 point	
Maladies vasculaires périphériques	1 point	
Maladies cérébro-vasculaires (sauf hémiplégie)	1 point	
Démence	1 point	
Maladies pulmonaires chroniques	1 point	
Maladies du tissu conjonctif	1 point	
Ulcères oeso-gastro-duodénaux	1 point	
Diabète sans complication	1 point	
Maladies hépatiques légères	1 point	
Hémiplégie	2 points	
Maladies rénales modérées ou sévères	2 points	
Diabète avec atteinte d'organe cible	2 points	
Cancer	2 points	
Leucémie	2 points	
Lymphome	2 points	
Myélome Multiple	2 points	
Maladie hépatique modérée ou sévère	3 points	
Tumeur métastasée	6 points	
SIDA	6 points	

From : Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83

Chart 1: The NEWS scoring system

Physiological parameter	Score						
	3	2	1	0	1	2	3
Respiration rate (per minute)	≤8		9–11	12–20		21–24	≥25
SpO ₂ Scale 1 (%)	≤91	92–93	94–95	≥96			
SpO ₂ Scale 2 (%)	≤83	84–85	86–87	88–92 ≥93 on air	93–94 on oxygen	95–96 on oxygen	≥97 on oxygen
Air or oxygen?		Oxygen		Air			
Systolic blood pressure (mmHg)	≤90	91–100	101–110	111–219			≥220
Pulse (per minute)	≤40		41–50	51–90	91–110	111–130	≥131
Consciousness				Alert			CVPU
Temperature (°C)	≤35.0		35.1–36.0	36.1–38.0	38.1–39.0	≥39.1	

Classification KDIGO

Stade	Créatinine	Diurèse
1	1.5-1.9 x la <u>baseline</u> ou Augmentation $\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ pour 6-12h
2	2.0-2.9 x la <u>baseline</u>	$< 0.5 \text{ ml/kg/h}$ pour $\geq 12\text{h}$
3	3.0 x la <u>baseline</u> ou Augmentation $\geq 353.6 \mu\text{mol/l}$ ou Début de l'épuration extra-rénale ou Chez patient < 18 ans, diminution du DFGe $< 35 \text{ ml/min/1.73 m}^2$	$< 0.3 \text{ ml/kg/h}$ pour $\geq 24\text{h}$ ou Anurie pour $\geq 12\text{h}$

Annexe n°5

Score SOFA

SOFA		0	1	2	3	4
Cardio -vasc	PAM (mmHg) Traitement (µg/kg/min)	≥ 70 ∅	< 70 ∅	Dopa ≤ 5 Dobu	Dopa > 5 Adré ≤ 0,1 NA ≤ 0,1	Dopa > 15 Adré > 0,1 NA > 0,1
Respi	PaO ₂ /FiO ₂ VM	> 400 ∅	301- 400 ∅	201- 300 ∅	101- 200 +	≤ 100 +
Neuro	GCS	15	13 -14	10 -12	6 - 9	< 6
Reins	Créatininémie (µmol/L) Diurèse (ml/j)	< 110 > 500	110 -170 > 500	171 – 299 > 500	300- 440 <i>ou</i> < 500	> 440 <i>ou</i> < 200
Foie	Bilirubine (mmol/L)	< 20	20-32	33-101	102 - 204	> 204
Coag	Plaquettes (10 ³ /mm ³)	> 150	101-150	51-100	21-50	≤ 20

Références bibliographiques

1. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A. Liver injury is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: A systematic review and meta-analysis of retrospective studies. *Hepato Res.* 2020;50(8):924-35.
2. Romero-Sánchez CM, Díaz-Maroto I, Fernández-Díaz E, Sánchez-Larsen Á, Layos-Romero A, García-García J, et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 25 août 2020;95(8):e1060-70.
3. Hong D et al. Kidney manifestations of mild, moderate and severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort study |. *Clin Kidney J Oxf Acad* [Internet]. mai 2020 [cité 4 déc 2020]; Disponible sur: <https://academic.oup.com/ckj/article/13/3/340/5835359>
4. Arentz M. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA.* 28 avr 2020;323(16):1612.
5. Li J-W, Han T-W, Woodward M, Anderson CS, Zhou H, Chen Y-D, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: A Systematic review and Meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis.* 1 juill 2020;63(4):518-24.
6. Yang X. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* mai 2020;8(5):475-81.
7. Anesi GL, Liu VX, Gabler NB, Delgado MK, Kohn R, Weissman GE, et al. Associations of Intensive Care Unit Capacity Strain with Disposition and Outcomes of Patients with Sepsis Presenting to the Emergency Department. *Ann Am Thorac Soc.* nov 2018;15(11):1328-35.
8. Lefrancq N. Evolution of outcomes for patients hospitalised during the first 9 months of the SARS-CoV-2 pandemic in France: A retrospective national surveillance data analysis. 2021;9.
9. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* août 2020;8(8):765-74.
10. Michael Darmon, Lila Bouadma, Elise Morawiec, Eric Maury, Jean-Michel Constantin, Philippe Montravers, et al. Recommandations d'experts portant sur la prise en charge en réanimation des patients en période d'épidémie à SARS-CoV2. 10/03/2020 [Internet]. [cité 16 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.sfm.u.org/upload/consensus/RFE-COVID19-20203010.pdf>
11. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 16 juin 2020;75(23):2950-73.
12. Ning T et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* [Internet]. 30 mars 2020 [cité 7 janv 2021]; Disponible sur: <https://www.dropbox.com/s/oknwbxc956v6bx6/jth.14817.pdf?dl=0>
13. Maatman TK et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* [Internet]. 30 mai 2020 [cité 7 janv 2021]; Disponible sur: <https://bibliovid.org/routine-venous-thromboembolism-prophylaxis-may-be-inadequate-in-the-hypercoagula-641>
14. Horby P, Lim WS, Emberson J, Mafham M, Bell J, Linsell L, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS);* 2020 juin [cité 16 déc 2020]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.22.20137273>
15. Covid-19-vascular-endothelium-and-organ-dysfunction.pdf. *Crit Care.* 25 juin 2020;
16. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet.* mai 2020;395(10234):1417-8.
17. Huang Z et al. Inhibitors of the renin-angiotensin system: The potential role in the pathogenesis of COVID-19. *Cardiol J* [Internet]. avr 2020 [cité 4 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.dropbox.com/s/u28uxiu6qwnjy2a/68220-207254-2-PB.pdf?dl=0>
18. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 16 juin 2020;24(1):353.
19. Wichmann D et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study: *Annals of Internal Medicine: Vol 173, No 4. Ann Intern Med Vol 173 No 4* [Internet]. 18 août 2020 [cité 3 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-2003>
20. Lax SF, Skok K, Zechner P. Pulmonary Arterial Thrombosis in COVID-19 With Fatal Outcome. *Ann Intern Med.* 14 mai 2020;173(5):350-61.
21. Li H, Liu L, Zhang D. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *The Lancet.* mai 2020;395(10235):1517-20.
22. 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.
23. Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, Kitamura K, Eto T, Kangawa K, et al. Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest.* nov 1994;94(5):2158-61.
24. Kitamura K, Sakata J, Kangawa K, Kojima M, Matsuo H, Eto T. Cloning and Characterization of cDNA Encoding a Precursor for Human Adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 30 juill 1993;194(2):720-5.
25. J H, B L, Jk C, S S, A H, H L. Pulmonary vasodilation to adrenomedullin: a novel peptide in humans. *Am J Physiol.* 1 juin 1995;268(6 Pt 2):H2211-5.
26. Sugo S, Minamino N, Kangawa K, Miyamoto K, Kitamura K, Sakata J, et al. Endothelial cells actively synthesize and secrete adrenomedullin. *Biochem Biophys Res Commun.* 30 juin 1994;201(3):1160-6.

27. Geven C, Bergmann A, Kox M, Pickkers P. Vascular Effects of Adrenomedullin and the Anti-Adrenomedullin Antibody Adrecizumab in Sepsis. *Shock* Augusta Ga. 2018;50(2):132-40.
28. Vigué B, Leblanc P-E, Moati F, Pussard E, Foufa H, Rodrigues A, et al. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), a marker of positive fluid balance in critically ill patients: results of the ENVOL study. *Crit Care*. 9 nov 2016;20(1):363.
29. Zudaire E, Portal-Núñez S, Cuttitta F. The central role of adrenomedullin in host defense. *J Leukoc Biol*. 2006;80(2):237-44.
30. Struck J, Tao C, Morgenthaler NG, Bergmann A. Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients. *Peptides*. août 2004;25(8):1369-72.
31. Bustamante A, García-Berrocso T, Penalba A, Giralt D, Simats A, Muchada M, et al. Sepsis biomarkers reprofiling to predict stroke-associated infections. *J Neuroimmunol*. 15 2017;312:19-23.
32. Courtais C, Kuster N, Dupuy A-M, Folschveiller M, Jreige R, Bargnoux A-S, et al. Proadrenomedullin, a useful tool for risk stratification in high Pneumonia Severity Index score community acquired pneumonia. *Am J Emerg Med*. janv 2013;31(1):215-21.
33. Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Stolz D, Müller C, Bingisser R, Harbarth S, et al. Pro-adrenomedullin to predict severity and outcome in community-acquired pneumonia [ISRCTN04176397]. *Crit Care Lond Engl*. 2006;10(3):R96.
34. Gille J, Ostermann H, Dragu A, Sablotzki A. MR-proADM: A New Biomarker for Early Diagnosis of Sepsis in Burned Patients. *J Burn Care Res Off Publ Am Burn Assoc*. oct 2017;38(5):290-8.
35. Horio T, Nishikimi T, Yoshihara F, Nagaya N, Matsuo H, Takishita S, et al. Production and Secretion of Adrenomedullin in Cultured Rat Cardiac Myocytes and Nonmyocytes: Stimulation by Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α **This work was supported in part by Special Coordination Funds for Promoting Science and Technology (Encouragement System of COE) from the Science and Technology Agency of Japan, the Ministry of Health and Welfare, and the Human Science Foundation of Japan. *Endocrinology*. 1 nov 1998;139(11):4576-80.
36. Müller-Redetzky HC, Will D, Hellwig K, Kummer W, Tschernig T, Pfeil U, et al. Mechanical ventilation drives pneumococcal pneumonia into lung injury and sepsis in mice: protection by adrenomedullin. *Crit Care Lond Engl*. 14 avr 2014;18(2):R73.
37. Lundberg OHM, Lengquist M, Spångfors M, Annborn M, Bergmann D, Schulte J, et al. Circulating bioactive adrenomedullin as a marker of sepsis, septic shock and critical illness. *Crit Care*. 4 nov 2020;24(1):636.
38. Saeed K. The early identification of disease progression in patients with suspected infection presenting to the emergency department: a multi-centre derivation and validation study. *Crit Care*. 2019;
39. the SepNet Critical Care Trials Group, Elke G, Bloos F, Wilson DC, Brunkhorst FM, Briegel J, et al. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis - a secondary analysis of a large randomised controlled trial. *Crit Care*. déc 2018;22(1):79.
40. Baldirà J, Ruiz-Rodríguez JC, Wilson DC, Ruiz-Sanmartin A, Cortes A, Chiscano L, et al. Biomarkers and clinical scores to aid the identification of disease severity and intensive care requirement following activation of an in-hospital sepsis code. *Ann Intensive Care*. déc 2020;10(1):7.
41. the SepNet Critical Care Trials Group, Elke G, Bloos F, Wilson DC, Meybohm P. Identification of developing multiple organ failure in sepsis patients with low or moderate SOFA scores. *Crit Care*. déc 2018;22(1):147.
42. Hu H, Yao N, Qiu Y. Comparing Rapid Scoring Systems in Mortality Prediction of Critically Ill Patients With Novel Coronavirus Disease. *Acad Emerg Med*. 2020;27(6):461-8.
43. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of Midregional Proadrenomedullin in Plasma with an Immunoluminometric Assay. *Clin Chem*. 1 oct 2005;51(10):1823-9.
44. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the Rule of Ten Events per Variable in Logistic and Cox Regression. *Am J Epidemiol*. 12 janv 2007;165(6):710-8.
45. Temmesfeld-Wollbrück B, Brell B, Dávid I, Dorenberg M, Adolphs J, Schmeck B, et al. Adrenomedullin reduces vascular hyperpermeability and improves survival in rat septic shock. *Intensive Care Med*. 1 avr 2007;33(4):703-10.
46. Temmesfeld-Wollbrück B, Hocke AC, Suttorp N, Hippenstiel S. Adrenomedullin and endothelial barrier function. *Thromb Haemost*. 2007;98(11):944-51.
47. Zou X et al. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Score as a Predictor of Hospital Mortality in Patients of Coronavirus Disease 2019. *Crit Care Med* [Internet]. [cité 1 déc 2020]; Disponible sur: https://www.dropbox.com/s/x0fr0ekz6u6rzh2/Acute_Physiology_and_Chronic_Health_Evaluation_II.95659.pdf?dl=0
48. Su Y, Ju M, Xie R, Yu S, Zheng J, Ma G, et al. Prognostic Accuracy of Early Warning Scores for Clinical Deterioration in Patients With COVID-19. *Front Med* [Internet]. 2021 [cité 4 mai 2021];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.624255/full>
49. Zheng Z, Peng F, Xu B. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. août 2020;81(2):e16-25.
50. Cummings MJ. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 19 mai 2020;395:8.
51. Lei F, Liu Y-M. Longitudinal Association Between Markers of Liver Injury and Mortality in COVID-19 in China. *Hepatology*. 2020;72(2):389-98.
52. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 22 mai 2020;m1966.
53. Henry BM et al. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* [Internet]. 23 mars 2020 [cité 1 déc 2020]; Disponible sur: <https://www.dropbox.com/s/bycpnvjasq0ydv9/article-10.1515-cclm-2020-0369.pdf?dl=0>
54. Spoto S, Agrò FE, Sambuco F, Travaglino F, Valeriani E, Fogolari M, et al. High value of mid-regional proadrenomedullin in COVID-19: A marker of widespread endothelial damage, disease severity, and mortality. *J Med*

- Viol [Internet]. [cité 29 mars 2021];n/a(n/a). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.26676>
55. Montrucchio G, Sales G, Rumbolo F, Palmesino F, Fanelli V, Urbino R, et al. Effectiveness of mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) as prognostic marker in COVID-19 critically ill patients: An observational prospective study. *PLOS ONE*. 8 févr 2021;16(2):e0246771.
 56. Gregoriano C, Koch D, Kutz A, Haubitz S, Conen A, Bernasconi L, et al. The vasoactive peptide MR-pro-adrenomedullin in COVID-19 patients: an observational study. *Clin Chem Lab Med CCLM* [Internet]. 8 janv 2021 [cité 30 mars 2021]; Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2020-1295/html>
 57. Guadiana-Romualdo LG de, Nieves MDC, Mulero MDR, Alises IC, Olivo MH, Fernández WT, et al. MR-proADM as marker of endotheliitis predicts COVID-19 severity. *Eur J Clin Invest*. n/a(n/a):e13511.
 58. Sozio E, Tascini C, Fabris M, D'Aurizio F, De Carlo C, Graziano E, et al. MR-proADM as prognostic factor of outcome in COVID-19 patients. *Sci Rep*. 4 mars 2021;11(1):5121.
 59. Roedl K, Jarczak D, Fischer M, Haddad M, Boenisch O, de Heer G, et al. MR-proAdrenomedullin as predictor of renal replacement therapy in a cohort of critically ill patients with COVID-19. *Biomarkers*. 23 mars 2021;1-20.
 60. Deng G, Yin M, Chen X, Zeng F. Clinical determinants for fatality of 44,672 patients with COVID-19. *Crit Care*. 28 avr 2020;24(1):179.
 61. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2020;75(10):1340-9.

AUTEUR : Nom : LHOPE

Prénom :Sixtine

Date de soutenance : 28 MAI 2021

Titre de la thèse :

PAMOCOS

« Evaluation de la survenue des défaillances multiviscérales par la Pro-Adrénomédulline chez les patients COVID-19 septiques »

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : *Réanimation et Infectiologie*

DES + spécialité : *Anesthésie et Réanimation*

Mots-clés : COVID-19 ; Adrénomédulline ; MR-proADM ; Biomarqueur ; Gravité ; Mortalité ; score SOFA

Résumé :

Introduction: La pandémie de Covid-19 a entraîné une crise majeure et la saturation des systèmes de santé à l'échelle mondiale. L'orientation des patients à leur prise en charge initiale est extrêmement importante dans un contexte pandémique avec des tensions sur les ressources, notamment en soins critiques. La pro-Adrénomédulline a été étudiée comme biomarqueur précoce de gravité dans le sepsis. Les connaissances physiopathologiques actuelles sur les lésions endothéliales liées à la COVID-19 nous font évoquer l'hypothèse que la MR-proADM pourrait être un marqueur prédictif de défaillance multiviscérale et de décès dans la COVID-19.

Matériels et méthodes: Nous avons analysé de façon prospective les patients COVID-19 admis en soins intensifs sur 8 centres, de Juillet 2020 à Février 2021. Notre critère de jugement principal était l'association entre les taux de MR-ProADM au 1er jour de réanimation et l'aggravation des défaillances viscérales. Les dosages de la MR-proADM ainsi que les données démographiques, cliniques et biologiques concernant les thérapeutiques et la gravité ont été recueillis au 1er et 3eme jour de réanimation. Le score SOFA a été utilisé pour évaluer les défaillances viscérales.

Résultats: Au total, 170 patients ont été analysés, l'âge médian était de 62 ans, il y avait 74,7 % d'hommes; 40,6% des patients avaient au moins une comorbidité cardiovasculaire. La mortalité à 28 jours était de 20%. En analyse univariée, les taux de MR-proADM étaient significativement plus élevés dans le groupe "Aggravation du score SOFA" avec une médiane à 1.21 nmol/mL (0.83-1.85) que dans le groupe "Non aggravation du score SOFA" avec 0.89 nmol/mL (0.71-1.12) $p < 0.001$. En analyse univariée pour la mortalité à 28 jours, le taux de MR-proAdrénomédulline était significativement plus élevé dans le groupe "décès" (1.11nmol/mL (0.93-1.51) contre 0.87nmol/mL (0.70-1.28) $p=0.002$). Après ajustement sur les facteurs confondants les taux de MR-proADM étaient plus élevés dans le groupe "Aggravation du score SOFA" mais pas de manière significative (OR=1.94 IC [0.90-4.15] $p=0.08$).

Conclusion: Nos résultats ne nous permettent pas de placer la MR-proADM comme marqueur prédictif de défaillance viscérale et de mortalité dans la COVID-19. Cependant, les bases physiopathologiques des formes graves de COVID-19, la tendance observée en analyse multivariée et l'analyse de la littérature maintiennent l'intérêt de ce biomarqueur dans ce contexte.

Composition du Jury :

Président : Pr Eric KIPNIS

Assesseur : Pr Karine FAURE

Directeur de thèse : Dr Nicolas VANGRUNDERBEECK