

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Altérations du système rénine-angiotensine et des enzymes de
conversion de l'angiotensine au cours du choc septique**

Présentée et soutenue publiquement le 30 Septembre 2024 à 18h au
Pôle Formation à la Faculté de Médecine d'Henri Warembourg

par Camille BENAROUA

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY

Assesseurs :

Madame le Docteur Caroline BLAZEJEWSKI

Monsieur le Docteur Filippo ANNONI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Bruno GARCIA

AVERTISSEMENT

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

DECLARATIONS ET CONFLITS D'INTERETS

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	4
LISTE DES ABREVIATIONS.....	5
INTRODUCTION.....	7
Définition	7
Epidémiologie.....	7
Physiopathologie.....	8
Système Rénine Angiotensine.....	11
Dérégulation du système rénine angiotensine et enjeux au cours du choc septique.....	12
ARTICLE.....	15
ABSTRACT	16
INTRODUCTION:	18
METHODS	20
RESULTS	23
<i>Demographic Data</i>	23
<i>Characteristics of the patients 6 hours after shock diagnosis</i>	25
<i>Profile of the renin angiotensin system in patients with septic shock compared to healthy controls at H6</i>	27
<i>Renin Angiotensin System Evolution over time</i>	29
Outcomes	33
DISCUSSION	33
CONCLUSION	37
DISCUSSION GENERALE	38
Résultats principaux.....	38
Place des données et contribution dans la littérature.....	38
<i>Ratio Ang I / Ang II</i>	38
<i>Dipeptidyl-peptidase 3</i>	39
<i>Enzyme de Conversion de Angiotensine 2</i>	40
<i>Neprilysine</i>	40
Analyse de la corrélation : Altérations du système rénine-angiotensine et données cliniques.....	41
Limites	42
Stratégie thérapeutique future	43
CONCLUSION	48
LISTE DES TABLEAUX	49
LISTES DES FIGURES.....	50
REFERENCES.....	51

LISTE DES ABREVIATIONS

AD aspartate decarboxylase

ADN Acide désoxyribonucléique

APA aminopeptidase

APN alanyl aminopeptidase N

Ang: Angiotensine

Ang I: Angiotensine I

Ang II: Angiotensine II

Ang III: Angiotensine III

Ang IV: Angiotensine IV

Ang-(1-5): Angiotensine 1-5

Ang-(1-7): Angiotensine 1-7

Ang-(1-9): Angiotensine 1-9

AT1: Angiotensin II receptor 1

AT2: Angiotensin II receptor 2

AT4: Angiotensin II receptor 4

ATP : Adénoside Triphosphate

DAMPs : Damage-Associated Molecular Patterns

DPP3: Dipeptidyl-peptidase 3

ECA Enzyme de Conversion de l'Angiotensine

ECA2 Enzyme de Conversion de l'Angiotensine 2

FDA : Food and Drug Administration

Il 6 : Interleukine 6

Il β 1 Interleukine Beta 1

IRA : Insuffisance Rénale Aigue

LPS : Lipopolysaccharide

MasR: Mas receptor

MHC major histocompatibility complex

MrgD Mas-related G protein-coupled receptor member D

NEP : Neprisylin

NF- κ B Nuclear Factor kappa B

NO monoxyde d'azote

PAM Pression Artérielle Moyenne

PAMPs Pathogen-Associated Molecular Patterns

PEP prolyl endopeptidase

PPR Pattern-Recognition Receptors

SDRA syndrome de détresse respiratoire aiguë

SRA Système Rénine Angiotensine

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

USI : Unité de Soins Intensifs

INTRODUCTION

Définition

Créé en 1837 par le médecin français Pierre Piorry, le terme *sepsis* tient son origine des mots grecs « Σήψις » (sêptikós), putréfaction, et « αἷμα » (haîma), sang, signifiant donc la présence de micro-organismes dans le sang. En accord avec la conférence de Consensus du Sepsis et du Choc septique (1), le sepsis est défini comme une réponse inappropriée de l'hôte vis-à-vis d'une infection responsable d'une défaillance d'organe. Le choc septique est caractérisé par une défaillance circulatoire responsable d'une inadéquation entre les besoins et les apports en oxygène au niveau tissulaire et cellulaire. Le choc septique se définit par une hypotension artérielle persistante malgré un remplissage de 30ml/kg nécessitant l'utilisation de vasopresseurs pour maintenir une pression moyenne (PAM) ≥ 65 mmHg associée à une hyperlactatémie $> 2\text{mmol/l}$, reflet d'une dysoxie cellulaire.

Epidémiologie

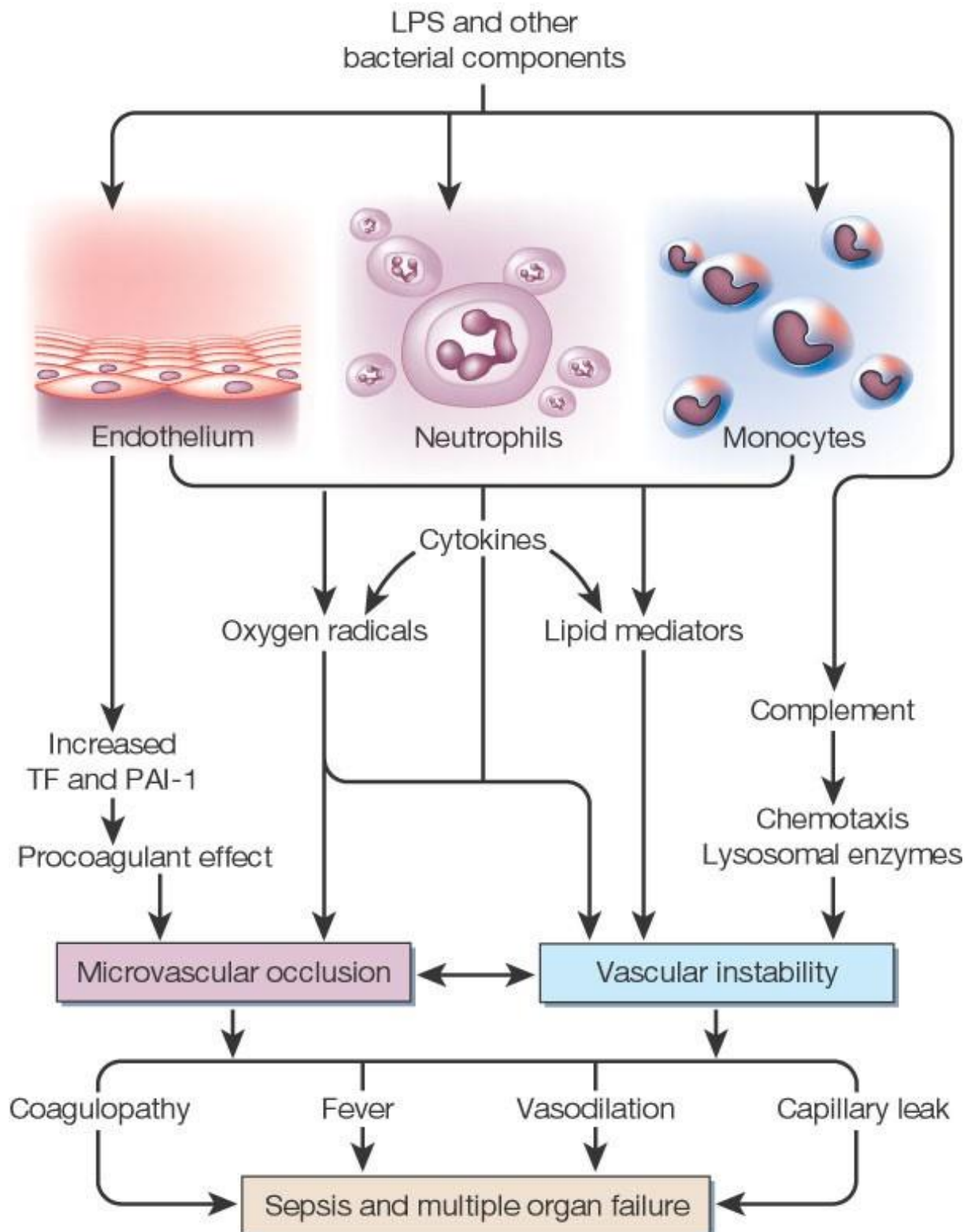
En 2017, l'incidence du choc septique est estimée à 48,9 millions de cas dans le monde, responsable de onze millions de morts soit 19,7% de mortalité globale (2). C'est un motif fréquent d'admission en soins intensifs puisqu'il représente 10% des admissions en soins intensifs en Europe et Amérique du Nord avec une mortalité estimée à 37,3% (3).

Physiopathologie

Le choc septique est un choc distributif caractérisé par une vasoplégie importante dont les mécanismes physiopathologiques restent complexes. A la phase initiale du choc, la réponse immune de l'hôte vis-à-vis du pathogène est disproportionnée en raison d'un état pro-inflammatoire. Les cellules du système immunitaire reconnaissent les motifs moléculaires du pathogène via leurs récepteurs de reconnaissance de motifs (*pattern-recognition receptors*, PRRs), soit de manière directe par les motifs moléculaires associés aux pathogènes (*pathogen-associated molecular patterns* PAMPs), soit de manière indirecte par les signaux de danger nommés motifs moléculaires associés aux dommages (*damage-associated molecular patterns* DAMPs). Les PAMPs sont des structures moléculaires spécifiques aux pathogènes telles que les lipopolysaccharides (LPS) présents dans la membrane externe des bactéries gram négatives, le peptidoglycane des bactéries gram-positives, l'ADN viral. Leur reconnaissance par les récepteurs Toll-like (sous type des PRRs) présents sur les cellules du système immunitaire inné, comme les cellules dendritiques et les macrophages, induit une réponse immunitaire immédiate. En revanche, les DAMPs sont des molécules endogènes libérées par les cellules subissant une apoptose ou une nécrose. Ces DAMPs interagissent également avec les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRRs), ce qui déclenche une réponse immunitaire visant à initier la réparation des tissus endommagés. Par conséquent, les DAMPs et les PAMPs activent des voies de signalisation inflammatoire, entraînant une cascade immunitaire complexe. Cette cascade résulte en une activation de l'immunité adaptative et une réponse inflammatoire majeure, caractérisée par la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (4) (Figure 1).

Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques du choc septique (4).

Cohen, J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* **420**, 885–891 (2002).



La cascade cytokinique qui en résulte entraîne des troubles circulatoires majeurs avec une atteinte macro-circulatoire, micro-circulatoire et cellulaire. A l'étage macro-circulatoire, la vasoplégie, liée à la diminution de la pression systémique moyenne et à la diminution des résistances veineuses, entraîne une diminution du débit cardiaque, lui-même responsable d'une hypoperfusion périphérique.

Par conséquent, des défauts de transport de l'oxygène se manifestent au niveau micro-circulatoire (5). Plusieurs mécanismes locorégionaux expliquent ces défauts de transport en oxygène comme : 1) une vasoconstriction locale par les drogues sympathomimétiques 2) une obstruction intravasculaire liée à la présence de microthrombi (6) 3) une hyperviscosité sanguine (7) résultant d'un défaut de perméabilité de l'hémoglobine et hyperleucocytose 4) une dysfonction endothéliale liée à l'atteinte du glycocalyx et un défaut de réponse au NO (8).

A l'étage cellulaire, le défaut de transport en oxygène entraîne un métabolisme anaérobie pour maintenir la production d'énergie sous forme d'ATP. Lors du sepsis, une dysfonction mitochondriale se développe, aggrave les difficultés de production d'énergie et réduit la capacité d'épuration des radicaux libres (endotoxines, NO), ceci en raison d'un dysfonctionnement de la chaîne d'oxydoréduction.

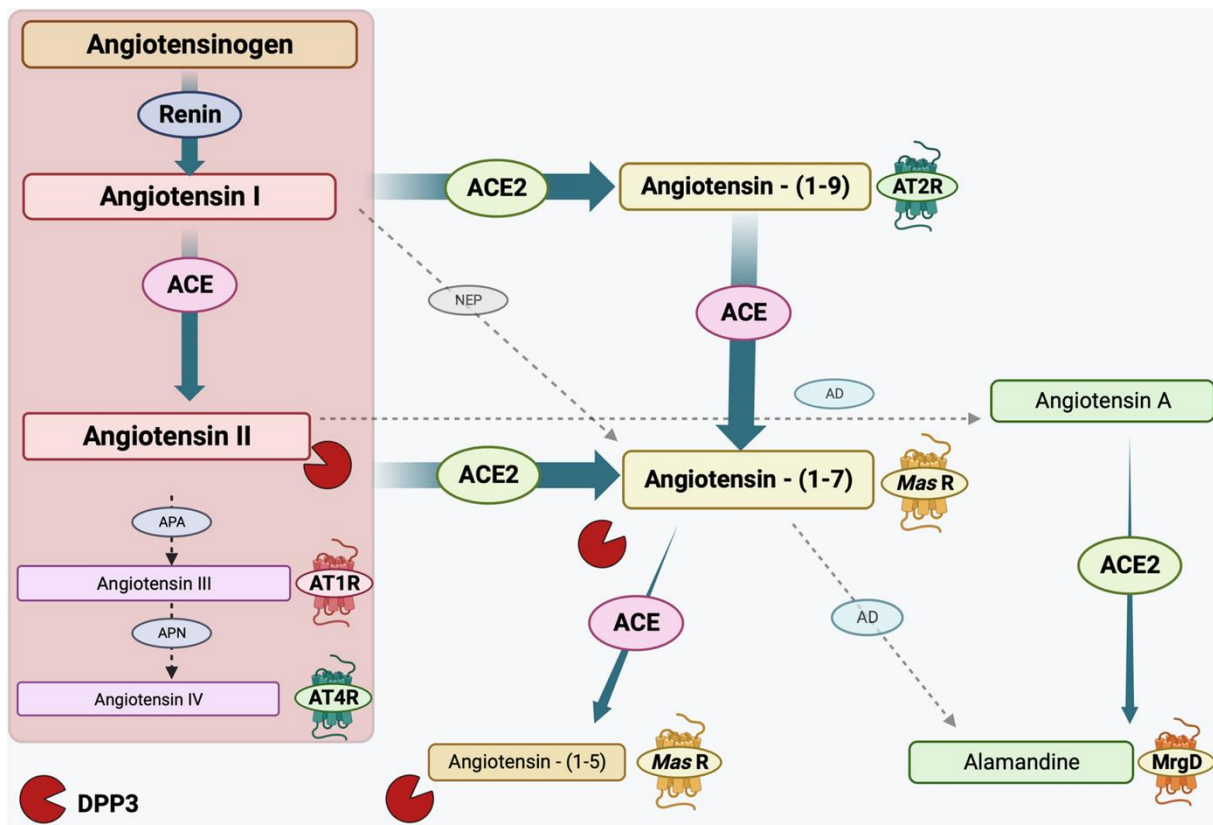
Pour contrer la défaillance circulatoire observée lors du sepsis, la prise en charge hémodynamique repose sur l'utilisation de fluides et l'administration précoce de noradrénaline (9). Cependant la noradrénaline peut induire des effets indésirables tels que la régulation négative des récepteurs adrénergiques dans le système cardiovasculaire ainsi qu'une dysrégulation immunitaire (10). Ces considérations justifient l'intérêt croissant pour de nouvelles stratégies thérapeutiques d'utilisation de vasopresseurs (9,11). Trois principaux systèmes neuro-hormonaux compensateurs sont mis en place pour maintenir une perfusion tissulaire à savoir : le système

sympathique, le système de l'arginine-vasopressine et le système rénine-angiotensine (SRA).

Système Rénine Angiotensine

Ces dernières années, le SRA a été particulièrement étudié au cours des états de choc (12,13). Il joue un rôle central dans les systèmes de contre-régulation au cours du sepsis. L'Angiotensine II (Ang II), octapeptide clef du SRA, agit comme un puissant vasoconstricteur en se liant à son récepteur AT1 (12,13). L'Ang II est le produit d'une longue cascade enzymatique permettant son action dans différents sites de l'organisme. Tout d'abord, l'angiotensinogène, alpha-glycoprotéine produite par le foie, est dégradée en angiotensine I (Ang I) (13) sous l'action de la rénine, elle-même sécrétée par les cellules juxtaglomérulaires stimulées par l'hypotension, la stimulation sympathique et la diminution de la charge sodée (12). Ensuite, l'Ang I est clivée en Ang II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), connue comme une dipeptidyle carboxylase, produite principalement par les capillaires pulmonaires. Par la suite, l'Ang II est convertie en Ang III, elle-même transformée en Ang IV. Les effets de l'Ang II résultent de sa liaison à ses principaux récepteurs spécifiques couplés aux protéines G, AT1, qui induisent une vasoconstriction, une rétention de fluides, une sécrétion de vasopressine, une sécrétion d'aldostérone et une sécrétion de catécholamines. Des recherches récentes ont également décrit une autre voie qui contrebalance le SRA classique - connue sous le nom de SRA alterne—médiée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine de type 2 (ECA2) (14). L'ECA2 est une monocarboxypeptidase ubiquitaire qui convertit l'Ang I en Ang-(1-9) et l'Ang II en Ang-(1-7) (15). L'Ang-(1-7) peut se lier à son récepteur spécifique (MasR), entraînant une large gamme d'effets qui contrebalancent l'axe ACE/Ang II/AT1(Figure 2) (15).

Figure 2 : Le Système Rénine Angiotensine : Voie Classique et Voie Alterne



Garcia et al. Crit Care 2024 (16)

Classical RAS: ACE angiotensin-converting enzyme, AT1 angiotensin II receptor

Alternative RAS: AD aspartate decarboxylase, ; MasR: Mas receptor; APA aminopeptidase A, APN alanyl aminopeptidase N, ACE2 angiotensin converting enzyme 2, AT2 angiotensin II receptor 2, AT4 angiotensin II receptor 4, MrgD Mas-related G protein-coupled receptor member D, NEP neprilysin

Dérégulation du système rénine angiotensine et enjeux au cours du choc septique

Plusieurs altérations du SRA ont été démontrées dans la littérature. Des concentrations accrues de rénine ont été observées chez les patients en choc vasoplégique résistant aux catécholamines. Le taux élevé de rénine est lui-même corrélé à un ratio Ang I / Ang II élevé, un marqueur de mauvais pronostic (17,18). Un défaut du SRA à l'étage tissulaire est responsable d'une régulation négative des récepteurs AT1 vasculaires et une altération de la signalisation AT1 rénale, qui

contribue à la survenue d'insuffisance rénale aiguë (IRA) secondaire au sepsis (19,20). L'augmentation du ratio Ang I / Ang II est liée à une élévation des niveaux circulants d'Ang I sans différence de concentration d'Ang II. Plusieurs hypothèses physiopathologiques pourraient expliquer ces résultats à savoir : 1) une réduction de l'activité de l'ECA conduisant à une diminution de la production d'Ang II 2) une dégradation accrue de l'Ang II soit par ECA2, soit par des peptidases telle que la dipeptidyl peptidase 3 (DPP 3) (18,21,22).

La diminution de l'activité de l'ECA a été observée au cours d'une étude multicentrique pédiatrique impliquant 72 patients en choc septique, dans laquelle l'activité ECA a été mesurée par un test enzymatique de haute sensibilité. Il a été trouvé chez 69 % des patients une activité de l'ECA indétectable au premier jour du diagnostic de choc septique. Une réduction de l'activité ECA était significativement associée à un critère composite d'IRA persistante nécessitant le recours à une épuration extra-rénale et à une surmortalité au jour 7 (23). Par ailleurs, une augmentation de la DPP3 circulante, une aminopeptidase intracellulaire capable de cliver divers peptides du SRA, pourrait contribuer à l'élévation du ratio Ang I / Ang II (24,25). Dans une étude multicentrique impliquant 585 patients, les concentrations de DPP3 à l'admission en unité de soins intensifs (USI) étaient indépendamment associées à une augmentation de la mortalité à 28 jours (26). Enfin, ECA 2 peut cliver l'Ang II pour former Ang-(1-7), offrant ainsi une autre explication potentielle à l'augmentation du ratio Ang I/II (15). Plus particulièrement, dans le contexte du syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) lié au COVID-19, une augmentation de l'activité de l'ECA 2 et de la concentration d'Ang-(1-7) a été rapportée. Cette observation serait hypothétiquement le reflet indirect du processus lésionnel initial(27).

Cependant, l'activité de l'ECA 2 et d'autres peptides du SRA n'ont jamais été rapportées lors du sepsis.

Notre objectif principal était, d'une part, de décrire les altérations du SRA classique et du SRA alterne lors du choc septique et, d'autre part, d'analyser les activités de l'ECA et de l'ECA2 ainsi que les concentrations de DPP3, en les comparant à des témoins sains. De plus, nous avons cherché à caractériser l'évolution des altérations du SRA au cours du choc septique et à explorer leurs corrélations avec les variables cliniques.

ARTICLE

Alterations in the Renin-Angiotensin System and Angiotensin Converting Enzymes During Septic Shock

Camille BENAROUA^{1,2}

¹Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Hôpitaux Universitaires de Bruxelles, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels, Belgium.

²Department of Intensive Care, Centre Hospitalier Universitaire de Lille, Lille, France.

Key words: sepsis, angiotensin II, vasopressors, renin-angiotensin system, shock

Consent for publication

Not applicable

Availability of data and materials

The datasets used during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Competing interests

C.B was supported by a grant from Université de Lille, France.

Funding

The study was supported, in part, by the Department of Intensive Care, Erasme Hospital, Hôpitaux Universitaires de Bruxelles, Université Libre de Bruxelles (ULB), Brussels

ABSTRACT

Background: Alterations in the Renin Angiotensin System (RAS) have been described in septic shock and associated with patient outcomes. Since the RAS can be modulated by specific therapeutics like angiotensin II, there is growing interest in understanding its pathophysiology.

Objective: To describe the alterations in the classical and alternative RAS during septic shock in comparison with healthy controls.

Methods: This prospective, monocentric, controlled study enrolled 20 patients fulfilling the septic shock diagnosis as defined by the Sepsis-3 criteria. The main exclusion criteria were the use of any prior medication modifying the RAS, prior liver failure (Child > B9), or chronic kidney disease (GFR < 30 ml/min/1.73 m²). Equilibrium levels of the RAS were analyzed using a liquid chromatography-mass spectrometry method from heparinized plasma. Angiotensin-converting enzyme (ACE) activity and ACE2 were assessed. Values were measured at diagnosis, 6 hours after, and on days 1, 3, and 7. Values after 6 hours of diagnosis were compared to 30 healthy controls.

Results: We observed an activation of the main peptides of the classical and alternative RAS compared to healthy controls, with an increase in angiotensin I, angiotensin II, angiotensin-(1-7) and circulating dipeptidyl peptidase 3. Additionally, there was an increase in the angiotensin I/angiotensin II ratio (1.16 vs. 0.34, $p < 0.05$) and the angiotensin-(1-7)/angiotensin II ratio (0.12 vs. 0 $p < 0.05$) at H6. We also observed a reduction in ACE activity (3.38 vs. 7.89 nmol Ang II/L/h) and an increase in ACE2 activity (814 vs. 215 pmol Ang 1-7/L/h).

Conclusion: Septic shock is associated with a reduced angiotensin I/angiotensin II ratio, an increased angiotensin-(1-7)/angiotensin II ratio, along with reduced ACE activity and increased ACE2 activity compared to healthy controls.

Key words: sepsis, distributive shock, vasoplegia vasopressor, angiotensin converting enzyme, angiotensin II, renin, dipeptidyl-peptidase 3

Abstract word count: 273 words

INTRODUCTION:

According to the Sepsis-3 Consensus for Sepsis and Septic Shock [1], sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, responsible for 11 million deaths worldwide [2]. Septic shock represents the most severe stage of sepsis, characterized by circulatory failure and inadequate oxygen utilization by cells. It is defined by persistent hypotension requiring the use of vasopressors to maintain a mean arterial pressure (MAP) ≥ 65 mmHg, along with a serum lactate level > 2 mmol/L, despite adequate volume resuscitation [3]. Septic shock is a frequent condition representing 10% of intensive care unit (ICU) admission in Europe and North America and is associated with 37.3% ICU mortality [4]. To counteract the circulatory failure observed during sepsis, hemodynamic management is based on the use of fluids and early norepinephrine administration [5]. Since norepinephrine can contribute to hemodynamic effects such as downregulation of adrenergic receptors in the cardiovascular system and induce immune dysregulation [6], there is growing interest in new vasopressor strategies [5,7].

Three primary neurohormonal compensatory systems work to maintain adequate tissue perfusion, namely: the sympathetic system, the arginine vasopressin system, and the renin-angiotensin system (RAS).

In recent years, the RAS has been extensively studied, particularly in the context of sepsis [8,9]. Angiotensin II (Ang II), a key peptide in the RAS, acts as a potent vasoconstrictor through its binding to the angiotensin II receptor type I (AT1) [8,9]. Angiotensin II is produced from the initial degradation of angiotensinogen, an alpha-glycoprotein produced by the liver, into angiotensin I (Ang I) under the action of renin [9]. Ang I is then cleaved into Ang II by angiotensin-converting enzyme (ACE), a

dipeptidyl carboxylase generated mainly by lung capillary vessels. Ang II effects result from binding to its main specific G protein-coupled receptors, AT1, which induces vasoconstriction, fluid retention, vasopressin secretion, aldosterone secretion, and catecholamine secretion. Recent research has also described another pathway that counterbalances the classical RAS—known as the alternative RAS—mediated through angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) [10]. ACE2 is a ubiquitous monocarboxypeptidase that converts Ang I and Ang II, respectively, into Ang-(1-9) and Ang-(1-7) [11]. Ang-(1-7) can bind to its specific receptor (MasR), leading to a wide range of effects that counteract the ACE/Ang II/AT1 axis [11].

Increased renin concentrations have been observed in patients with catecholamine-resistant vasodilatory shock, correlating with a high Ang I/Ang II ratio, a marker that is associated with poor prognosis. [12,13]. A defect in the RAS at the tissue level has also been described, with a downregulation of vascular AT1 and impaired AT1 signaling in the kidney, contributing to sepsis-associated acute kidney injury [14–16]. This increase in the Ang I/Ang II ratio is related to an increase in the circulating levels of Ang I without a difference in the concentration of Ang II. Several pathophysiological hypotheses could explain these results: this elevation might be related to reduced ACE activity leading to decreased production of Ang II or increased degradation of Ang II, either by ACE2 or by peptidases such as dipeptidyl peptidase 3 (DPP3) [13,17–19].

The decrease in ACE activity is supported by a pediatric multicenter study involving 72 patients with septic shock, in which undetectable ACE activity measured by enzymatic assay was found in 69% of the patients on day 1 after septic shock diagnosis. Reduced ACE activity was significantly associated with a composite outcome of persistent acute kidney injury treated with renal replacement therapy, or mortality by day 7 [20]. An

increase in circulating DPP3, an intracellular aminopeptidase that, when released into the bloodstream, can cleave various peptides of the RAS, has also been hypothesized to contribute to the elevation of the Ang I/Ang II ratio [21,22]. In a multicentric study involving 585 patients, circulating DPP3 concentrations at ICU admission were independently associated with increased 28-day mortality [23]. Lastly, ACE2 can cleave Ang II to form Ang-(1-7), thus offering a potential explanation for the increased Ang I/II ratio [11]. Especially, in the context of acute respiratory distress syndrome related to COVID-19, an increase in ACE2 activity and Ang-(1-7) concentration has been reported and hypothesized to be a response to injury [24]. However, ACE2 activity and other peptides of the RAS have never been reported during sepsis.

Our primary objective was to describe the alterations of the classical and alternative RAS during septic shock, along with circulating ACE and ACE2 activities and DPP3 concentrations, in comparison to healthy controls. Additionally, we aimed to characterize the evolution of RAS alterations throughout the course of the disease and explore their correlations with clinical variables.

METHODS

Study Design

This prospective study was conducted in the Department of Intensive Care at Erasme Hospital in Brussels from December 2021 to October 2023. The study was designed in accordance with legal and regulatory requirements, as well as the Guidelines for Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the local ethics committee (n°B4062021000188). Patients or their

representatives provided written informed consent for inclusion in the study and had the option to refuse participation.

Population

Patients were eligible for inclusion if they met the following criteria during screening: age > 18 years, septic shock as defined by the Sepsis-3 criteria, characterized by persistent hypotension requiring the use of vasopressors to maintain a MAP $\geq$ 65 mmHg, along with a serum lactate level > 2 mmol/L, despite adequate volume resuscitation [3]. The exclusion criteria were as follows: an expected death within 48 hours, personal medication with ACE inhibitors or Angiotensin II Receptor Blockers, chronic kidney disease with a glomerular filtration rate < 30 mL/min/1.73 m², chronic liver disease >CHILD B9), and pregnancy.

After patient admission and obtaining written consent from the patient or their representatives, data regarding circulatory, pulmonary, renal, and hepatic failure were collected. Additionally, the Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) score and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score were calculated. For angiotensin and enzymatic activity quantification, blood was collected in tubes containing lithium heparin and immediately centrifuged at 2000 x g for 15 minutes at 20°C. Supernatant plasma was collected in pre-labeled aliquots and stored at -80°C for further analyses. Equilibrium angiotensin peptides were measured using a liquid chromatography-mass spectrometry method following 30 minutes of equilibration of conditioned lithium-heparin plasma at 37°C and subsequent stabilization, as described previously [25] Circulating DPP3 concentrations were measured as previously described [26].

Five time points were recorded during the study: at septic shock diagnosis, 6 hours after, and on days 1, 3, and 7. Values from the 6-hour time point were compared to those of 30 healthy controls.

Outcomes:

The primary outcome was to describe the equilibrium peptides of the RAS, including angiotensin I, angiotensin II, angiotensin III, angiotensin IV, angiotensin-(1-7), and angiotensin-(1-5), as well as the circulating DPP3 concentration, and the ACE and ACE2 activities in comparison to healthy controls 6 hours after the diagnosis of septic shock. Secondary outcomes included the evolution of the different components of the RAS in relation to clinical and biological severity variables, including norepinephrine dose, serum lactate, SOFA score, and APACHE II score. Lastly, the relationship of the components of the RAS with the need for mechanical ventilation, ICU length of stay, and 30-day mortality was assessed.

Statistical Analysis

Descriptive data are reported with median and interquartile ranges 25th 75th (IQR) or proportion. In order to compare the two groups based on RAS system measurements, various statistical tests were employed to assess the significance of observed differences. These tests included the Mann-Whitney test for comparing two ordinal variables as well as the Wilcoxon test. The Z value derived from the Mann-Whitney U test represents the number of standard deviations from the mean of a data point. A higher positive or negative Z value indicates that the observed difference is less likely due to chance. To evaluate result variability over time, a Type III Fixed Effects test was

used as a linear regression model, along with an F variability ratio from the Fischer test to evaluate statistical significance of fixed effects in the model. The F-value is the ratio of the variance explained by the model (mean square between groups) to the variance within the groups (mean square within groups). All p-values calculated by ChiSquare test were two-sided, and a value < 0.05 was considered statistically significant. Partial correlation analysis was used to assess the relationship between two variables while accounting for the effects of confounding factors. The figures were produced using Prism (GraphPad).

RESULTS

Demographic Data

Out of 148 screened patients, 20 were included between December 2021 and October 2023, and 79 blood samples were analyzed at different time points. Patient characteristics are described in Table 1. Briefly, 8 women (40%) and 12 men (60%) were included, with a median age of 69 [64 – 72] years. Additionally, the septic group had a high prevalence of comorbidities, including chronic heart failure (25%), hypertension (9%), ischemic heart disease (25%), diabetes (35%), chronic kidney disease (15%), neoplastic diseases (45%), and acquired immunodeficiency (40%). The primary sources of sepsis were the urinary tract (35%), respiratory system (30%), abdominal tract (30%), and soft tissue (5%). The median SOFA score at admission was 10 [8 - 11]. The median delay between ICU admission and septic shock diagnosis was 4 [2.75 – 6] hours.

Table 1: Demographic data

Variables	Septic Shock patients (n = 20)
Age years	69 [64 – 72]
Sex M	12 (60%)
Body mass index, kg/m2	23.9 [19.8 - 26.6]
Hypertension	9 (45%)
Chronic heart failure	6 (30%)
Ischemic cardiomyopathy	5 (25%)
Chronic obstructive pulmonary disease	3 (15%)
Chronic Respiratory disease	2 (10%)
Diabetes	7 (35%)
Active cancer	9 (45%)
Chronic Liver Disease	1 (5%)
Chronic Kidney Disease	3 (15%)
Immunosuppression	8 (40%)
APACHE II	24 [19 -31]
SOFA	10 [8 -11]
Sepsis type	
Medical	12 (60%)
Surgery	8 (40%)
Primary source	
Pulmonary system	6 (30%)
Urinary tract	7 (35%)
Abdomen tract	6 (30%)
Soft Tissue	1 (5%)
ICU Admission delay (hours)	4 (3 - 6)

Values are expressed as median IQR.

Characteristics of the patients 6 hours after shock diagnosis

At H6 after septic shock diagnosis, hemodynamic data were as follows: heart rate of 102 [91 – 117] beats per minute, mean arterial pressure of 68 [60 – 76] mmHg, with an infusion rate of norepinephrine bitartrate at 0.68 [0.49 – 1.15] µg/kg/min. Arterial lactate was 4 [2.9 – 6.3] mmol/L. The Glasgow Coma Scale (GCS) score was 13 [3 – 15]. The median urine output was 0.6 [0.4 – 1] mL/kg/h, and 30% of patients required renal replacement therapy (RRT). In terms of ventilatory support, 30% of patients needed non-invasive ventilation using high-flow nasal cannula, non-invasive positive pressure ventilation, or a venturi mask, while 58% were on invasive mechanical ventilation.

Table 2 Characteristics of the patients 6 hours after shock diagnosis

H6 after diagnosis	Septic Shock Patients (n = 20)	Controls (n = 30)
Clinical parameters		
MAP (mmHg)	68 [60 – 76]	71 [65 – 78]
Heart rate (/min)	102 [91 – 117]	93 [87 – 93]
CVP (mmHg)	8 [3 – 10]	NA
Respiratory rate (/min)	24 [22 – 30]	22 [18 – 21]
Neurologic status Glasgow	13 [3 – 15]	15
Urine Output (ml/kg/h)	0.6 [0.4 – 1]	NA
Temperature (°C)	37 [36.6 - 37.6]	36.2 [35.8 - 36.5]
Hemodynamic parameters		NA
Norepinephrine (µg/kg/min)	0.68 [0.49 – 1.15]	
Lactate (mmol/L)	4.1 [2.9 – 6.3]	
SvO ₂ (%)	75 [63 – 78]	
Gap CO ₂ (mmHg)	7 [6 – 10]	
Ventilation parameters		NA
Non invasive ventilation	6 (30%)	
Invasive mechanical ventilation	12 (58%)	
PaO ₂ /FiO ₂	358 [296 – 440]	
Kidney parameters		NA
Plasma creatinine levels (mg/dl)	1.68 [1.43 - 2.43]	
Urinary creatinine levels (mg/dl)	56 [37.5 – 81]	
AKI with dialysis/CRRT	3 (30%)	
RRT duration (days)	4.5 [3.25 – 5]	
Hepatic parameter		NA
Total Bilirubin (mg/dL)	0.74 [0.49 – 1.25]	
Coagulopathy		NA
Plaquettes (G/L)	166 [54 – 256]	
Inflammatory Marker		NA
Leucocytes (G/L)	11.2 [3 – 23.4]	
CRP (mg/l)	250 [125 – 390]	

CRRT continuous renal replacement therapy CVP Central Veinous Pression HFNC = high-flow nasal canula HR : Heart Rate MAP : mean arterial pressure NIPPV = noninvasive positive pressure ventilation SvO₂ Venous oxygen saturation. Values are reported as median [interquartile range].

Profile of the renin angiotensin system in patients with septic shock compared to healthy controls at H6

In the septic shock group, Ang I was significantly increased to 168 [33–1429] pmol/l compared to 36 [22–54] pmol/l, p value < 0.05 in the control group (Table 3). In contrast, Ang II was not significantly reduced in the septic shock group, with levels of 55 [20–229] pmol/l vs. 114 [68–162] pmol/l in controls, p = 0.69. Additionally, we observed a notable increase in Ang -(1-7) in septic shock patients, with levels of 13 [3–145] pmol/l compared to 0 [0–0] pmol/l in the control group (p<0.05). No differences were observed in Angiotensin III, Angiotensin IV or Angiotensin-(1-5) concentrations (Table 3).

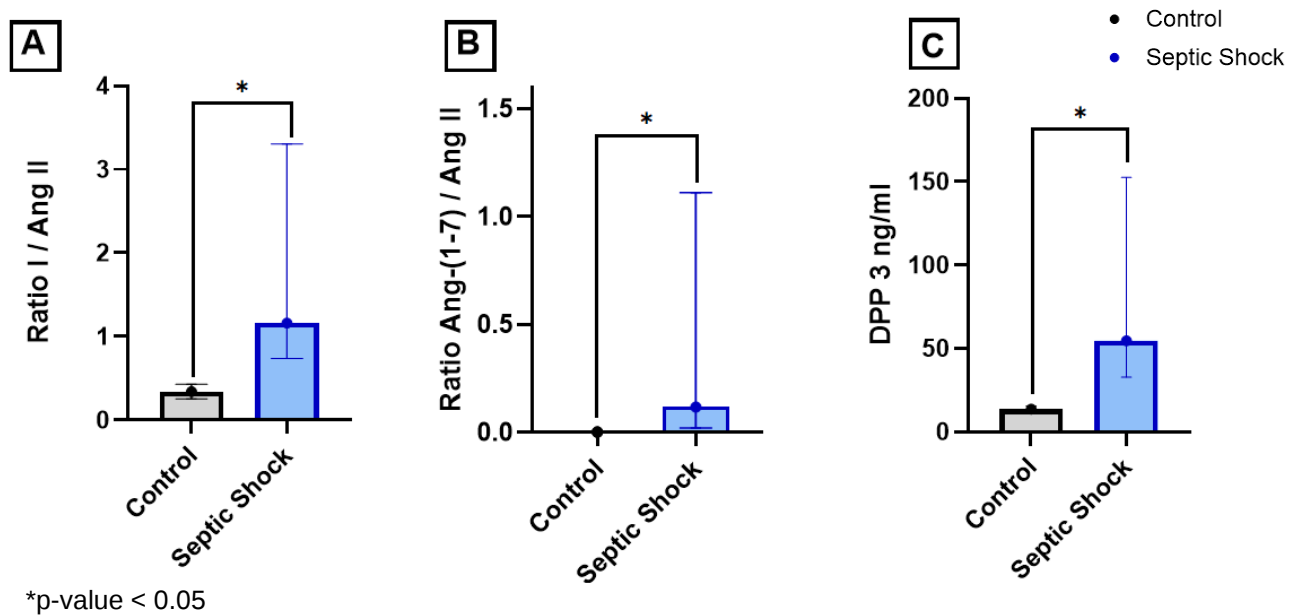
Table 3 RAS Profile, Septic Shock VS healthy people at H6		
	Septic Shock	Controls
Ang I (pmol/L)	168 [33 – 1429] *	36 [22–54]
Ang II (pmol/L)	55 [20–229]	114 [68–162]
Ang-(1-7) (pmol/L)	15 [3–145] *	0 [0 – 0]
Ang III (pmol/L)	0 [0–11]	5.1 [3.1–7.2]
Ang IV (pmol/L)	1.3 [0–13]	6.1 [4.4–9.1]
Ang-(1-5) (pmol/L)	8 [3.6–14]	5 [2.8–6.1]

*p value < 0.05. Ang I (Angiotensin I), Ang II (Angiotensin II), Ang-(1-7) (Angiotensin-(1-7)), Ang III (Angiotensin III), Ang-IV (Angiotensin IV), Ang-(1-5) (Angiotensin-(1-5)).

The Ang I/Ang II ratio was significantly higher in the septic shock group compared to the control group (1.16 [0.74–3.12] vs. 0.34 [0.26–0.42], $p < 0.05$). Similarly, the Ang-(1-7)/Ang II ratio was significantly more elevated in the septic shock group 0.12 [0.02–0.92], while it remained at 0 [0–0] in the control group, $p < 0.05$ (Figure 1).

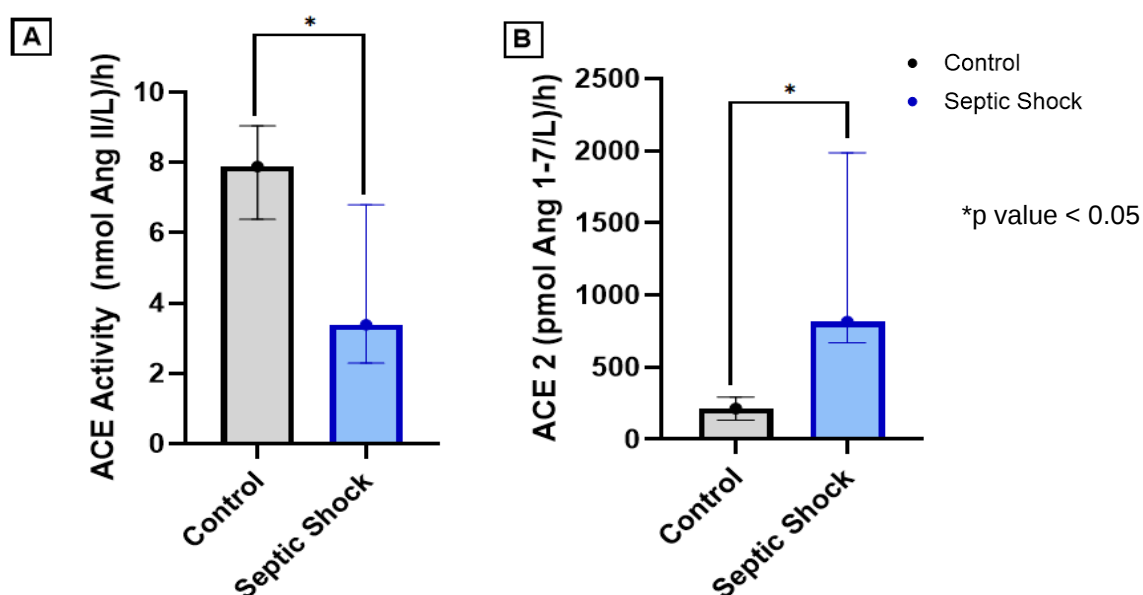
Increased circulating DPP3 was observed in patients with septic shock compared to healthy controls (54.6 [35 – 142.2] ng/ml vs. to 13.6 [11.7 – 15.1] ng/ml in healthy controls, $p < 0.05$).

Figure 1: Angiotensin I/Angiotensin II ratio and Angiotensin-(1-7)/Angiotensin II ratio 6 hours after diagnosis compared to healthy controls



Patients with septic shock showed significantly lower ACE activity compared to healthy controls, with values of 3.38 [2.29–6.8] nmol Ang II/L/h versus 7.89 [6.39–9.05] nmol Ang II/L/h, $p < 0,05$. Conversely, ACE2 activity was increased in septic shock patients, with values of 814 pmol Ang 1-7/L/h [669–1987] compared to 215 pmol Ang 1-7/L/h [132–293], $p < 0.05$ (Figure 2).

Figure 2: ACE and ACE2 activities 6 hours after shock diagnosis



Renin Angiotensin System Evolution over time

The evolution of clinical variables and the RAS over time is described in Table 4. The differences observed at H6 were consistent across the study timeline, including an increased Ang I/Ang II ratio, an increased Ang-(1-7)/Ang II ratio, and elevated DPP3 levels. Correlation analyses did not show a significant link between parameters of the RAS and the degree of vasoplegia, as estimated by norepinephrine doses in $\mu\text{g/kg/min}$ (ACE2 activity: correlation coefficient $r = -0.07$, $p = 0.59$; ACE: $r = -0.06$, $p = 0.63$; Ang

I/Ang II ratio: $r = 0.19$, $p = 0.12$; Ang III/Ang II ratio: $r = 0.02$, $p = 0.86$). Similarly, we found no correlation with the severity of shock, as estimated by the SOFA and APACHE scores or mortality, for ACE2, ACE, and the Ang III/Ang II ratio. However, a very strong correlation was found between circulating DPP3 and norepinephrine doses ($r = 0.75$, $p = 0.0001$), as well as the SOFA score ($r = 0.8$, $p = 0.0001$). In contrast, a weak correlation was observed for the Ang-(1-7)/Ang II ratio with the degree of vasoplegia ($r = 0.28$, $p < 0.05$) and the severity scores, including the SOFA score = 0.26, $p < 0.05$) and APACHE II score ($r = 0.27$, $p < 0.05$).

Table 4: RAS Analysis: Septic Shock VS Healthy Subject

Clinical Data	H0 (n=20)	H6 (n=20)	Day 1 (n=18)	Day 3 (n=16)	Day 7 (n=5)	Controls (n=30)
MAP (mmHg)	65 [63 – 73]	68 [60 – 75]	78 [71 – 83]	74 [73 – 82]	75 [71 – 83]	71 [65 – 78]
Heart rate (/min)	115 [98 -124]	102 [91 -117]	99 [82 – 112]	91 [71 – 103]	89 [83 – 98]	93 [87 – 93]
Glasgow	14 [9 – 15]	13 [3 – 15]	14 [5 -15]	14 [11 ; 15]	14 [10 – 15]	15
Norepinephrine (µg/kg/min)	0.58 [0.42-0.69]	0.68 [0.5-1.12]	0.25 [0.17 – 0.57]	0.02 [0 – 0.01]	0 [0 – 0]	NA
Biological Data						
Lactate (mmol/L)	4.3 [3.2 – 7]	4.05 [2.88 – 6.93]	2.8 [1.5 – 4.6]	1.6 [1.4 – 1.9]	1.2 [1.1 – 1.3]	NA
SvO2 (%)	67 [61 – 81]	75 [63 – 78]	68 [64 -74]	63 [60 – 68]	63 [61 – 68]	NA
Creatinine (mg/dl)	1.96 [1.22 – 2.36]	1.68 [1.43 – 2.43]	1.72 [1.22 – 2.2]	0.99 [0.8 – 2.05]	1.23 [0.6 – 2.11]	NA
CRP (mg/L)	190 [81 – 325]	250 [125 – 390]	270 [170 – 395]	210 [170 – 290]	97 [63 – 100]	NA
APACHE score	23 [18 – 31]	24 [19 – 31]	22 [15 – 30]	19 [14 – 23]	21 [17 – 24]	NA
SOFA Score	9 [8 – 11]	10 [8 – 11]	11 [9 – 12]	9 [8 – 11]	8 [4 – 11]	NA

Table 4 bis: RAS Analysis: Septic Shock VS Healthy Subject

	H0 (n=20)	H6 (n=20)	Day 1 (n=18)	Day 3 (n=16)	Day 7 (n=5)	Controls (n=30)
Ang I (pmol/L)	221 [22– 1618] *	168 [33 – 1428] *	83 [25–395] *	18 [7– 79]	99 [23– 182]	36 [22–54]
Ang II (pmol/L)	93 [18–376]	55 [20–229]	60 [17–114]	23 [13– 35] *	12.4 [11.6–40]	114 [68–162]
Ang-(1-7) (pmol/L)	20 [0–142] *	15.3 [3.4–146] *	7.1 [0–34] *	0 [0–11] *	22 [3.7–30] *	0 [0–0]
Ang III (pmol/L)	0 [0–18]	0 [0–11]	0 [0–8]	0 [0 – 0] *	0 [0–0] *	5.1 [3.1–7.2]
Ang IV (pmol/L)	2.5 [0–20.8]	1.3 [0–13]	2.6 [0–7.4]	0 [0–0.64] *	0 [0–0]	6.1 [4.4–9.1]
Ang-(1-5) (pmol/L)	9.6 [1.8–23.8]	8 [3.6–14]	4.9 [2.8– 15.8]	1.2 [0–8.1]	3.3 [0–4.4]	5 [2.8–6.1]
DPP 3 (ng/mL)	46.7 [32.8 ; 103.9] *	54.6 [35 ; 142.2] *	30.7 [18.4 ; 51.6] *	20.1 [16.8 ; 37.6] *	18.5 [13.3 ; 32.4]	13.6 [11.7 ;15.1]
Ang I/Ang II	0.99 [0.62 – 1.68] *	1.16 [0.74 – 3.12] *	0.87 [0.67 – 1.28] *	0.62 [0.41 – 1.55] *	1.75 [0.97–17.21] *	0.34 [0.26 ; 0.42]
Ang-(1-7)/Ang II	0.05 [0 – 1.26] *	0.12 [0.02 – 0.92] *	0.07 [0 – 0.11] *	0 [0 – 0.23] *	0.3 [0.16 – 3.48] *	0 [0 ; 0]
ACE activity nmol Ang II/L/h	4.41 [2.21 – 6.8] *	3.38 [2.29 – 6.8] *	4.48 [2.2 – 5.83] *	3.88 [2.73 – 5.62] *	2.78 [2.7 – 3.43] *	7.89 [6.39 ; 9.04]
ACE2 activity pmol Ang 1-7/L/h	910 [573 – 2314] *	814 [669 – 1987] *	807 [558 – 1781] *	1432 [585 – 3242] *	2556 [2474 –2573] *	215 [132 ; 293]

*p value < 0.05 between septic shock timepoints and controls.

Outcomes

For the 11 out of 20 patients requiring invasive mechanical ventilation, the median ventilator-free days at 30days (d) was 26d (IQR: 11-30). At 30d, 5 patients had died, with 4 of these deaths occurring in the ICU. The median ICU length of stay was 5 days [IQR: 4–8].

DISCUSSION

Keys findings

In the current study, using a high-quality and validated mass spectrometry method, we reported for the first time the primary peptides of the classical and alternative RAS, along with the main enzyme activities during septic shock. The key findings are as follows: 1) We confirmed the previously described increase in the Ang I/Ang II ratio; 2) We observed a shift toward the alternative RAS, indicated by an increased Ang-(1-7)/Ang II ratio; 3) These alterations may be driven by a reduction in ACE activity, a release of DPP3, and/or an increase in ACE2 activity.

Interpretation of the data and implications of the study findings

The increase in the Ang I/Ang II ratio has already been described in a post hoc study of the ATHOS-3 trial, where, compared to healthy controls, Ang I was elevated without a corresponding increase in Ang II, leading to a higher Ang I/Ang II ratio [12]. The authors hypothesized that this increase might be associated with reduced ACE activity in the context of endothelial dysfunction, which prevents the conversion of Ang I into

Ang II [13]. This hypothesis is further supported by a recent pediatric study that found reduced ACE activity in septic shock [20]. Our findings align with this hypothesis, as we also observed reduced ACE activity, consistent with an experimental study in swine (Garcia et al., Crit Care Expl, *accepted*). Several hypotheses have been proposed, ranging from endothelial dysfunction to the presence of circulating ACE inhibitors [13,20].

However, the observed increase in the Ang I/Ang II ratio might also be explained, in part, by other pathophysiological mechanisms related to the degradation of circulating Ang II by DPP3 or ACE2 [8]. First, circulating DPP3 has been associated with worse outcomes in a prospective, observational international study involving 585 septic patients [27]. Since DPP3 is known to hydrolyze Ang II but not Ang I, the release of circulating DPP3 might contribute to the reduction in Ang II levels and the increased Ang I/Ang II ratio [21,22]. An experimental study performed in swine using an antibody called procizumab to neutralize circulating DPP3 supports this hypothesis. The neutralization of circulating DPP3 resulted in reduced norepinephrine and fluid requirements, along with higher Ang II concentrations, and a preserved Ang I/Ang II ratio [19].

The observed shift toward the alternative axis, with a higher Ang-(1-7)/Ang II ratio, suggests that the elevated Ang I/Ang II ratio might also be due to the enhanced degradation of Ang II into Ang-(1-7). This is supported by our finding of increased ACE2 activity compared to healthy controls. The increase in ACE2 activity has already been suggested in the literature, with similar observations in the context of acute respiratory distress syndrome related to COVID-19. In those cases, both Ang-(1-7) levels and ACE2 activity were found to be elevated and associated with disease severity, a response hypothesized by the authors to be a response to injury [24].

Another peptidase called neprilysin (NEP), can bypass ACE by directly generating angiotensin-(1–7) from angiotensin I. Several studies found a rise of circulating NEP in states of shock correlating with a worse prognosis and increased mortality [28].

These findings suggest that the pathophysiology of the RAS during septic shock is multifactorial, involving ACE dysfunction, increased ACE2 activity, and DPP3 release. Targeting the RAS during septic shock might aim to restore the Ang I/Ang II ratio, potentially through the use of FDA-approved angiotensin II as a vasopressor and/or the development of drugs targeting circulating DPP3, such as procizumab.

No correlation was observed between the alterations in the RAS and outcomes, in contrast to what has been described in the literature. First, in patients admitted to the ICU, renin has been described to be higher, with a significant threshold estimated at 100 times the upper limit of normal in non-survivors [29]. Bellomo et al. also demonstrated that elevated serum renin concentrations were independently associated with an increased risk of death (HR, 2.15 [95% CI, 1.35–3.42]; $P = 0.0013$ in the post-hoc analyses of the ATHOS-3 study [30]. Patients with high Ang I / Ang II ratio have also been associated with a higher norepinephrine requirement, suggested by the authors to be related to a defect in Ang II [12]. Similarly, a reduced ACE activity was found in 72 pediatric patients with septic shock, associated with the occurrence of acute kidney injury (AKI) [20]. Finally, in the AdrenOSS1 study, which included a total of 581 patients, found that elevated DPP3 levels were associated with increased mortality and organ dysfunction [32]. The absence of significant correlations observed in our study might be related to the small sample size.

Limitations

This study is the first to describe both the classical and alternative RAS pathways, including ACE and ACE2 activities, in a population of septic shock patients without any medications or medical conditions that could affect the RAS. These analyses were conducted using a high-quality mass spectrometry method in a specialized laboratory. Our findings confirm various hypotheses proposed in recent years in the literature and provide significant insights into the pathophysiology of the RAS during septic shock. However, our study has some limitations. The first major limitation is the small sample size, suggesting that our results are exploratory and should be confirmed by a large multicenter study. The small sample size might have reduced the chances of finding significant correlations between the alterations described in the RAS and clinical outcomes. Furthermore, the blood concentrations of the metabolites exhibited significant heterogeneity, possibly indicating a heterogeneous study cohort. The healthy control group showed minimal comorbidities in contrast to the patient group, which had a significant number of cardiovascular conditions. The absence of medications and/or conditions that can affect the RAS might have resulted in a population that is not representative of those typically admitted to the ICU. Specifically, a high Ang I/Ang II ratio has been logically associated with the use of ACE inhibitors [13]. The impact of these medications on the RAS, combined with the specific effects of septic shock, requires further study.

CONCLUSION

Septic shock is associated with an increased Ang I/Ang II ratio and a shift toward the alternative RAS, as evidenced by an increased Ang-(1-7)/Ang II ratio. This shift might be explained by a decrease in ACE activity, increased ACE2 activity, and/or DPP3 release. Strategies aimed at targeting the RAS during septic shock, such as the use of FDA-approved angiotensin II or DPP3 pharmacological inhibition, might improve outcomes and require further studies.

DISCUSSION GENERALE

Résultats principaux

Dans cette étude, nous avons rapporté pour la première fois, via la méthode de spectrométrie de masse, les principaux peptides des voies classique et alterne du SRA, ainsi que les principales activités enzymatiques au cours du choc septique. Les principaux résultats sont les suivants : 1) Nous avons confirmé l'augmentation précédemment décrite du rapport Ang I / Ang II ; 2) Nous avons observé une activation vers le SRA alterne, traduit indirectement par une augmentation du rapport Ang-(1-7) / Ang II ; 3) Ces altérations peuvent être provoquées par une réduction de l'activité de l'ECA, une libération de DPP3 et/ou une augmentation de l'activité de l'ECA2.

Place des données et contribution dans la littérature

Ratio Ang I / Ang II

Précédemment démontrée dans l'étude post hoc de l'essai ATHOS-3, les niveaux d'Ang I étaient élevés sans augmentation proportionnelle d'Ang II chez les patients en état de choc septique, conduisant ainsi à un rapport Ang I/Ang II plus élevé (17). Les auteurs ont émis l'hypothèse que cette augmentation pourrait liée à une réduction de l'activité de l'ECA dans le contexte de la dysfonction endothéliale, ce qui annihile la conversion de l'Ang I en Ang II (18). Cette hypothèse a été corroborée par une étude expérimentale chez le cochon (Garcia et al., Crit Care Expl) ainsi qu'une étude clinique pédiatrique récente, qui ont toutes deux trouvé une activité réduite de

l'ECA dans le choc septique (23). Nos résultats soutiennent cette hypothèse, puisque nous avons également observé une réduction de l'activité de l'ECA. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été envisagés telle que la dysfonction endothéliale responsable d'une altération des capacités de sécrétion de l'ECA ou encore la présence d'inhibiteurs circulants de l'ECA (18,23). Toutefois, l'augmentation observée du rapport Ang I / Ang II pourrait également être attribuée par d'autres phénomènes physiopathologiques liés à la dégradation de l'Ang II circulante par la DPP3 ou l'ECA2 (12).

Dipeptidyl-peptidase 3

La DPP3 est connue pour hydrolyser l'Ang II. Par conséquent, la libération de DPP3 contribue à la réduction des niveaux d'Ang II et à l'augmentation du rapport Ang I / Ang II (25,28). Par ailleurs, la DPP3 circulante a été associée à un pronostic plus défavorable observée notamment dans une étude internationale prospective impliquant 585 patients septiques (26). Dans ce contexte, des études expérimentales ont été menées pour étudier l'intérêt d'une stratégie d'inhibition de cette enzyme pour afin de restaurer l'équilibre la balance entre voie classique – voie alterne du SRA. Une étude expérimentale menée chez le cochon(22) a montré que l'utilisation d'un anticorps anti-DPP3, le Procizumab, génèrait des concentrations d'Ang II plus élevées avec une normalisation du rapport Ang I / Ang II. Outre des effets biologiques, le Procizumab permettait une réduction des besoins en noradrénaline et en fluides ainsi qu'une diminution des lésions myocardiques au cours du sepsis(22).

Enzyme de Conversion de Angiotensine 2

Notre étude montre une suractivation de la voie alterne ECA2/Ang-(1-7)/MasR, comme en témoigne un rapport élevé Ang-(1-7) / Ang II. Cette suractivation contribue également à l'augmentation du rapport Ang I / Ang II en raison d'une dégradation majorée de l'Ang II en Ang-(1-7) par l'ECA 2. L'augmentation de l'activité de l'ECA 2 observée dans notre étude est cohérente avec les données existantes dans la littérature. En effet, au cours du SDRA lié au COVID-19, les taux élevés d'Ang-(1-7) et l'hyperactivité de l'ECA 2 ont été observés, ces éléments constituant des marqueurs de marqueurs de dommage tissulaire et corrélés à un mauvais pronostic en termes de mortalité (27).

Neprilysine

La néprilysine (NEP) intervient elle aussi un rôle dans le SRA où elle exerce une fonction clé en tant qu'endopeptidase ubiquitaire. Cette enzyme entre en compétition avec l'ECA en catalysant directement l'Ang I en Ang-(1-7). Des études ont révélé que les taux sériques de NEP circulante augmentent lors des états de choc, un phénomène associé à un pronostic défavorable et à une mortalité accrue (29). L'ensemble de ces résultats suggèrent que l'altération du SRA est multifactorielle et complexe, impliquant une dysfonction de l'ECA, une augmentation de l'activité de l'ECA2 ainsi qu'une libération d'enzymes annexes catalytiques telle que la DPP3 ou encore la NEP. L'exploration approfondie du SRA pendant le choc septique pourrait offrir une voie d'utilisation d'Ang II, déjà approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA), comme vasopresseur et/ou favoriser le développement de traitements ciblant la DPP3 circulante, tel que le Procizumab. L'ensemble de ces

approches thérapeutiques visent à rétablir un équilibre entre la voie classique ECA/AngII/AT1 et la voie alterne ECA2/Ang-(1-7)/MasR au cours du choc septique.

Analyse de la corrélation : Altérations du système rénine-angiotensine et données cliniques

Contrairement à ce que la littérature existante pourrait suggérer, notre étude n'a pas mis en évidence de corrélation significative SRA et les conséquences cliniques observées. Premièrement, chez les patients admis en USI, il a été rapporté des niveaux élevés de rénine, avec un seuil significatif estimé à 100 fois la limite supérieure de la normale chez les non-survivants (30). Bellomo et al. ont également démontré que des concentrations élevées de rénine sérique étaient indépendamment associées à un risque accru de décès (HR, 2,15 [IC à 95 %, 1,35–3,42] ; p-value = 0,0013) selon les analyses post-hoc de l'étude ATHOS-3(18)). Deuxièmement, les patients présentant un rapport Ang I / Ang II élevé nécessitaient des doses plus importantes de noradrénaline, ce qui a été interprété par les auteurs comme un signe potentiel de déficit en Ang II(17). Troisièmement, une étude portant sur 72 patients pédiatriques en choc septique a révélé une diminution de l'activité de l'ECA, associée à une incidence accrue d'IRA (23). Enfin, dans l'étude AdrenOSS1, qui a inclus un total de 581 patients, des niveaux élevés de DPP3 ont été corrélés à une augmentation de la mortalité et des dysfonctions d'organes (26). L'absence de corrélations significatives observées dans notre étude pourrait être attribuée à la taille relativement réduite de notre échantillon.

Limites

Bien que cette étude représente une avancée significative dans la compréhension du système rénine-angiotensine (SRA) en offrant une caractérisation approfondie des voies classique et alterne dans le contexte du choc septique, elle comporte néanmoins plusieurs limites importantes. Tout d'abord, la petite taille de l'échantillon restreint la généralisation de nos résultats et leur extrapolation à d'autres populations. Des recherches multicentriques de plus grande envergure seront nécessaires pour affiner et valider nos conclusions. De plus, les concentrations sériques des divers métabolites ont révélé une hétérogénéité notable, ce qui suggère une importante variabilité au sein de la cohorte étudiée. Cette hétérogénéité pourrait indiquer un manque de sélectivité préalable nécessitant une sélection plus fine des patients selon d'autres critères cliniques permettant une création de sous-groupes selon la sévérité du choc par exemple. Par ailleurs, le groupe témoin, présentant des comorbidités minimales, n'était pas comparable au groupe choc septique qui avait une prévalence élevée de comorbidités cardiovasculaires notamment. En effet, les patients cardiovasculaires présentent déjà des altérations du SRA qui pourrait gêner l'interprétation de leur profil voie classique ECA/AngII/AT1 et ECA2/Ang-(1-7)/MasR. Cette discordance pourrait limiter la représentativité de notre échantillon par rapport aux cohortes typiques rencontrées en USI. Enfin, bien que notre étude ait confirmé un rapport élevé Ang I / Ang II (18) ainsi qu'une hyperactivité enzymatique de l'ECA 2, les concentrations des métabolites de la voie alterne, tels que l'Ang-(1-5), ne se sont pas avérées significativement élevées dans le groupe de choc septique par rapport au groupe contrôle au cours du temps. Au-delà de la question de manque de puissance, ces résultats soulèvent des interrogations sur la cascade enzymatique de la voie alterne et du devenir de l'Ang-(1-7) au cours du choc septique. Ces données soulignent

la nécessité de recherches complémentaires pour approfondir notre compréhension du rôle du SRA dans le choc septique.

Stratégie thérapeutique future

Comme déjà montrée dans l'étude ATHOS 3(31), pour restaurer une perfusion tissulaire adéquate, l'Ang II pourrait constituer un vasopresseur intéressant seul ou en association avec la noradrénaline. Notre étude confirme un déficit relatif en Ang II au cours du choc septique par altération des voies du SRA. Son utilisation aurait des effets bénéfiques avec une diminution de la consommation d'oxygène, une diminution des cytokines pro-inflammatoires et une diminution des lésions myocardiques. En partie expliquée par une diminution des doses de catécholamines, ces données de la littérature peuvent aussi être attribuées à l'action directe de l'Ang II par stimulation du récepteur AT1. La stimulation de l'AT1 optimise le débit cardiaque par amélioration de la précharge avec augmentation de la rétention hydrosodée et vasoconstriction (Figure 5).

[illegible]

44

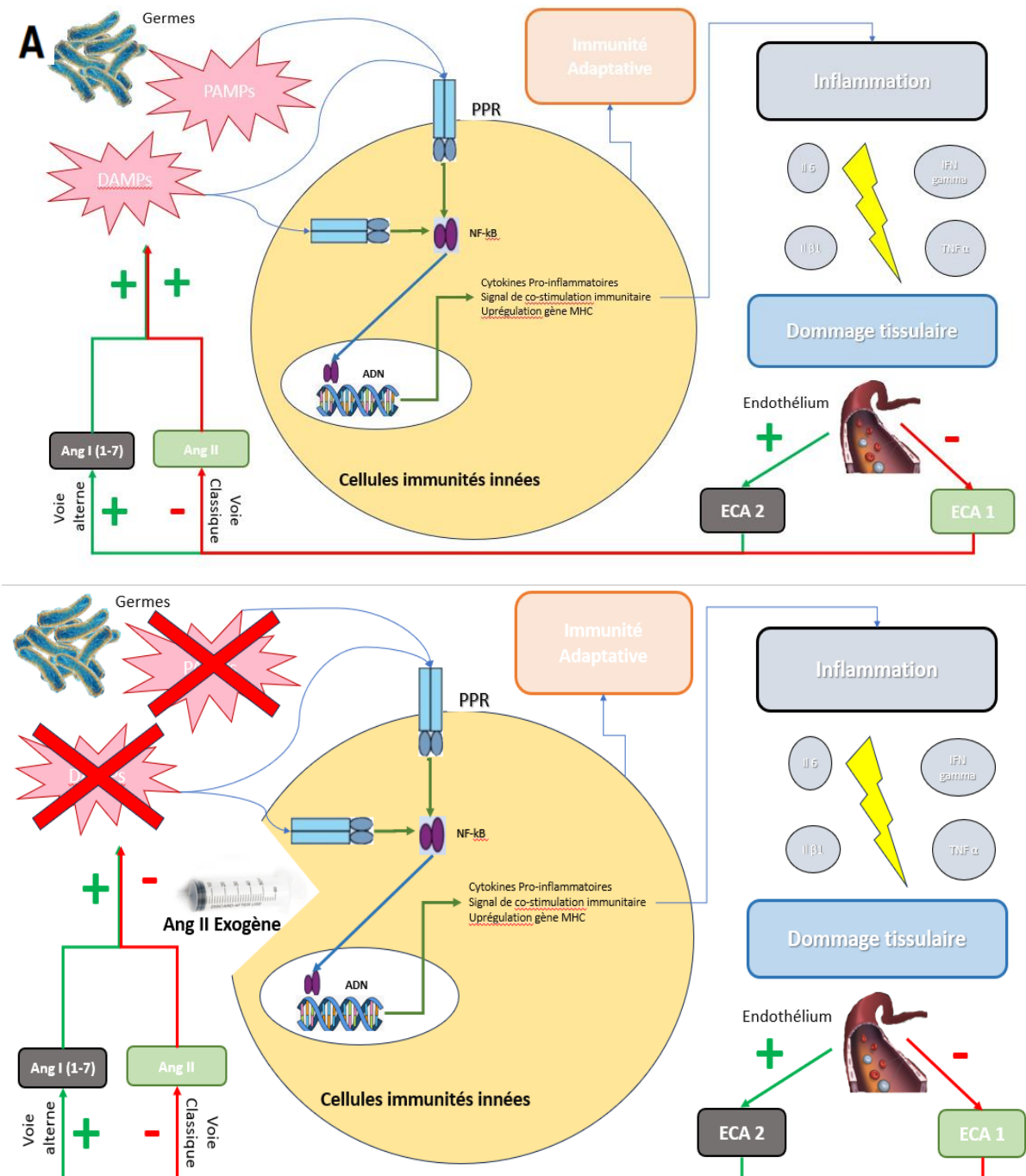
B L'administration d'Ang II permettrait de compléter le déficit endogène avec une action directe par stimulation des récepteurs AT1 et indirecte par biofeedback négatif sur la rénine. Le rétrocontrôle négatif de la rénine permettrait d'inhiber l'ECA et conséquence la production de métabolites de la voie alterne.

Lakhmir S. Chawla and al 2018(32)

ACE Angiotensine Converting Enzyme AT1 Angiotensin II receptor 1 AT2 Angiotensin II receptor 2 MAS
Mas receptor AT17 Angiotensin II receptor 17 NEP neprisyl PEP prolyl endopeptidase

Outre son effet bénéfique hémodynamique, l'administration de l'Ang II a des effets immunologiques (Figure 6) avec l'amélioration de la clairance bactérienne par stimulation AT1(33).

Figure 6 : Hypothèses physiopathologiques : Amélioration de la clairance bactérienne par administration d'Angiotensine II.



A Les PPR des cellules immunitaires reconnaissent les DAMPs et PAMPs. La stimulation des PPR active une voie de signalisation intracellulaire aboutissant à la transcription génomique codant pour 1) des cytokines pro-inflammatoires 2) signal de co-stimulation 3) stimulation du MHC. L'état pro-inflammatoire entraîne des dommages de l'endothélium aboutissant à un déficit en Ang II. La diminution de l'Ang II décroît la clairance microbienne responsable d'un cercle vicieux.

B L'administration d'Ang II pourrait permettre de diminuer la charge microbienne et par conséquent de diminuer la stimulation des médiateurs de l'inflammation.

Ang : Angiotensine *ECA* : Enzyme de Conversion de l'Angiotensine *IFN gamma* : Interféron gamma *IL 6* Interleukine 6 *IL β 1* : Interleukine Beta 1 *MHC* major histocompatibility complex *NF-κB* Nuclear Factor kappa B *TNFα* Tumor Necrosis Factor

Cependant, l'utilisation d'Ang II pourrait également entraîner une augmentation du taux circulant d'Ang-(1-7) en raison de l'hyperactivité de l'ECA 2 observée au cours du choc septique. Par son interaction avec le récepteur Mas R, l'Ang-(1-7) exerce des propriétés anti-inflammatoires notables en inhibant l'action de l'interleukine 6 et en réduisant la production de radicaux libres(34). Par ailleurs, plusieurs études animales (35–37) suggèrent un intérêt clinique à l'utilisation d'Ang-(1-7) permettant une diminution des doses de noradrénaline ; une diminution des lésions d'organes et une diminution de la mortalité. En outre, l'Ang-(1-7) semble offrir des effets cardioprotecteurs en prévenant des dommages tissulaires liés aux phénomènes d'ischémie-reperfusion ainsi que des effets anti-fibrosants par une diminution du remodelage myocardique(38,39). Toutefois, d'autres explorations sont nécessaires pour déterminer la balance bénéfice risque du recours à l'Ang-(1-7) dont l'action anti-inflammatoire qui contrebalancerait la réponse pro-inflammatoire au cours du sepsis.

En parallèle d'une altération de la balance voie classique voie alterne, nous avons aussi montré une augmentation du DPP3 au cours du choc septique. Son élévation s'explique par son relargage en extracellulaire lors de la nécrose et de l'apoptose cellulaire. Le DPP3 contribue à l'abaissement de l'Ang II. Son inhibition par le Procizumab(28) augmente les taux d'Ang II et permettrait une épargne catécholaminergique associée avec une réduction des lésions myocardiques(22). Il

agirait comme un modulateur du SRA et des voies inflammatoires au cours du sepsis, exacerbant les perturbations de la signalisation de l'Ang II.

Toutes ces hypothèses physiopathologiques appellent à des investigations supplémentaires pour approfondir notre compréhension des altérations du SRA dans le choc septique. Il serait particulièrement pertinent de développer des méthodes de dosage des métabolites du SRA en tant que biomarqueurs. Une telle approche pourrait permettre l'élaboration de stratégies de prise en charge personnalisées, fondées sur l'équilibre entre les voies classique et alternative du SRA, ainsi que sur les concentrations de DPP3.

CONCLUSION

Le choc septique est associé à une augmentation du rapport Ang I / Ang II et à un déplacement vers le SRA alterne, comme en témoigne l'augmentation du rapport Ang-(1-7) / Ang II. La suractivation de la voie alterne pourrait s'expliquer par une diminution de l'activité de l'ECA, une augmentation de l'activité de l'ACE2 et/ou une libération de DPP3. Les stratégies visant à cibler le SRA pendant le choc septique, telles que l'utilisation de l'angiotensine II approuvée par la FDA ou l'inhibition pharmacologique de la DPP3, pourraient améliorer le pronostic des patients en choc septique. Ces résultats demanderaient la réalisation d'étude supplémentaire.

LISTE DES TABLEAUX

Table 1: Demographic data

Table 2 Characteristics of the patients 6 hours after shock diagnosis

Table 3 RAS Profile Septic Shock VS healthy people at H6

Table 4 : RAS Analysis: Septic Shock VS Healthy Subject

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Mécanismes physiopathologiques du choc septique.

Figure 2 : Système Rénine Angiotensine : Voie Classique et Voie Alterne.

Figure 3: Angiotensin I/Angiotensin II ratio and Angiotensin-(1-7)/Angiotensin II ratio 6 hours after diagnosis compared to healthy controls.

Figure 4: ACE and ACE2 activities 6 hours after shock diagnosis.

Figure 5 : Bénéfice de l'administration d'Angiotensine II au cours du choc septique.

Figure 6 : Hypothèses physiopathologiques : Amélioration de la clairance bactérienne par administration d'Angiotensine II.

REFERENCES

1. 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. 2016;315(8):801–10.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet (Lond, Engl). 2020;395(10219):200–11.
3. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2019;23(1):196.
4. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. Nature. 2002;420(6917):885–91.
5. Backer DD, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2002;166(1):98–104.
6. Schneider J. Fibrin-specific lysis of microthrombosis in endotoxemic rats by saruplase. Thromb Res. 1993;72(1):71–82.
7. Astiz MEM, DeGent GEM, Lin RYM, Rackow ECM. Microvascular function and rheologic changes in hyperdynamic sepsis. Crit Care Med. 1995;23(2):265-271.
8. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, Gaudio ARD, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. Crit Care. 2015;19(1):26.

9. Antonucci E, Garcia B, Legrand M. Hemodynamic Support in Sepsis. *Anesthesiology*. 2024;140(6):1205–20.
10. Stolk RF, Pasch E van der, Naumann F, Schouwstra J, Bressers S, Herwaarden AE van, et al. Norepinephrine Dysregulates the Immune Response and Compromises Host Defense during Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(6):830–42.
11. Garcia B, Legrand M. Adjunctive vasopressors in distributive shock: How soon is early? *Crit Care*. 2023;27(1):210.
12. Picod A, Garcia B, Lier DV, Pickkers P, Herpain A, Mebazaa A, et al. Impaired angiotensin II signaling in septic shock. *Ann Intensiv Care*. 2024;14(1):89.
13. Kotani Y, Chappell M, Landoni G, Zarbock A, Bellomo R, Khanna AK. Renin in critically ill patients. *Ann Intensiv Care*. 2024;14(1):79.
14. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme–Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-9.
15. Garcia B, Zarbock A, Bellomo R, Legrand M. The alternative renin–angiotensin system in critically ill patients: pathophysiology and therapeutic implications. *Crit Care*. 2023;27(1):453.
16. Bitker L, Burrell LM. Classic and Nonclassic Renin-Angiotensin Systems in the Critically Ill. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):213–27.

17. Bellomo R, Wunderink RG, Szerlip H, English SW, Busse LW, Deane AM, et al. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Critical Care Lond Engl*. 2020;24(1):43.
18. Bellomo R, Forni LG, Busse LW, McCurdy MT, Ham KR, Boldt DW, et al. Renin and Survival in Patients Given Angiotensin II for Catecholamine-Resistant Vasodilatory Shock. A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(9):1253–61.
19. Bucher M, Ittner KP, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A. Downregulation of Angiotensin II Type 1 Receptors During Sepsis. *Hypertension*. 2001;38(2):177–82.
20. Garcia B, Zarbock A, Bellomo R, Legrand M. The role of renin-angiotensin system in sepsis-associated acute kidney injury: mechanisms and therapeutic implications. *Curr Opin Crit Care*. 2023;29(6):607–13.
21. Picod A, Deniau B, Ayar PV, Genest M, Julian N, Azibani F, et al. Alteration of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Shock: Role of the Dipeptidyl Peptidase 3. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(4):526–7.
22. Garcia B, Schiphorst B ter, Santos K, Su F, Dewachter L, Vasques-Nóvoa F, et al. Inhibition of circulating dipeptidyl-peptidase 3 by procizumab in experimental septic shock reduces catecholamine exposure and myocardial injury. *Intensiv Care Med Exp*. 2024;12(1):53.
23. Pode-Shakked N, Ceschia G, Rose JE, Goldstein SL, Stanski NL, Investigators the G of PSS. Increasing angiotensin-converting enzyme concentrations and absent angiotensin-converting enzyme activity are associated with adverse kidney outcomes in pediatric septic shock. *Crit Care*. 2023;27(1):230.

24. Deniau B, Rehfeld L, Santos K, Dienelt A, Azibani F, Sadoune M, et al. Circulating dipeptidyl peptidase 3 is a myocardial depressant factor: dipeptidyl peptidase 3 inhibition rapidly and sustainably improves haemodynamics. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(2):290–9.
25. Picod A, Deniau B, Ayar PV, Genest M, Julian N, Azibani F, et al. Alteration of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System in Shock: Role of the Dipeptidyl Peptidase 3. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(4):526–7.
26. Blet A, Deniau B, Santos K, Lier DPT van, Azibani F, Wittebole X, et al. Monitoring circulating dipeptidyl peptidase 3 (DPP3) predicts improvement of organ failure and survival in sepsis: a prospective observational multinational study. *Crit Care.* 2021;25(1):61.
27. Reindl-Schwaighofer R, Hödlmoser S, Eskandary F, Poglitsch M, Bonderman D, Strassl R, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) Elevation in Severe COVID-19. *Am J Resp Crit Care.* 2021;
28. Picod A, Placier S, Genest M, Callebert J, Julian N, Zalc M, et al. Circulating Dipeptidyl Peptidase 3 Modulates Systemic and Renal Hemodynamics Through Cleavage of Angiotensin Peptides. *Hypertens (Dallas, Tex : 1979).* 2024;81(4):927–35.
29. Lenz M, Krychtiuk KA, Brekalo M, Draxler DF, Pavo N, Hengstenberg C, et al. Soluble neprilysin and survival in critically ill patients. *ESC Hear Fail.* 2022;9(2):1160–6.

30. Gleeson PJ, Crippa IA, Mongkolpun W, Cavicchi FZ, Meerhaeghe TV, Brimioulle S, et al. Renin as a Marker of Tissue-Perfusion and Prognosis in Critically Ill Patients*. Crit Care Med. 2019;47(2):152–8.
31. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. N Engl J Med. 2017;377(5):419–30.
32. Chawla LS, Chen S, Bellomo R, Tidmarsh GF. Angiotensin converting enzyme defects in shock: implications for future therapy. Crit Care. 2018;22(1):274.
33. Leisman DE, Privratsky JR, Lehman JR, Abraham MN, Yaipan OY, Brewer MR, et al. Angiotensin II enhances bacterial clearance via myeloid signaling in a murine sepsis model. Proc Natl Acad Sci. 2022;119(34):e2211370119.
34. Tsai HJ, Shih CC, Chang KY, Liao MH, Liaw WJ, Wu CC, et al. Angiotensin-(1–7) treatment blocks lipopolysaccharide-induced organ damage, platelet dysfunction, and IL-6 and nitric oxide production in rats. Sci Rep. 2021;11(1):610.
35. Tsai HJ, Liao MH, Shih CC, Ka SM, Tsao CM, Wu CC. Angiotensin-(1–7) attenuates organ injury and mortality in rats with polymicrobial sepsis. Crit Care. 2018;22(1):269.
36. Garcia B, Su F, Manicone F, Dewachter L, Favory R, Khaldi A, et al. Angiotensin 1–7 in an experimental septic shock model. Crit Care. 2023;27(1):106.
37. Zhu Y, Xu D, Deng F, Yan Y, Li J, Zhang C, et al. Angiotensin (1-7) Attenuates Sepsis-Induced Acute Kidney Injury by Regulating the NF-κB Pathway. Front Pharmacol. 2021;12:601909.

38. Derkachev IA, Popov SV, Maslov LN, Mukhomedzyanov AV, Naryzhnaya NV, Gorbunov AS, et al. Angiotensin 1–7 increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion and mitigates adverse remodeling of the heart—The signaling mechanism. *Fundam Clin Pharmacol*. 2024;38(3):489–501.
39. Silva AS e, Silveira K, Ferreira A, Teixeira M. Angiotensin-(1-7) in inflammation and fibrosis. *Br J Pharmacol*. 2013;169(3):477–92.

AUTEUR(E) : Nom : BENAROUA

Prénom : Camille

Date de soutenance : 30 septembre 2024

Titre de la thèse : Altérations du système rénine-angiotensine et des enzymes de conversion de l'angiotensine au cours du choc septique

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine Anesthésie Réanimation

DES + FST/option : Médecine Intensive Réanimation

Mots-clés : sepsis, choc distributif, choc septique, vasoplégie, vasopresseur, enzyme de conversion de l'angiotensine, angiotensine II, rénine, dipeptidyl-peptidase 3

Résumé :

Introduction : Motif fréquent d'admission en réanimation au pronostic défavorable, le choc septique est défini comme un choc distributif caractérisé par une pression artérielle moyenne (PAM) inférieure à 65 mmHg malgré un remplissage adéquat > 30 ml/kg, nécessitant l'administration de vasopresseurs, et accompagné d'une hyperlactatémie. Dans le contexte du choc septique, le système rénine-angiotensine (SRA) a fait l'objet d'études, notamment au sujet la dysrégulation entre la voie classique, médiée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), et la voie alterne du SRA, régulée par l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ECA2). La voie classique comprend l'ECA, qui convertit l'angiotensine I (Ang I) en angiotensine II (Ang II). Cette dernière, en se liant à son récepteur AT1, a des effets bénéfiques dans le sepsis, tels que la vasoconstriction, la rétention hydrosodée, la sécrétion de vasopressine et de catécholamines, formant ainsi l'axe ECA/Ang II/AT1. En revanche, la voie alterne, médiée par l'ECA2, convertit l'Ang I en Ang-(1-9) et l'Ang II en Ang-(1-7). Ce dernier, en se liant à son récepteur MasR, exerce des effets opposés à ceux de l'axe ECA/Ang II/AT1. Au cours du sepsis, on observe un déficit relatif en Ang II, reflété par l'augmentation du ratio Ang I/Ang II. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce phénomène : 1) un déficit en ECA, 2) une augmentation des peptidases catalytiques comme la dipeptidyl-peptidase 3 (DPP3), 3) une hyperactivation de l'ECA2. Cette dernière hypothèse n'a jamais été explorée dans le contexte du choc septique. Notre étude avait pour principal objectif de décrire les altérations du SRA, tant au niveau de la voie classique que de la voie alterne, et de mesurer les concentrations de DPP3. Nous avons également cherché à établir une corrélation entre une hyperactivité de la voie alterne et la sévérité clinique.

Méthodes : Cette étude prospective, menée à l'hôpital Erasme de Bruxelles entre Décembre 2021 et Octobre 2023, a inclus 20 patients en état de choc septique. Nous avons exclu les patients sous traitement agissant sur le SRA tel que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; patients insuffisants rénaux chroniques

avec un débit de filtration glomérulaire $< 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$; les patients cirrhotiques avec un score de CHILD $> \text{B9}$; les femmes enceintes et mineurs. Plusieurs paramètres clinico-biologiques ont été recueillis afin d'évaluer les défaillances d'organes secondaires au sepsis. Des prélèvements sanguins sur tubes héparinés ont permis de mesurer, par spectrométrie de masse, les métabolites du SRA, ainsi que les activités enzymatiques de l'ECA, de l'ECA2 et de la DPP3. Ces données ont été étudiées à 5 points temporels : à l'admission, à 6 heures (H6), aux 1^{er}, 3^{ème} et 7^{ème} jour. Les valeurs obtenues ont été comparées à celles de 30 sujets sains. Le critère de jugement principal était la description des métabolites et des enzymes du SRA, ainsi que de la DPP3 à H6. Les critères secondaires visaient à évaluer l'évolution du profil du SRA au cours du temps et à identifier des corrélations potentielles entre les composantes du SRA et la sévérité clinique.

Résultats : À H6, les patients en état de choc septique présentaient une augmentation significative du ratio Ang I/Ang II (1,16 [0,74 – 3,12] vs. 0,34 [0,26 – 0,42], $p < 0,05$), conformément aux données de la littérature. De plus, une hyperactivation de la voie alterne, illustrée par l'élévation du ratio Ang-(1-7)/Ang II (0,12 [0,02 – 0,92] vs 0 [0 ; 0], $p < 0,05$), ainsi qu'une augmentation des concentrations circulantes de DPP3 (54,6 [35 ; 142,2] ng/mL vs. 13.6 [11.7 ;15.1] ng/mL) ont été observées. Par ailleurs, une hyperactivation de l'ECA2 (814 [669 – 1987] pmol Ang 1-7/L/h vs. 215 [132 – 293] pmol Ang 1-7/L/h, $p < 0,05$) associée à une hypoactivation de l'ECA (3,38 [2,29 – 6,8] nmol Ang II/L/h vs. 7,89 [6,39 – 9,05] nmol Ang II/L/h, $p < 0,05$) a été mise en évidence. Ces altérations du SRA persistent de manière significative au cours du temps. En ce qui concerne les analyses de corrélation, seule une association statistiquement significative a été identifiée : un ratio Ang-(1-7)/Ang II élevé était corrélé à la sévérité de la vasoplégie, estimée par les doses de noradrénaline nécessaires ($r = 0,28$, $p < 0,05$), ainsi qu'aux scores de gravité APACHE II et SOFA ($r = 0,27$, $p < 0,05$).

Conclusion : Grâce à l'utilisation de la spectrométrie de masse, nous avons approfondi la compréhension de la physiopathologie du SRA à travers l'étude des voies classique (ECA/Ang I/AT1) et alterne (ECA2/Ang-(1-7)/MasR). Nos résultats confirment un déséquilibre des voies du SRA en faveur de l'axe ECA2/Ang-(1-7)/MasR, potentiellement attribuable à une diminution de l'activité de l'ECA, à une augmentation de l'activité de l'ECA2 et à une libération accrue de DPP3. Ces nouvelles données ouvrent la voie à des stratégies de prise en charge personnalisées, impliquant le dosage de nouveaux biomarqueurs et l'utilisation de l'Ang II comme vasopresseur dans le traitement du choc septique.

Composition du Jury :

Président :

Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY

Assesseurs :

Madame le Docteur Caroline BLAZEJEWSKI

Monsieur le Docteur Filippo ANNONI

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Bruno GARCIA