

--	--	--



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Caractérisation du profil de patients présentant un taux élevé
d'endocan à la prise en charge initiale du syndrome de détresse
respiratoire aigüe**

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2024 à 16h

--	--	--

Au Pôle Formation en salle de thèse n°3

Par Anne-laure DAUTIGNY

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Julien POISSY

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Yoann ZERBIB

Monsieur le Docteur Thibault DUBURCQ

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Alexandre GAUDET

--	--	--

AVERTISSEMENT

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

--	--	--

Remerciements institutionnels

Au président du jury

--	--	--

--	--	--

--	--	--

--	--	--

Sommaire

Remerciements.....	4
Sommaire.....	8
Liste des abréviations.....	9
Résumé.....	10
Introduction.....	11
A. SDRA en réanimation – Généralités	11
B. Endocan- Généralités	12
C. Rôle de l'endocan en réanimation et particulièrement dans le SDRA.....	13
Matériel et Méthodes.....	15
A. Type d'étude.....	15
B. Population	15
C. Méthode de dosage de l'endocan	15
D. Cadre réglementaire.....	16
E. Données recueillies.....	16
E. Objectifs de l'étude	17
F. Définitions	18
F. Analyses statistiques	19
Résultats	20
A. Description de la population	20
B. Comparaisons selon le taux plasmatique d'endocan à l'admission.....	24
C. Marqueurs de l'inflammation à J1 et J3 selon l'existence d'une aggravation respiratoire à J7.....	28
Discussion	31
A. Synthèse des résultats	31
B. Population d'étude	31
C. Endocan et évolution du SDRA	32
D. Points forts et limites de l'étude.....	34
1. Points forts.....	34
2. Limites	35
E. Perspectives générales	36
Conclusion	37
Bibliographie	38
Annexes	41

--	--	--

Liste des abréviations

BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

CRP : C-Reactive Protein

DRA : Détresse Respiratoire Aigue

ECMO : Extra-Corporeal Membrane Oxygenation

IGS II : Index de Gravité Simplifié II

IMC : Indice de Masse Corporelle

OHDN : Oxygénothérapie à Haut Débit Nasal

PCR : Polymerase Chain Reaction

PCT : Procalcitonine

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

VI : Ventilation Invasive

VM : Ventilation Mécanique

VNI : Ventilation Non Invasive

--	--	--

Résumé

Contexte : Le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) est un syndrome responsable de nombreuses hospitalisations en réanimation, associé à des taux de mortalité importants. Endocan est un biomarqueur dosé dans le sang circulant, dont les taux ont été décrits comme associés à la mortalité du SDRA. Ces résultats sont néanmoins inconstants et reposent sur des études de faible effectif. De plus, la signification d'un taux d'endocan élevé à la prise en charge initiale du SDRA reste globalement focalisée sur la sévérité initiale et la mortalité des patients, et s'est peu intéressée aux autres caractéristiques de l'évolution du patient en réanimation. Cette étude avait pour but de caractériser le profil des patients pris en charge en réanimation pour un SDRA et présentant un taux d'endocan élevé à l'admission.

Matériels et méthodes : Étude de cohorte rétrospective multicentrique réalisée dans le Pôle de Médecine Intensive – Réanimation du CHU de Lille, dans le Service de Réanimation Polyvalente de l'Hôpital Foch à Suresnes, dans le Service de Réanimation de l'Hôpital Cochin à Paris et le Service de Réanimation de l'Hôpital Erasme à Bruxelles, ayant analysé 415 patients inclus sur la période de février 2014 à mars 2022. Les patients inclus étaient admis en réanimation pour un SDRA et ont tous bénéficié d'un dosage sanguin de l'endocan à J1. Nous avons étudié l'association entre taux sanguin élevé d'endocan à J1 et caractéristiques des patients lors de leur séjour en réanimation, ainsi que la corrélation entre l'aggravation du SDRA et la cinétique d'endocan entre J1 et J3.

Résultats : Nous avons séparé notre population en 2 groupes en nous basant sur la valeur médiane d'endocan dans notre cohorte, retrouvée à 5,23 ng/mL. On retrouvait une différence significative sur la mortalité en réanimation (39 patients (23%) dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 56 patients (33%) dans le groupe « Endocan J1 haut » $p = 0,039$). Cette différence significative était également présente pour la durée de ventilation mécanique avec 0 (0 - 13) jours dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 5 (0 - 15) jours dans le groupe « Endocan J1 haut » ($p = 0,02$), de même que la nécessité du recours à une ventilation invasive dans les 48 premières heures avec 42 (23%) patients dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 80 (43%) patients dans le groupe « Endocan J1 haut » ($p < 0,001$). Enfin le nombre de jours sans antibiothérapie à J28 était significativement différent, avec 21 (7 - 26) jours dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 12 (4 - 23) jours dans le groupe « Endocan J1 haut » ($p = 0,043$). Une augmentation d'endocan entre J1 et J3 était significativement associée à une aggravation respiratoire à J7 avec une valeur d'endocan devenant significativement plus élevée à J3 en cas d'aggravation respiratoire (6,2 (4 - 10,8) ng/mL dans le groupe « Pas d'aggravation » vs. 11,2 (5,3 - 16,28) ng/mL dans le groupe « Aggravation » ; $p = 0,042$).

Conclusion : Un dosage d'endocan haut à l'admission en réanimation pour un SDRA semble associé à un profil plus à risque de mauvaise évolution avec plus de décès et de complications infectieuses. De plus, l'évolution du taux d'endocan entre J1 et J3 pourrait avoir un intérêt pour prédire l'évolution du SDRA.

--	--	--

--	--	--

Introduction

A. Le SDRA – Généralités

Le SDRA est une pathologie fréquente en réanimation. En effet, il représente 10,4% des admissions en soins intensifs, et 23,4 % des patients nécessitant une ventilation mécanique. De plus la mortalité liée au SDRA est non négligeable, s'élevant globalement à 34%, et avoisinant les 50% dans les formes les plus sévères (1). Le SDRA est un syndrome lié à une lésion pulmonaire aigue inflammatoire responsable d'une augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-capillaire. Celle-ci entraîne l'apparition d'un œdème inflammatoire au sein des alvéoles pulmonaires, responsables d'une hypoxémie, d'une hypercapnie et d'une diminution de la compliance pulmonaire (2–4). L'évolution peut alors se faire vers une fibrose ou une récupération *ad integrum* (2)

Le SDRA peut être causé par de nombreuses affections, notamment les pneumonies bactériennes et virales, qui sont les causes les plus fréquentes (5,6), mais également le sepsis (pulmonaire ou extra pulmonaire), la noyade, les pancréatites aiguës, ou encore les inhalations de liquide gastrique (2,6). De plus, certaines expositions environnementales, notamment l'abus d'alcool, l'exposition aux fumées de cigarette ainsi qu'à divers polluants atmosphériques semblent favoriser son apparition (6–8).

Devant les nombreuses causes de ce syndrome et afin d'en harmoniser son diagnostic, le SDRA a été défini en 2012 au moyen des critères de Berlin (2), tel que suit : 1/ Apparition des symptômes dans la semaine qui suit une atteinte clinique connue comme pouvant être à l'origine d'un SDRA; 2/ Opacités bilatérales non entièrement expliquées par des épanchements, un collapsus lobaire/pulmonaire ou des nodules sur la radiographie de thorax; 3/ Insuffisance respiratoire non-entièrement

--	--	--

expliquée par une insuffisance cardiaque ou une surcharge liquidienne; 4/ La gravité est évaluée par le rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ permettant de distinguer ainsi les SDRA légers ($200 < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg), modérés ($100 \leq \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) et sévères ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg).

B. Endocan - Généralités

Endocan est un protéoglycane à dermatane sulfate de 50kDa également appelé Esm-1 pour *Endothelial cell-specific molecule-1* (9). L'endocan circulant dans le sang humain est intégralement glycolysé et est retrouvé de manière physiologique à la concentration de 1 ng/mL (10). Il est produit essentiellement par les cellules endothéliales pulmonaires et rénales avec une régulation positive par certaines cytokines, notamment $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, et le VEGF, ainsi que par le LPS. A noter que l'IFN- γ serait quant à lui responsable d'une baisse de l'expression d'endocan (9,11–13).

Plusieurs publications suggèrent un rôle de l'endocan dans le contrôle de l'inflammation, lié à sa capacité à se fixer sur l'intégrine LFA-1 présente à la surface des leucocytes. Ce faisant, endocan agirait comme un inhibiteur du processus d'adhésion ferme des leucocytes médié par l'interaction entre LFA-1 et son récepteur ICAM-1. Cette action aurait pour conséquence une diminution de la migration des leucocytes au sein du tissu interstitiel et pourrait en partie expliquer l'action anti-inflammatoire de l'endocan, notamment dans le SDRA (11,14). Il existerait ainsi un effet immunomodulateur de l'endocan, dont la traduction clinique reste cependant mal connue à ce jour.

--	--	--

C. Intérêt de l'endocan en pratique clinique et notamment en réanimation

L'endocan a été étudié en réanimation, particulièrement dans le choc septique, ainsi que dans le SDRA.

En effet, plusieurs études suggèrent que l'endocan serait un marqueur pronostique chez les patients septiques (15–17). Ceci a notamment été retrouvé dans les études de Pauly et Mihajlovic, qui ont souligné les bonnes performances de l'endocan comme marqueur de sévérité et prédicteur de mortalité dans le sepsis (18,19).

Par ailleurs, l'endocan a notamment été étudié chez les patients présentant une atteinte respiratoire constituée, en particulier les pneumopathies et le SDRA. Chez les patients pris en charge pour un SDRA, un taux d'endocan élevé à l'admission semble être associé à une sévérité plus importante (1,11,20,21). L'endocan a également été étudié dans plusieurs études durant la pandémie COVID-19, dont une revue systématique par Khalaji, *et al* regroupe les principaux résultats (22). Ceux-ci suggèrent que les patients avec des taux d'endocan plus élevés à l'admission auraient un pronostic plus défavorable.

Néanmoins, pour l'ensemble des études susmentionnées, l'association entre endocan et mortalité dans le SDRA est retrouvée de manière inconstante, et repose sur des séries et cohortes d'effectifs très modestes (20,22,23). En outre, la question de l'interprétation de taux d'endocan initialement élevés chez les patients admis en réanimation pour SDRA reste globalement centrée sur la mortalité et la sévérité initiale

--	--	--

des patients. Ainsi, la signification d'un endocan élevé en termes de survenue de complications fréquemment rencontrées en réanimation reste parcellaire, notamment pour ce qui est des évènements thrombotiques, ayant comparé des groupes de patients très hétérogènes (24,25). De plus, l'évaluation de l'association entre endocan initialement élevé et survenue d'infections en réanimation, laquelle pourrait se poser compte-tenu du caractère immunomodulateur supposé d'endocan, est à notre connaissance inexistante à ce jour.

Enfin, aucune étude ne s'est penchée sur la cinétique de l'endocan dans le SDRA, notamment afin de monitorer le degré d'inflammation aiguë pulmonaire et son évolution à court terme, tel que proposé dans une récente publication (25).

Nous avons par conséquent mené la présente étude dans le but de mieux caractériser le profil des patients présentant un taux d'endocan élevé lors de la prise en charge initiale d'un SDRA en réanimation. Nous avons également cherché à évaluer si la cinétique de l'endocan au cours de l'hospitalisation pouvait prédire l'aggravation à court terme de l'atteinte respiratoire dans cette pathologie.

--	--	--

Matériel et méthode

Type d'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective multicentrique réalisée dans le Pôle de Médecine Intensive – Réanimation du CHU de Lille (France), dans le Service de Réanimation Polyvalente de l'Hôpital Foch à Suresnes (France), dans le Service de Réanimation de l'Hôpital Cochin à Paris (France) et le Service de Réanimation de l'Hôpital Erasme à Bruxelles (Belgique). Les données ont été recueillies sur la période de février 2014 à mars 2022.

Population

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter les caractéristiques suivantes :

- Age supérieur ou égal à 18 ans,
- Admission en réanimation pour SDRA,
- Réalisation d'un dosage d'endocan dans les 24h suivant l'admission en réanimation (J1).

Méthode de dosage d'endocan

Le dosage d'endocan était effectué via un prélèvement sanguin sur tube EDTA. Une fois acheminé au laboratoire, le dosage a été réalisé par test ELISA (Kit ENDOMARK H1, Biothelis, France).

--	--	--

Cadre réglementaire

Les collectes d'échantillons biologiques et données analysées dans cette étude étaient issues du soin courant pour les patients du CHU de Lille, et ont été collectées dans le cadre de protocoles approuvés par le comité d'éthique local de l'Hôpital Foch (numéro d'agrément : 20-07-15) pour les patients de l'Hôpital Foch à Paris, par le comité d'éthique local de l'Hôpital Cochin (numéro d'agrément: AAA-2020-08050) pour les patients de l'Hôpital Cochin à Paris et par le Comité d'éthique local de l'Hôpital Erasme (numéro d'agrément : P2017/443) pour les patients de l'Hôpital Erasme à Bruxelles. Le recueil et le traitement des données mis en œuvre dans cette étude ont fait l'objet d'une déclaration auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés. Conformément aux législations en vigueur, l'obtention du consentement écrit des participants n'était pas requise dans le cadre de cette étude rétrospective.

Données recueillies

Les données suivantes ont été recueillies lorsque disponibles puis analysées :

- Les paramètres démographiques : genre, âge, poids (et poids idéal théorique), taille, et indice de masse corporelle (IMC),
- Les comorbidités préexistantes à l'admission en réanimation suivantes : diabète, bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance respiratoire chronique, insuffisance cardiaque chronique, cirrhose Child B ou insuffisance rénale chronique (définie par une clairance inférieure à 30ml/min ou une épuration extra rénale) immunodépression (définie par la présence d'un

--	--	--

cancer solide actif, d'une hémopathie active sans leucopénie, d'une corticothérapie au long cours à 1 mg/kg/j dans les 3 mois précédant l'hospitalisation)),

- Les scores de gravités : l'IGS II et le SOFA à l'admission, l'échelle ordinale OMS de sévérité de la défaillance respiratoire (**Annexe 1**) à J1, et aux 7^{ème} (J7), 10^{ème} (J10) et 28^{ème} jours (J28) suivant l'admission en réanimation,
- Les caractéristiques de l'atteinte scannographique initiale et le pourcentage d'atteinte parenchymateuse pulmonaire,
- La prise en charge respiratoire au cours des 48 premières heures : OHDN, de CPAP, de VNI, de VM invasive, de DV vigile et d'ECMO,
- Les données biologiques à J1, ainsi qu'aux 3^{ème} (J3) et 5^{ème} jours (J5) suivant l'admission en réanimation : leucocytes, lymphocytes, phénotypage lymphocytaire, fibrinogène, D-dimères, ferritine, LDH, TCA ratio, CRP, PCT
- Le dosage sanguin d'endocan à J1 et J3,
- Les durées totales de traitement par antibiotiques, antifongiques et antiviraux pendant toutes la durée de l'hospitalisations
- Le nombre de jour à J28 passé sans traitement antibiotique, antifongique et antiviraux.
- Les caractéristiques du séjour en réanimation : la durée de ventilation invasive, la durée de support par ECMO VV, la durée du séjour en réanimation, la mortalité à J28 et en réanimation.

Objectifs de l'étude

Objectif principal

--	--	--

L'objectif principal de notre étude était de caractériser le profil des patients pris en charge en réanimation pour un SDRA et présentant un taux d'endocan élevé à l'admission.

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Évaluer les taux sanguins d'endocan dosés à J1 et J3 selon l'existence ou non d'une aggravation respiratoire à J7,
- Évaluer les taux sanguins des autres marqueurs biologiques dosés à J1 et J3 selon l'existence ou non d'une aggravation respiratoire à J7.

Définitions

Définition des groupes selon le taux d'endocan à J1

Afin de décrire les caractéristiques associées aux taux d'endocan à l'admission en réanimation, nous avons séparé les patients en deux groupes :

- Un groupe « Endocan J1 élevé », présentant un taux d'endocan à l'admission en réanimation supérieur ou égal à la valeur médiane dans notre cohorte, retrouvé à 5,23 ng/mL,
- Un groupe « Endocan J1 bas », présentant un taux d'endocan à l'admission en réanimation inférieur à 5,23 ng/mL.

Définition des groupes selon l'évolution de la défaillance respiratoire à J7

Nous avons également classé les patients en deux groupes selon l'évolution de la défaillance respiratoire entre J1 et J7 :

--	--	--

- Groupe « Aggravation » : patients présentant une variation ≥ 1 de la valeur de l'échelle ordinale OMS entre J0 et J7,
- Groupe « Pas d'aggravation » : patients présentant une variation ≤ 0 de la valeur de l'échelle ordinale OMS entre J0 et J7.

Analyses statistiques

Les variables continues ont été exprimées sous forme de médiane et d'intervalle interquartile. Les variables catégorielles ont été exprimées sous forme de nombre et de pourcentage.

La comparaison entre deux variables quantitatives à un temps donné a été effectuée au moyen du test de Mann-Whitney. Les variables catégorielles ont été comparées par tests du Chi2 ou de Fischer selon les valeurs des effectifs marginaux des tableaux de contingence.

Tous les tests statistiques étaient bilatéraux, et les valeurs $p < 0,05$ étaient considérées comme statistiquement significatives. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant les logiciels R version 4.1.2 (R foundation for statistical computing, Vienne, Autriche) et GraphPad Prism version 9.5.2 (GraphPad Software, Boston, MA, USA).

--	--	--

Résultats

A. Description de la population

Au total, 415 patients ont été inclus dans notre étude

Les caractéristiques de notre population sont reportées dans le **Tableau 1**. Notre cohorte est composée de 122 (29%) de femmes avec un âge médian de 64 ans. L'IMC médian est de 29 kg/m². La comorbidité la plus fréquente est le diabète qui concerne 114 (32%) de nos patients. Concernant les scores de gravité à l'admission, l'IGS II médian est à 39, le score OMS médian à 7 et le SOFA médian est, quant à lui, à 3.

Tableau 1. Caractéristiques de la population

	Effectif total
	N = 415
Femme	122 (29)
Âge (ans)	64 (54 - 71)
Poids à l'admission (kg)	85 (76 - 100)
Taille (cm)	173 (165 - 178)
IMC (kg/m²)	29 (25 - 34)

--	--	--

Comorbidités à l'admission		
Diabète		114 (32)
Insuffisance respiratoire chronique		24 (6)
BPCO		36 (13)
Insuffisance cardiaque chronique		39 (12)
Cirrhose (Child B ou C)		9 (2)
Insuffisance rénale chronique		33 (8)
Immunodépression		36 (12)
IGS II à l'admission		39 (31 - 49)
SOFA à l'admission		3 (2 - 8)
Echelle ordinale OMS de sévérité de la défaillance respiratoire à l'admission		7 (6 - 8)
Origine du SDRA		
COVID		351 (85%)
Non-COVID		64 (15%)
Atteinte pulmonaire au scanner d'admission (%)		50 (38 - 63)
Atteinte prédominante au scanner		
Condensante		43 (28)
Interstitielle		105 (67)

Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane et intervalle interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées par leur effectif et pourcentage de l'effectif total hors données manquantes.

L'Échelle OMS est une échelle permettant d'évaluer la défaillance respiratoire est présentée en Annexe 1. BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive, HTA : Hypertension Artérielle, IMC : Indice de Masse Corporelle.

--	--	--

Le **Tableau 2** reprend les données d'évolution de la population au cours de l'hospitalisation. Lors des 48 premières heures de prise en charge en réanimation, 217 (71%) des patients bénéficient d'une OHDN, 51 (18%) de séances de décubitus ventral, 124 (33%) d'une ventilation invasive et 20 (11%) d'une ECMO. Une antibiothérapie était initiée dans les 48 h chez 226 (73 %) patients.

On retrouve une valeur médiane de 6 jours pour la durée d'antibiothérapie au cours de l'hospitalisation, de 18 jours pour le nombre de jours sans antibiothérapie à J28 et de 28 jours pour les nombres de jours sans antifongiques et sans antiviraux à J28.

La durée de ventilation mécanique invasive est retrouvée en médiane à 2 jours. La durée médiane du séjour en réanimation est de 11 jours.

Au total, 108 patients sont décédés au cours du séjour en réanimation, soit un taux de mortalité de 28%.

Tableau 2. Evolution de la population en réanimation

	Effectif total
	N = 415
Evolution au cours des 48 premières heures	
OHDN	217 (71)
CPAP	93 (30)
VNI	107 (31)
VI	124 (33)
ECMO	20 (11)

--	--	--

Antibiothérapie	226 (73)
Décubitus Ventral	51 (18)
Caractéristique au cours du séjours	
Infection bactérienne	81 (41)
Infection fongique	20 (10)
Réactivation virale	15 (8)
Durée d'antibiothérapie (jours)	6 (3 - 14)
Durée d'antifongique (jours)	0 (0 - 0)
Durée d'antiviraux (jours)	0 (0 - 0)
Nombre de jours sans antibiothérapie à J28	18 (5 - 24)
Nombre de jours sans antifongique à J28	28 (15 - 28)
Nombre de jours sans antiviraux à J28	28 (18 - 28)
Complications thrombotiques	62 (18)
Durée de VI (jours)	2 (0 - 14)
Durée de séjour en réanimation (jours)	11 (6 - 22)
Décès à J28	97 (28)
Décès en réanimation	108 (28)
Echelle ordinale OMS de sévérité de la défaillance respiratoire à J7	8 (6 - 9)

Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane et intervalle interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées par leur effectif et pourcentage de l'effectif total hors données manquantes. CPAP : Continuous Positive Airway Pressure, ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation, OHDN : Oxygénothérapie

--	--	--

à Haut Débit Nasale, SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë, VI : Ventilation Invasive, VNI : Ventilation Non-Invasive.

B. Comparaisons selon le taux plasmatique d'endocan à l'admission

Nous présentons les caractéristiques initiales de la population selon le taux d'endocan à l'admission en réanimation dans le **Tableau 3**. La population a été divisée en 2 groupes pour les analyses : un groupe « Endocan J1 bas » défini par une valeur inférieure à la médiane de l'endocan à l'admission, retrouvée à 5,23 ng/mL dans notre cohorte, et un groupe « Endocan J1 haut » incluant les patients dont la valeur d'endocan à l'admission était supérieure ou égale à 5,23 ng/mL.

Les patients diabétiques étaient plus nombreux dans le groupe « Endocan J1 haut » (61 patients (38%)) que dans le groupe « Endocan J1 bas » (51 patients (27%)) ($p=0,042$). Les patients du groupe « Endocan J1 haut » avaient un score IGS II plus élevé (42 (32 – 52)) que dans le groupe « Endocan J1 bas » (37 (29 – 47)) ($p = 0,002$). De plus, les patients du groupe « Endocan J1 haut » avaient un score SOFA plus haut (4 (2 – 9)) que ceux du groupe « Endocan J1 bas » (3 (2 – 5)) ($p = 0,001$).

Tableau 3. Caractéristiques de la population selon le taux d'endocan à J1

	Endocan J1		p
	< 5,23 ng/mL N = 207	≥ 5,23 ng/mL N = 208	
Femme	56 (27)	65 (31)	0,41
Âge (ans)	63 (55 - 69)	64 (54 - 72)	0,69

--	--	--

Poids à l'admission (kg)	85 (76 - 100)	85 (75 - 100)	0,69
Taille (cm)	173 (168 - 178)	173 (165 - 178)	0,5
IMC (kg/m²)	29 (25 - 34)	29 (25 - 34)	0,77
Comorbidités à l'admission			
Diabète	51 (27)	63 (38)	0,042
Insuffisance respiratoire chronique	12 (6)	11 (6)	1
BPCO	22 (16)	13 (9)	0,092
Insuffisance cardiaque chronique	13 (8)	25 (15)	0,097
Cirrhose (Child B ou C)	2 (1)	7 (4)	0,16
Insuffisance rénale chronique	15 (8)	18 (9)	0,66
Immunodépression	18 (11)	18 (13)	0,78
IGS II à l'admission	37 (29 - 47)	42 (32 - 52)	0,002
SOFA à l'admission	3 (2 - 5)	4 (2 - 9)	0,001
Echelle ordinale OMS de sévérité de la défaillance respiratoire à l'admission	6 (6 - 8)	7 (6 - 9)	0,14
Origine du SDRA			
COVID	189 (91)	165 (79)	
Non-COVID	19 (9)	43 (21)	< 10 ⁻³
Atteinte pulmonaire au scanner d'admission (%)	50 (38 - 63)	50 (37 - 75)	0,67
Atteinte prédominante au scanner			
Condensante	18 (25)	24 (29)	
Interstitielle	50 (70)	55 (66)	0,78

--	--	--

Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane et intervalle interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées par leur effectif et pourcentage de l'effectif total hors données manquantes. L'Échelle OMS est une échelle permettant d'évaluer la défaillance respiratoire est présentée en Annexe 1. BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive, HTA : Hypertension Artérielle, IMC : Indice de Masse Corporelle.

Les caractéristiques liées à l'évolution des patients selon le taux d'endocan à l'admission en réanimation sont présentées dans le **Tableau 4**.

On retrouve une différence significative sur la mortalité en réanimation (39 patients (23%) dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 56 patients (33%) dans le groupe « Endocan J1 haut » ; $p = 0,039$) et sur la mortalité à J28 (40 patients (22%) dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 65 patients (33%) dans le groupe « Endocan J1 haut » ($p = 0,029$).

Nous retrouvons en outre une différence sur le recours à la ventilation invasive dans les 48 premières heures de prise en charge avec 42 (23%) patients dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 80 (43%) patients dans le groupe « Endocan J1 haut » ($p < 0,001$). Cette différence se maintient pour la durée de ventilation mécanique retrouvée à 0 (0 - 13) jours dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 5 (0 - 15) jours dans le groupe « Endocan J1 haut » ($p = 0,02$).

Il existe également une différence significative sur le nombre de jours sans antibiothérapie à J28, à 21 (7 - 26) jours dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 12 (4 - 23) jours dans le groupe « Endocan J1 haut » ($p = 0,043$). Il en est de même pour le nombre de jours sans antifongique et sans antiviraux à J28 avec respectivement 28 (25 - 28) jours dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 28 (10 - 28) jours dans le groupe « Endocan J1 haut » ($p = 0,001$) pour les antifongiques et 28 (24 - 28) jours dans le

--	--	--

groupe « Endocan J1 bas » vs. 28 (13 - 28) jours dans le groupe « Endocan J1 haut » pour les antiviraux (p = 0,013).

En revanche la présence de complications thrombotiques (embolie pulmonaire et/ou thrombose veineuse profonde) ne présente pas de différence significative entre le groupe « Endocan J1 bas » avec 32 (17%) patients contre 30 (19%) patients dans le groupe « Endocan J1 haut » avec (p = 0,84).

Tableau 4. Evolution de la population selon le taux d'endocan J1

	Endocan J1		p
	< 5,23 ng/mL	≥ 5,23 ng/mL	
	N = 207	N = 208	
Prise en charge dans les premières 48h			
OHDN	113 (69)	103 (72)	0,64
CPAP	50 (30)	43 (30)	1
VNI	59 (34)	47 (28)	0,28
VI	42 (23)	80 (43)	< 10 ⁻³
ECMO	9 (11)	11 (12)	1
Antibiothérapie	129 (78)	96 (67)	0,04
Décubitus Ventral	29 (21)	22 (15)	0,22
Caractéristiques du séjour en réanimation			

--	--	--

Infection bactérienne	32(35)	48(44)	0,24
Infection fongique	6(7)	14(13)	0,21
Réactivation virale	4(5)	11(10)	0,2
Durée d'antibiothérapie (jours)	6 (3 - 11)	6 (2 - 14)	0,59
Durée d'antifongique (jours)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,062
Durée d'antiviraux (jours)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,6
Nombre de jours sans antibiothérapie à J28	21 (7 - 26)	12 (4 - 23)	0,043
Nombre de jours sans antifongique à J28	28 (25 - 28)	28 (10 - 28)	0,001
Nombre de jours sans antiviraux à J28	28 (24 - 28)	28 (13 - 28)	0,013
Complications thrombotiques	32 (17)	30 (19)	0,84
Durée de VI (jours)	0 (0 - 13)	5 (0 - 15)	0,02
Durée de séjour en réanimation (jours)	10 (6 - 20)	12 (6 - 22)	0,52
Décès à J28	39 (23)	56 (33)	0,039
Décès en réanimation	40 (22)	65 (33)	0,029
Score OMS J7	8 (6 - 9)	8 (6 - 9)	0,65

Les résultats des variables quantitatives sont exprimés en médiane et intervalle interquartile. Les variables catégorielles sont exprimées par leur effectif et pourcentage de l'effectif total hors données manquantes. CPAP : Continuous Positive Airway Pressure, ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation, OHDN : Oxygénothérapie à Haut Débit Nasale, SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë, VI : Ventilation Invasive, VNI : Ventilation Non-Invasive.

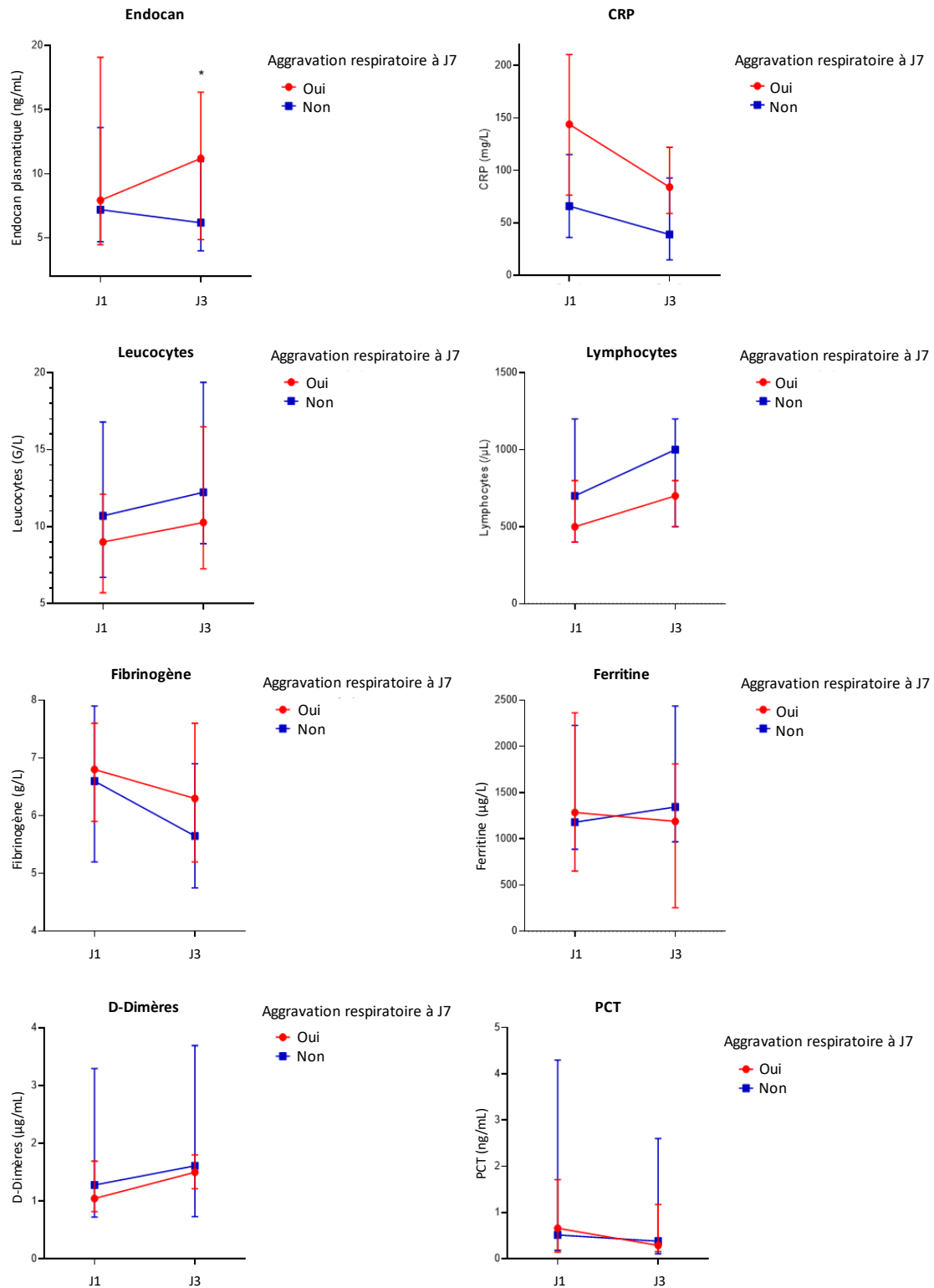
C. Marqueurs de l'inflammation à J1 et J3 selon l'existence d'une aggravation respiratoire à J7

--	--	--

La cinétique des différents marqueurs biologiques de l'inflammation entre J1 et J3 selon l'évolution respiratoire à J7 est représentée dans la **Figure 1**. Une augmentation d'endocan entre J1 et J3 est significativement associée à une aggravation respiratoire ($p < 0,05$). On ne retrouve pas de différence entre les groupes pour la valeur d'endocan à J1 (7,2 (4,7 – 12,8) ng/mL dans le groupe « Pas d'aggravation » vs. 7,9 (4,7 – 18) ng/mL dans le groupe « Aggravation » ; $p = 0,29$). En outre, la valeur d'endocan devient significativement plus élevée à J3 en cas d'aggravation respiratoire (6,2 (4 - 10,8) ng/mL dans le groupe « Pas d'aggravation » vs. 11,2 (5,3 - 16,28) ng/mL dans le groupe « Aggravation » ; $p = 0,042$).

On ne retrouve pas de différence entre les groupes pour les autres marqueurs dosés à J1, et J3.

Figure 1. Evolution des différents marqueurs biologiques de l'inflammation entre J1 et J3 selon l'évolution respiratoire à J7



--	--	--

L'aggravation respiratoire est définie comme une majoration du score OMS d'au moins 1 point entre J0 et J7. La courbe rouge représente les patients ayant une aggravation du score OMS à J7 et la courbe bleue représente les patients présentant une stabilisation ou une amélioration du score OMS à J7. Les données sont représentées par leurs médiane et interquartiles. CRP : Protéine C Réactive, PCT : Procalcitonine. * : $p < 0,05$.

Discussions

A. Synthèse des résultats

Notre étude semble confirmer l'hypothèse selon laquelle l'endocan serait un marqueur témoignant d'un profil de SDRA plus à risque de développer des complications en réanimation et ayant un moins bon pronostic. Ainsi, un endocan supérieur 5,23 ng/mL à l'admission est associé à une mortalité plus élevée dans notre cohorte. De plus ces patients présentaient également un recours à la ventilation invasive et un nombre de jour sans traitement anti-infectieux à J28 plus bas en comparaison au groupe ayant un endocan inférieur à 5,23 ng/mL.

Par ailleurs, notre étude est à notre connaissance la première à avoir analysé les variations d'endocan entre J0 et J3 selon le profil d'évolution respiratoire des patients. Ces analyses, portant sur un effectif restreint de notre cohorte, suggèrent une corrélation entre l'augmentation de l'endocan à J3 et l'aggravation respiratoire à J7, sans que cette association soit retrouvée lorsque l'on s'intéressait à la cinétique d'autres marqueurs inflammatoires. Il s'agit à notre connaissance d'un résultat nouveau, qui s'il était confirmé, ouvrirait la porte à la possibilité d'utiliser entre autres l'endocan afin de monitorer l'efficacité des thérapeutiques étiologiques et symptomatiques mises en place dans le SDRA.

B. Population d'étude

--	--	--

Notre population d'étude est composée majoritairement d'hommes (71%), avec un âge médian de 64 ans, ce qui est cohérent avec les données épidémiologiques précédemment publiées (1). Les comorbidités métaboliques étaient fréquemment retrouvées, avec notamment un IMC moyen à 29 kg/m² et un antécédent de diabète présent dans 32% des cas.

Une infection à SARS-CoV-2 était à l'origine du SDRA dans la grande majorité des cas puisqu'elle concernait 85% de nos patients.

Concernant la prise en charge au cours des 48 premières heures en réanimation nous retrouvons un recours à l'OHDN dans 71% et à la ventilation mécanique dans 33% des cas. La mise en place d'une ECMO est retrouvée dans 11 % des cas. Enfin, on relève dans notre cohorte un taux de mortalité de 28% sur l'ensemble du séjour en réanimation, se situant à un niveau inférieur aux chiffres retrouvés dans la littérature (26).

A noter qu'il existait une différence significative sur les patients souffrant de diabète avec la présence de plus de patients diabétiques dans le groupe endocan haut. Ceci peut notamment être expliqué par un taux d'endocan plus élevé dans la littérature chez les patients diabétiques et notamment en cas de diabète compliqué (27). Une autre explication possible est que notre cohorte est composée de nombreux patients pris en charge pour un SDRA en lien avec une pneumopathie à SARS-CoV-2, pour lesquels le diabète a été décrit comme étant associé à des formes plus sévères (28,29).

C. Intérêt d'endocan et des autres biomarqueurs pour caractériser le profil de patients au cours de l'inflammation aiguë pulmonaire

Plusieurs études ont exploré à ce jour l'apport de l'endocan et d'autres biomarqueurs à visée pronostique au cours des situations d'inflammation aiguë pulmonaire. Ainsi,

--	--	--

l'endocan a été décrit comme étant plus élevé chez les patients atteints de pneumonie ayant développé un SDRA que chez ceux demeurant indemnes de SDRA, contrairement à la CRP, la PCT et les leucocytes, pour lesquels aucune différence entre les groupes n'était observée (21). Dans une autre étude réalisée dans une population pédiatrique atteinte de pneumonie bactérienne, le taux d'endocan était significativement augmenté chez les non-survivants par rapport aux survivants, contrairement à ce qui était retrouvé pour la CRP et la PCT (23).

De même, dans une étude s'intéressant à l'évolution de la pneumopathie aigue communautaire, l'endocan était associé à la gravité de l'atteinte contrairement à la CRP et aux leucocytes (30). Une étude portant enfin sur des patients atteints de SDRA retrouvait des conclusions similaires, avec des valeurs d'endocan et de PCT significativement plus élevées chez les non-survivants par rapport aux survivants, alors que cette différence n'était pas retrouvée pour la CRP, les leucocytes et les PNN (21).

Dans l'ensemble de ces travaux, les données suggèrent donc l'existence de valeurs initialement plus élevées d'endocan en cas d'inflammation pulmonaire plus sévère, ce qui semble contraster avec les résultats retrouvés pour les autres biomarqueurs étudiés. Soulignons néanmoins que les différences de niveaux d'endocan retrouvées entre les groupes selon leur pronostic semblent, bien que statistiquement significatives, cliniquement peu pertinentes pour prédire en soi l'évolution du patient. Ainsi, dans notre travail, même si le taux de survie en réanimation semblait moindre en cas d'endocan initialement $> 5,23$ ng/mL, on peut constater que le taux de ventilation invasive à l'admission était également fortement corrélé au niveau d'endocan à l'admission. Ceci souligne bien l'intérêt limité du recours au biomarqueur

--	--	--

afin de décrire la sévérité du patient, dont le niveau de gravité peut être globalement appréhendé par la simple observation clinique.

Dans le même ordre d'idée, plusieurs explications peuvent être avancées afin d'interpréter la relation que nous avons retrouvée entre taux d'endocan initialement élevés et exposition aux anti-infectieux durant le séjour en réanimation. L'effet supposément immunomodulateur de l'endocan, décrit dans divers modèles *in vitro* et *in vivo* (14,31,32), permet d'envisager la possibilité d'un état d'immunoparalysie post-agressive dont le niveau d'expression d'endocan serait un des acteurs. De manière plus indirecte, le taux d'endocan, corrélé au degré de gravité initiale des patients, pourrait tout simplement être le reflet de sujets plus graves, présentant un risque accru de complications, notamment infectieuses. Des analyses testant les contributions respectives de ces différentes hypothèses pourraient s'avérer intéressante afin d'interpréter ces résultats, mais étaient malheureusement rendues difficilement réalisables compte-tenu des effectifs au sein des sous-groupes de notre cohorte.

Par contraste avec l'évaluation du taux initial d'endocan dont l'intérêt pratique sur le plan clinique semble limité, la cinétique du biomarqueur entre J1 et J3 pourrait s'avérer être un outil intéressant afin de dépister les états inflammatoires « incontrôlés ». Ces résultats restent néanmoins tout à fait préliminaires, et nécessitent d'être validés à plus large échelle avant qu'une quelconque utilisation d'endocan dans cette indication puisse être proposée.

D. Points forts et limites de l'étude

1. Points forts

--	--	--

Notre étude présente plusieurs points forts. Il s'agit en effet d'une étude multicentrique couvrant une large période. De plus, notre cohorte est à ce jour la plus grande parmi celles s'étant intéressées à l'intérêt d'endocan au cours du SDRA. Par ailleurs, il s'agit à notre connaissance de l'étude la plus complète en termes de variables étudiées concernant la relation entre endocan à l'admission et caractéristiques du patient durant séjour en réanimation.

2. Points faibles

Une des limites principales de ce travail concerne le caractère rétrospectif de l'étude, à l'origine de données manquantes (**Annexes 3 et 4**). Notons en particulier les valeurs de l'endocan à J3, qui n'étaient disponibles que chez une centaine de patients de notre cohorte. Ainsi, les résultats sur l'intérêt potentiel d'évaluer la cinétique d'endocan entre J1 et J3 sont à interpréter avec beaucoup de prudence, et restent à ce stade tout à fait exploratoires. Une deuxième limite vient du fait que sur l'ensemble de la population incluse, une grande majorité des patients étaient hospitalisés pour un SDRA à SARS-CoV-2, limitant de fait l'extrapolation de nos résultats à l'ensemble des patients atteints de SDRA. Une troisième limite à mentionner concerne le caractère limité de nos analyses, avec notamment l'absence de réalisation de modèles multivariés, du fait d'effectifs nous semblant insuffisants dans les sous-groupes d'intérêts. En outre, l'hétérogénéité de notre cohorte en termes de gravité du SDRA constitue une 4^{ème} limite importante de ce travail. Nous avons en effet choisi d'inclure les patients entrant dans les critères de Berlin, intubés comme non-intubés, correspondant de fait à des niveaux de gravité très différents. Un des corollaires de ce point est que nous ne disposons à l'heure actuelle d'aucune donnée concernant la possible modification des taux sanguins d'endocan, marqueur de stress pulmonaire, en cas d'intubation. Dans

--	--	--

l'attente de données expérimentales visant à clarifier ce point, des analyses réalisées de manière distinctes chez les patients intubés et non-intubés dans notre cohorte auraient permis d'apporter des éléments de réponse à cette question. De telles analyses nous apparaissaient néanmoins impossibles à réaliser dans ce travail, du fait des effectifs au sein des différents groupes concernés.

E. Perspectives

L'endocan semble bien être un indicateur du degré de sévérité du processus inflammatoire pulmonaire au cours du SDRA.

L'existence d'une possible corrélation entre l'augmentation de l'endocan entre J1 et J3 et l'aggravation du SDRA à J7 est un élément nouveau qui pourrait avoir un intérêt pratique au lit du malade.

En effet, la mise en évidence d'une majoration du taux d'endocan à J3 comparativement à l'admission pourrait être utilisé à fin « d'alerte » afin de rechercher et corriger un facteur de mauvais contrôle de l'inflammation pulmonaire : traitement étiologique inadapté, ventilation trop agressive, lésions auto-induites par la ventilation spontanée. Ainsi, le monitoring de l'endocan au cours du SDRA pourrait permettre la mise en place d'actions correctives précoces, comme cela a été largement conceptualisé et mis en application avec l'early goal-directed therapy dans le sepsis. Cependant il convient de rester prudent sur ces perspectives, et d'autres études sont nécessaires afin d'étayer cette potentielle utilisation de l'endocan.

--	--	--

Conclusion

Nos résultats semblent montrer qu'un taux élevé d'endocan à l'admission en réanimation d'un patient pris en charge pour un SDRA pourrait être associée à un profil de patient à plus haut risque de complications et de décès. Cependant, il est à noter que ces patients sont plus souvent assistés par ventilation mécanique, ont un score de gravité IGS2 plus élevé à l'admission, témoignant d'un niveau de gravité plus élevé. L'endocan semble dans ce contexte présenter un faible intérêt du fait par comparaison avec d'autres marqueurs évidents, en particulier cliniques, permettant de prédire un risque de moins bon pronostic.

Nos résultats suggèrent en outre que l'évolution de l'endocan entre J1 et J3 pourrait permettre de prédire l'aggravation du SDRA et donc pourrait servir de signal d'alerte en cas d'augmentation à J3. Ainsi, une augmentation du taux d'endocan à J3 devrait possiblement amener à rechercher d'éventuels facteurs de prise en charge inadaptée du SDRA. Des études complémentaires s'avèrent nécessaires afin de confirmer ces hypothèses.

--	--	--

Bibliographie :

1. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):788-800.
2. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 20 juin 2012;307(23):2526-33.
3. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 4 mai 2000;342(18):1334-49.
4. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, Poole D, Amato MBP, Antonelli M, et al. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensive Care Med*. juill 2023;49(7):727-59.
5. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 20 oct 2005;353(16):1685-93.
6. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. août 2012;122(8):2731-40.
7. Reilly JP, Zhao Z, Shashaty MGS, Koyama T, Jones TK, Anderson BJ, et al. Exposure to ambient air pollutants and acute respiratory distress syndrome risk in sepsis. *Intensive Care Med*. août 2023;49(8):957-65.
8. Reilly JP, Zhao Z, Shashaty MGS, Koyama T, Christie JD, Lanken PN, et al. Low to Moderate Air Pollutant Exposure and Acute Respiratory Distress Syndrome after Severe Trauma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2019;199(1):62-70.
9. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem*. 23 août 1996;271(34):20458-64.
10. Depontieu F, de Freitas Caires N, Gourcerol D, Giordano J, Grigoriu B, Delehedde M, et al. Development of monoclonal antibodies and ELISA specific for the mouse vascular endocan. *J Immunol Methods*. 30 avr 2012;378(1-2):88-94.
11. De Freitas Caires N, Gaudet A, Portier L, Tsicopoulos A, Mathieu D, Lassalle P. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. déc 2018;22(1):280.
12. Zhang X, Zhuang R, Wu H, Chen J, Wang F, Li G, et al. A novel role of endocan in alleviating LPS-induced acute lung injury. *Life Sci*. 1 juin 2018;202:89-97.

--	--	--

13. Béchard D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, et al. Endocan is a novel chondroitin sulfate/dermatan sulfate proteoglycan that promotes hepatocyte growth factor/scatter factor mitogenic activity. *J Biol Chem.* 21 déc 2001;276(51):48341-9.
14. Béchard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tscopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 sept 2001;167(6):3099-106.
15. Fernández-Sarmiento J, Molina CF, Salazar-Pelaez LM, Flórez S, Alarcón-Forero LC, Sarta M, et al. Biomarkers of Glycocalyx Injury and Endothelial Activation are Associated with Clinical Outcomes in Patients with Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Intensive Care Med.* janv 2023;38(1):95-105.
16. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tscopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* févr 2006;34(2):532-7.
17. Palud A, Parmentier-Decrucq E, Pastre J, De Freitas Caires N, Lassalle P, Mathieu D. Evaluation of endothelial biomarkers as predictors of organ failures in septic shock patients. *Cytokine.* juin 2015;73(2):213-8.
18. Pauly D, Hamed S, Behnes M, Lepiorz D, Lang S, Akin I, et al. Endothelial cell-specific molecule-1/endocan: Diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock. *J Crit Care.* févr 2016;31(1):68-75.
19. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvasc Res.* mai 2014;93:92-7.
20. Orbegoza D, Rahmanian L, Irazabal M, Mendoza M, Annoni F, De Backer D, et al. Endocan as an early biomarker of severity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 7 sept 2017;7(1):93.
21. Tang L, Zhao Y, Wang D, Deng W, Li C, Li Q, et al. Endocan levels in peripheral blood predict outcomes of acute respiratory distress syndrome. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:625180.
22. Khalaji A, Amirkhani N, Sharifkashani S, Peiman S, Behnouch AH. Systematic Review of Endocan as a Potential Biomarker of COVID-19. *Angiology.* févr 2024;75(2):107-15.
23. Taşar S, Fidancı İ, Bulut İ, Kırtıl G, Saç RÜ, Taşar MA. Role of Serum Endocan Levels in Children with Bacterial and Viral Pneumonia: A Prospective, Case-Control Study. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol.* déc 2022;35(4):145-52.
24. Pascreau T, Tcherakian C, Zuber B, Farfour E, Vasse M, Lassalle P. A high blood endocan profile during COVID-19 distinguishes moderate from severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Lond Engl.* 6 mai 2021;25(1):166.

--	--	--

25. Dubar V, Chenevier-Gobeaux C, Poissy J, Gaudet A. What applications for plasma endocan measurement in intensive care? A clarification. *Crit Care Lond Engl*. 17 oct 2023;27(1):397.
26. Zhan K, Wang L, Lin H, Fang X, Jia H, Ma X. Novel inflammatory biomarkers in the prognosis of COVID-19. *Ther Adv Respir Dis*. 2023;17:17534666231199679.
27. Khalaji A, Behnoush AH, Saeedian B, Khanmohammadi S, Shokri Varniab Z, Peiman S. Endocan in prediabetes, diabetes, and diabetes-related complications: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 16 mai 2023;15(1):102.
28. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin E Investig En Arterioscler Publicacion Of Soc Espanola Arterioscler*. 2021;33(3):151-7.
29. de Almeida-Pititto B, Dualib PM, Zajdenverg L, Dantas JR, de Souza FD, Rodacki M, et al. Severity and mortality of COVID 19 in patients with diabetes, hypertension and cardiovascular disease: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020;12:75.
30. Kao SJ, Chuang CY, Tang CH, Lin CH, Bien MY, Yu MC, et al. Plasma endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in management of community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med*. mars 2014;52(3):445-51.
31. Gaudet A, Portier L, Prin M, Copin MC, Tscopoulos A, Mathieu D, et al. Endocan regulates acute lung inflammation through control of leukocyte diapedesis. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1 sept 2019;127(3):668-78.
32. Hureau M, Portier L, Prin M, de Nadai P, Balsamelli J, Tscopoulos A, et al. Evaluation of Endocan as a Treatment for Acute Inflammatory Respiratory Failure. *Cells*. 7 janv 2023;12(2):257.

--	--	--

Annexes

Annexe 1. Echelle ordinale OMS de sévérité de la défaillance respiratoire

Patient State	Descriptor	Score
Uninfected	Uninfected; no viral RNA detected	0
Ambulatory mild disease	Asymptomatic; viral RNA detected	1
	Symptomatic; independent	2
	Symptomatic; assistance needed	3
Hospitalised: moderate disease	Hospitalised; no oxygen therapy*	4
	Hospitalised; oxygen by mask or nasal prongs	5
Hospitalised: severe diseases	Hospitalised; oxygen by NIV or high flow	6
	Intubation and mechanical ventilation, $pO_2/FiO_2 \geq 150$ or $SpO_2/FiO_2 \geq 200$	7
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ ($SpO_2/FiO_2 < 200$) or vasopressors	8
	Mechanical ventilation $pO_2/FiO_2 < 150$ and vasopressors, dialysis, or ECMO	9
Dead	Dead	10

--	--	--

Annexe 2. Paramètres biologiques à J1 et J3

Paramètres Biologiques	J1	J3
CRP (mg/L)	137 (71 - 203)	49 (29 - 104)
Leucocytes (1000 cellules/mm3)	8,30 (6 - 12)	10,5 (8 - 14)
Lymphocytes (1000 cellules/mm3)	700 (473 - 1000)	700 (500 - 1200)
Fibrinogène (g/L)	6,60 (5,53 - 7,60)	5,90 (4,93 - 6,80)
D-Dimères (µg/L)	1,29 (0,61- 2,46)	1,18 (0,60 - 1,92)
Ferritine (µg/L)	1193 (667 - 2304)	1264 (788 -2070)
LDH (UI/L)	481 (373 - 588)	472 (376 - 622)
PCT (ng/mL)	0,40 (0,14 - 1,54)	0,23 (0,10- 0,94)
Endocan (ng/mL)	5,23 (2,8 - 10,2)	6,7 (4,7 -11,6)

--	--	--

Annexe 3. Données cliniques manquantes

	Endocan J1	
	< 5,23 ng/mL N = 207	≥ 5,23 ng/mL N = 208
Genre	0	0
Âge (ans)	0	0
Poids à l'admission (kg)	42	54
Taille (cm)	45	59
IMC (kg/m²)	43	59
Comorbidités à l'admission		
Diabète	21	43
Insuffisance respiratoire chronique	10	16
BPCO	69	59
Insuffisance cardiaque chronique	48	37
Cirrhose (Child B ou C)	10	16
Insuffisance rénale chronique	10	16
Immunodépression	42	65
IGS II à l'admission	56	50
SOFA à l'admission	65	38
Echelle ordinale OMS de sévérité de la défaillance respiratoire à l'admission	154	107

Origine du SDRA	0	0
Atteinte pulmonaire au scanner d'admission	67	73
Atteinte prédominante au scanner	136	124
Prise en charge dans les premières 48h		
OHDN	43	65
CPAP	42	65
VNI	31	38
VI	23	22
ECMO	127	113
Antibiothérapie	42	65
Décubitus Ventral	69	59
Caractéristiques du séjour en réanimation		
Infection bactérienne	116	100
Infection fongique	116	100
Réactivation virale	116	100
Durée d'antibiothérapie (jours)	103	90
Durée d'antifongique (jours)	114	99
Durée d'antiviraux (jours)	116	100
Nombre de jours sans antibiothérapie à J28	116	100
Nombre de jours sans antifongique à J28	116	100
Nombre de jours sans antiviraux à J28	116	100

--	--	--

Complications thrombotiques	19	44
Durée de VI (jours)	52	36
Durée de séjour en réanimation (jours)	79	45
Décès à J28	34	39
Décès en réanimation	25	8
Score OMS J7	171	128

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure, ECMO : Extra Corporeal Membrane Oxygenation, OHDN :

Oxygénothérapie à Haut Débit Nasale, SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë, VI : Ventilation Invasive,

VNI : Ventilation Non-Invasive.

--	--	--

Annexe 4. Données biologiques manquantes

Paramètres Biologiques	Sans aggravation respiratoire à J7		Aggravation respiratoire à J7	
	N = 84		N = 32	
	J1	J3	J1	J3
CRP (mg/L)	0	11	0	11
Leucocytes (1000 cellules/mm3)	1	12	0	9
Lymphocytes (1000 cellules/mm3)	41	57	12	22
Fibrinogène (g/L)	25	32	2	14
D-Dimères (µg/L)	40	50	7	20
Ferritine (µg/L)	39	54	6	22
LDH (UI/L)	47	44	16	23
PCT (ng/mL)	2	10	0	12
Endocan (ng/mL)	0	43	0	14

--	--	--

AUTEURE : Nom : Dautigny

Prénom : Anne-Laure

Date de soutenance : 7 octobre 2024

Titre de la thèse : Caractérisation du profil de patients présentant un taux élevé d'endocan à la prise en charge initiale du syndrome de détresse respiratoire aigüe

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Réanimation

DES + FST/option : Médecine intensive réanimation

Mots-clés : SDRA, endocan

Résumé :

Contexte : Le syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) est un syndrome responsable de nombreuses hospitalisations en réanimation, associé à des taux de mortalité importants. Endocan est un biomarqueur dosé dans le sang circulant, dont les taux ont été décrits comme associés à la mortalité du SDRA. Ces résultats sont néanmoins inconstants et reposent sur des études de faible effectif. De plus, la signification d'un taux d'endocan élevé à la prise en charge initiale du SDRA reste globalement focalisée sur la sévérité initiale et la mortalité des patients, et s'est peu intéressée aux autres caractéristiques de l'évolution du patient en réanimation. Cette étude avait pour but de caractériser le profil des patients pris en charge en réanimation pour un SDRA et présentant un taux d'endocan élevé à l'admission.

Matériels et méthodes : Etude de cohorte rétrospective multicentrique réalisée dans le Pôle de Médecine Intensive – Réanimation du CHU de Lille, dans le Service de Réanimation Polyvalente de l'Hôpital Foch à Suresnes, dans le Service de Réanimation de l'Hôpital Cochin à Paris et le Service de Réanimation de l'Hôpital Erasme à Bruxelles, ayant analysé 415 patients inclus sur la période de février 2014 à mars 2022. Les patients inclus étaient admis en réanimation pour un SDRA et ont tous bénéficié d'un dosage sanguin de l'endocan à J1. Nous avons étudié l'association entre taux sanguin élevé d'endocan à J1 et caractéristiques des patients lors de leur séjour en réanimation, ainsi que la corrélation entre l'aggravation du SDRA et la cinétique d'endocan entre J1 et J3.

Résultats : Nous avons séparé notre population en 2 groupes en nous basant sur la valeur médiane d'endocan dans notre cohorte, retrouvée à 5,23 ng/mL. On retrouvait une différence significative sur la mortalité en réanimation (39 patients (23%) dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 56 patients (33%) dans le groupe « Endocan J1 haut » $p = 0,039$. La nécessité du recours à une ventilation invasive dans les 48 premières heures avec 42 (23%) patients dans le groupe « Endocan J1 bas » vs. 80 (43%) patients dans le groupe « Endocan J1 haut » ($p < 0,001$). Une augmentation d'endocan entre J1 et J3 était significativement associée à une aggravation respiratoire à J7 avec une valeur d'endocan devenant significativement plus élevée à J3 en cas d'aggravation respiratoire (6,2 (4 - 10,8) ng/mL dans le groupe « Pas d'aggravation » vs. 11,2 (5,3 - 16,28) ng/mL dans le groupe « Aggravation » ; $p = 0,042$).

Conclusion : Un dosage d'endocan haut à l'admission en réanimation pour un SDRA semble associée à des patients présentant un profil plus à risque de mauvaise évolution avec plus de décès et de complications infectieuses et son évolution entre J1 et J3 pourrait avoir un intérêt pour prédire l'évolution du SDRA.

Composition du Jury :

Président : Professeur Julien POISSY

Assesseurs :

Docteur Thibault DUBURCQ

Docteur Yoann ZERBIB

Directeur de thèse : Docteur Alexandre GAUDET