

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2010

n°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

NOM : HISSEM Prénom : Tarik

Date et Lieu de naissance : 8 décembre 1980 à Agadir (Maroc)

Présentée et soutenue publiquement le : 08/10/2010

Etude de l'osmorégulation de la sécrétion de la vasopressine au cours et décours du choc septique

Président : Professeur Tarek SHARSHAR

Directeur : Docteur Shidasp SIAMI

DES de médecine générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Tarek SHARSHAR

Merci d'avoir accepté la présidence de cette thèse. Merci pour vos conseils et votre encadrement au cours de ce travail mais également dans ma formation. Que cet humble travail soit le témoignage de ma reconnaissance et de ma plus grande admiration.

A Monsieur le Docteur Shidasp SIAMI

Merci pour ton implication, ton dévouement et ta présence tout au long de ce projet et pour tout le reste. Je te serai toujours redevable.

A Monsieur le Docteur Jean-Charles LORENZO

Merci de m'avoir accordé votre confiance et de me soutenir dans la réalisation de mes objectifs.

A Monsieur le Président du jury et tous les membres du jury,

Merci pour l'honneur que vous me faites en participant à ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon grand respect.

A toute l'équipe du service de réanimation de l'hôpital d'Etampes et de l'hôpital Raymond Poincaré,

Tous les médecins, infirmiers, aides soignants, secrétaires, sans qui ce travail n'aurait pas été possible. Et particulièrement à Andréa pour m'avoir hébergé dans son bureau des journées entières et pour son soutien sans faille, à Marco pour son aide précieuse et à ceux qui sont devenus des amis.

A tous les médecins et au personnel des services de biochimie de l'hôpital d'Etampes et de l'hôpital Raymond Poincaré, du centre d'investigation clinique de l'hôpital Européen Georges Pompidou, du service des explorations fonctionnelles de l'hôpital Tenon, et du service des explorations fonctionnelles de l'hôpital Necker Enfants-malades,

Merci pour votre travail, votre disponibilité et votre gentillesse.

A Monsieur le Professeur Djillali ANNANE

Merci de m'avoir montré le chemin de la réanimation. Je suis heureux de pouvoir vous témoigner ici ma gratitude.

A toutes les personnes dont j'ai croisé la route durant mes études de médecine, qui m'ont appris quelque chose, forcément.

Enfin à toutes les personnes qui comptent pour moi

Mes parents qui m'ont toujours soutenu et qui m'ont permis de réaliser mes rêves

Ma sœur, pour tous les moments qu'on a passés ensemble

Ma tante Fatiha et sa petite famille pour leur soutien sans faille

Ma pupuce, merci pour ton amour et ta présence à mes côtés « PAAAMM.....PAM..PAM ! »

A toute ma famille, merci du fond du cœur

A mes grands-parents « BAJDDI, BASIDI, MI RABIA et JDDATI », vous serez toujours dans mon cœur.

Et à tous mes amis... et à tous ceux que j'oublie, merci de me donner autant de rêves.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p. 5
RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES	p. 7
1. Le choc septique	p. 7
2. Vasopressine ou hormone anti-diurétique	p. 8
3. La sensation de soif et le comportement dipsyque	p. 15
4. Vasopressine et choc septique	p. 16
MATERIELS ET METHODES	p. 20
1. Descriptif général de l'étude	p. 20
2. Test osmotique	p. 23
3. Objectifs	p. 27
4. Statistiques	p. 28
RESULTATS	p. 29
1. Phase post-aiguë	p. 29
2. Phase de guérison	p. 32
3. Comparaison des phases post-aiguë et guérison	p. 41
DISCUSSION	p. 46
1. Critères méthodologiques	p. 46
2. Interprétation des résultats	p. 49
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	p. 55
BIBLIOGRAPHIE	p. 57
ANNEXES	p. 63

INTRODUCTION

Le choc septique, se caractérise cliniquement par une hypotension artérielle et des troubles de la perfusion des organes et physiologiquement par une interaction entre les systèmes immunitaire, neuroendocrinien et neurovégétatif [1]. La vasopressine ou hormone anti-diurétique est un élément essentiel à ces interactions car elle contrôle l'osmolalité, la volémie, la pression artérielle mais également l'axe corticotrope et les centres autonomes bulbaires [2]. Ses propriétés hémodynamiques ont légitimé son administration dans les états de choc septique réfractaire [3].

La vasopressine (AVP) sécrétée dans la circulation systémique par la post-hypophyse est synthétisée par les neurones magnocellulaires des noyaux supra-optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. Les deux stimuli majeurs de la sécrétion de la vasopressine sont l'hypernatrémie (ou hyperosmolarité) et l'hypotension artérielle par le truchement respectivement des osmorécepteurs (i.e. osmorégulation) et des barorécepteurs (i.e. barorégulation). Tout état de choc devrait normalement s'accompagner d'une augmentation de la vasopressinémie. Or, il a été montré qu'au cours du choc septique la vasopressinémie diminuait progressivement pour atteindre des valeurs anormalement basses à partir du troisième jour [4, 5]. Ces résultats ont été précurseurs du concept de déficit relatif en vasopressine au cours du choc septique. Les mécanismes de ce déficit inapproprié de la vasopressine ne sont pas entièrement élucidés, même si l'hypothèse d'un défaut de synthèse est avancée [6, 7]. Une altération de l'osmorégulation avait été envisagée, mais n'avait jamais été explorée.

Dans un précédent projet, Siami et al ont étudié au-delà du 3^{ème} jour d'évolution du choc septique les variations de la vasopressinémie au cours d'un test de stimulation osmotique effectué chez 33 patients [8]. Un trouble sévère de l'osmorégulation de la sécrétion d'AVP a été mis en évidence à la phase post-aiguë du choc septique chez plus de la moitié des patients.

Ce travail n'a pas déterminé précisément la durée de ce trouble. Son irréversibilité pourrait être préjudiciable au patient et sa réversibilité serait à notre connaissance unique.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'osmorégulation de la sécrétion de la vasopressine à la phase de guérison du choc septique.

RAPPELS PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES

1. Le choc septique

Le choc septique constitue un enjeu majeur de la réanimation. En effet les infections sévères sont la principale cause d'admission en réanimation [1] comme en témoigne une étude épidémiologique américaine qui retrouve une incidence du sepsis de 240,4/100 000 habitants avec une augmentation annuelle de 8,7% [9]. La mortalité liée au sepsis varie de 20 à 40% selon les études. Cette mortalité s'élève à 60% en cas d'évolution vers un choc septique et à plus de 80% en cas de syndrome de défaillance multiviscérale [1].

Depuis les recommandations d'experts des sociétés nord-américaines, les états septiques sont bien codifiés et le choc septique répond à des critères diagnostiques stricts [10]. Le choc septique est défini comme une succession d'événements biologiques secondaires à l'introduction dans l'organisme d'un agent étranger d'origine infectieuse entraînant une réaction inflammatoire systémique. Il se caractérise notamment par une hyperperméabilité vasculaire et des lésions endothéliales responsables d'une altération vasomotrice aboutissant à une hypotension par vasoplégie et par une hyporéactivité vasculaire aux agents vasoconstricteurs [11].

L'un des objectifs majeurs de la prise en charge de ces patients en choc septique est de lutter contre cette hyporéactivité vasculaire et de restaurer une pression de perfusion tissulaire adéquate.

La vasopressine jouerait un rôle primordial chez les patients en choc septique puisque, de par ses effets vasoconstricteurs et antidiurétiques mais également de par son activité sur les centres neurovégétatifs bulbaires, elle contribuerait à la restauration de l'état hémodynamique.

Le transport axonal de la pro-hormone vers la neurohypophyse prend environ 30 minutes et dépend essentiellement du transporteur, la neurophysine II [17].

La vasopressine est libérée de la neurophysine II et de la copeptine pour être excrétée dans la circulation porte hypophysaire puis systémique.

Le temps moyen de la synthèse hypothalamique à la sécrétion hypophysaire est de 90 minutes. En situation de stress, seulement 10 à 20% du stock de vasopressine peut être sécrété dans la circulation systémique et par la suite la concentration sanguine dépend directement de la synthèse hypothalamique. La demi-vie plasmatique de la vasopressine est courte, environ une dizaine de minutes. La clairance est dépendante de vasopressinases hépatiques et rénales [18].

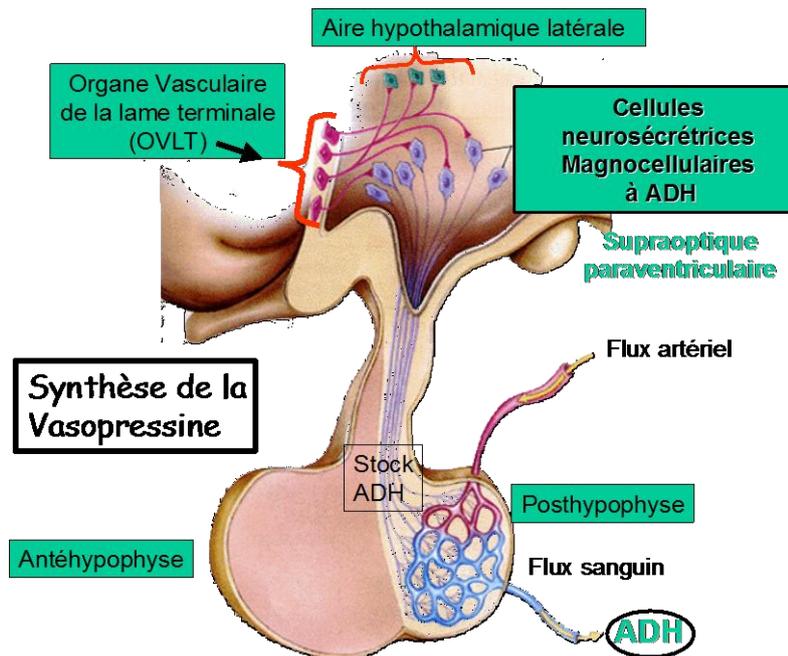


Figure II - Synthèse et transport de la vasopressine

b. Effets physiologiques

• Effet antidiurétique

Le récepteur V2 de l'AVP, situé principalement sur la face interne du tube collecteur rénal, est responsable d'une réabsorption d'eau. Il est couplé par une protéine G à l'adénylcyclase. Son activation par l'AVP provoque une augmentation de l'AMPc qui, grâce à des protéines kinases, favorise l'ouverture des aquaporines de type 2 (AQP2) exprimées à la surface des cellules du tube collecteur.

Sous l'influence de la vasopressine, les AQP2 migrent du cytoplasme vers la membrane apicale des cellules du tube collecteur [12].

• Effets hémodynamiques

L'effet principal hémodynamique de l'AVP est l'augmentation de la pression artérielle.

Plusieurs mécanismes sont en jeu :

- Une vasoconstriction médiée par le récepteur V1 situé principalement sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins systémiques, splanchniques, rénaux et coronariens [12].
- Une vasoconstriction médiée par le blocage des canaux K-ATP dépendants [19-21]
- Une rétention d'eau qui participe à l'augmentation de la volémie par l'intermédiaire des récepteurs V2 et des aquaporines [12]
- Une modification de la sensibilité du baroréflexe par l'intermédiaire du récepteur V1 et de son action sur les centres neurovégétatifs bulbaires [7, 22, 23].
- Un contrôle de l'axe corticotrope [24-26].

• Contrôle de l'axe corticotrope

Par l'intermédiaire du récepteur V3 situé dans l'antéhypophyse, l'AVP est responsable d'une libération d'Adréno-Cortico-Tropic Hormone (ACTH) [24-26].

- **Effets comportementaux**

Du fait de sa qualité de neuropeptide [27] et par l'intermédiaire du récepteur V3, l'AVP est responsable d'effets sur le rythme circadien [28, 29], sur la mémoire [30], sur la thermorégulation, sur la sexualité, la peur et l'agressivité [31-35].

A ce jour, seuls 3 différents récepteurs à l'AVP ont été identifiés [36].

c. Régulation de la sécrétion de vasopressine

La régulation de la sécrétion de l'AVP par le système magnocellulaire dépend principalement de 2 stimuli :

- **Stimulus osmotique**

Dans les conditions physiologiques chez l'adulte, la sécrétion d'AVP est régulée par les modifications de l'osmolarité plasmatique. Pour des valeurs d'osmolarités plasmatiques inférieures à 280 mosml/l, l'AVP est inférieure à 4 pg/ml [37]. Au-delà de 280 mosml/l, toute augmentation de l'osmolarité de 1 mosml/l engendre une élévation plasmatique de l'AVP d'environ 0,5 pg/ml. La réponse de la vasopressine à l'augmentation de l'osmolarité est linéaire chez l'adulte sain [38].

Cette coordination des mécanismes d'osmorégulation dépend de l'existence de neurones ayant la capacité de détecter des changements de pression osmotique. Ces cellules osmoréceptrices sont localisées principalement dans la partie antérieure de l'hypothalamus, notamment dans l'organe vasculaire de la lame terminale (OVLT).

L'étude des cellules osmoréceptrices isolées ont révélé que l'augmentation du courant transmembranaire était liée à une diminution du volume cellulaire [39]. De surcroît, la variation du volume intracellulaire de ces cellules osmoréceptrices est inversement proportionnelle à l'osmolarité du milieu extracellulaire [40].

En outre, des mesures électrophysiologiques effectuées chez la souris ont montré que les cellules osmoréceptrices engendrent, en situation isotonique, des potentiels d'action dont la fréquence diminue en milieu hypotonique et augmente en milieu hypertonique [41]. L'hyperosmolarité entraîne l'ouverture de canaux ioniques perméables aux ions Na^+ , K^+ et Ca^{2+} induisant un courant transmembranaire qui dépolarise le neurone [42]. Ces changements de fréquence informent en continu les neurones magnocellulaires des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires des variations de l'osmolarité plasmatique.

Ainsi, l'osmoperception serait médiée par un processus mécanique lié aux variations de volume des cellules osmoréceptrices sous l'effet de l'osmolarité du milieu extracellulaire.

Récemment, le rôle des récepteurs TRPV (« transient receptor potential vanilloid »), et plus particulièrement TRPV1 et TRPV4, situés à la surface des neurones de l'OVLT et du noyau supra-optique, a été démontré dans la détection des signaux osmotiques et, par voie de conséquence, dans la sécrétion d'AVP osmo-dépendante [41]. Dans un modèle de souris KO TRPV4^{-/-}, Liedtke et al ont retrouvé une diminution de la sécrétion de la vasopressine après stimulation osmotique [43]. Il en est de même pour le TRPV 1 (Transient Receptor Potential Vanilloid 1) dont l'inactivation du gène atténuerait la sensation de soif [41] et diminuerait la libération de l'AVP [14] normalement induite par l'hyperosmolarité plasmatique.

- **Stimulus hémodynamique**

Une diminution de 5 à 10% du volume circulant ou de la pression artérielle n'exerce que peu d'effet sur la sécrétion d'AVP, alors qu'une chute de 20 à 30% peut multiplier les taux de vasopressine jusqu'à 30 fois [13]. Les barorécepteurs des oreillettes, des ventricules et des veines pulmonaires, sensibles à une augmentation de la volémie, inhibent la sécrétion d'AVP via le nerf vague [44], alors que ceux des sinus carotidiens et aortiques, sensibles à la baisse de la pression artérielle, la stimulent [45]. De surcroît, l'AVP plasmatique modifie la sensibilité du baro-réflexe [22, 23]. Enfin, l'hypovolémie déplace la relation osmolalité-vasopressinémie vers la gauche sans en modifier la pente [46].

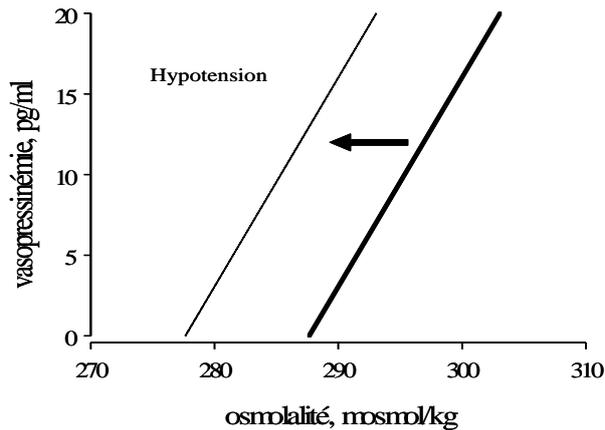


Figure III - Vasopressinémie en fonction de l'osmolalité plasmatique chez l'adulte sain d'après Holmes et al [13].

En abscisse : osmolalité en mosmol/kg

En ordonnée : vasopressinémie en pg/ml

• Autres stimuli

Outre la barorégulation et l'osmorégulation, de multiples facteurs biochimiques, pharmacologiques, physiologiques ou physiopathologiques agissent sur la sécrétion d'AVP :

- Les sécrétions d'AVP et de cortisol sont physiologiquement reliées, puisque d'une part l'AVP stimule la sécrétion d'ACTH et d'autre part le cortisol plasmatique inhibe la libération de l'AVP [47-49]. Il a ainsi été montré que l'hyponatrémie survenant au cours de l'hypopituitarisme était secondaire à une hypersécrétion d'AVP induite par la diminution de la cortisolémie [50].
- Le rôle de la noradrénaline intracérébrale dans la sécrétion d'AVP est ambivalent. Les récepteurs adrénergiques α_1 des neurones magnocellulaires stimulent la sécrétion d'AVP qui est inversement inhibée par les récepteurs adrénergiques α_2 et potentiellement par les récepteurs β [51].
- Le rôle inhibiteur de l'apeline, a été mis en évidence plus récemment. Ce peptide et son récepteur APJ sont exprimés par les neurones magnocellulaires. Dans un modèle de rat en lactation, l'injection directe d'apeline diminue l'activité électrique phasique de ces neurones, réduit la sécrétion systémique d'AVP et entraîne une diurèse aqueuse [52].

- L'hypoxie et l'hypercapnie, par l'intermédiaire des chémorécepteurs, inhibent également la sécrétion d'AVP [46, 53]
- Des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β et IL-6) ont en revanche un effet facilitateur sur la sécrétion d'AVP basale et sur celle médiée par les osmorécepteurs [54].
- Par l'intermédiaire des récepteurs V3 situés au niveau du système nerveux central, l'AVP joue un rôle antalgique que ce soit chez l'homme ou chez l'animal [55-59]. Les voies impliquées sont la voie opioïde et la voie sérotoninergique [60]. Par ailleurs, les morphiniques, qu'ils soient injectés par voie intraveineuse ou intrathécale, augmentent les taux plasmatiques d'AVP [61, 62]. L'AVP a également été impliquée dans les phénomènes de tolérance à la morphine [63, 64].
- Les benzodiazépines, hypnotiques fréquemment utilisés dans la sédation des patients de réanimation, modulent quant à eux la régulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire en altérant le transport de l'AVP de l'hypothalamus à la post-hypophyse [65].

La régulation de la vasopressine peut être schématiquement représentée de la manière suivante :

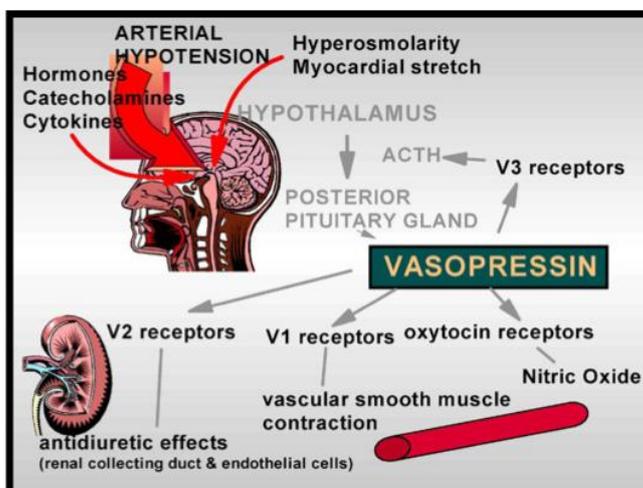


Figure IV - La régulation de la sécrétion de vasopressine et ses effets physiologiques

3. La sensation de soif et le comportement dipsyque

La sensation de soif et le comportement dipsyque sont des éléments majeurs du maintien de la volémie et de la balance hydro-électrolytique. La perception de soif et sa régulation impliquent des voies neuronales et neurohumorales complexes.

Les principaux stimuli de soif sont :

- L'hypovolémie par l'intermédiaire de barorécepteurs et/ou volorécepteurs situés au niveau du système sanguin à basse pression (système veineux et auriculaire).
- L'hypotension artérielle via des barorécepteurs situés dans le système à haute pression et impliquant le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA).
- L'hyperosmolarité plasmatique par le truchement des cellules osmoréceptrices situées dans l'OVLT. Dans les conditions physiologiques, il existe une relation linéaire entre la sensation de soif et l'osmolalité plasmatique. Le seuil d'osmolarité à partir duquel la sensation de soif est perçue est de 290 mosm/kg, proche du seuil à partir duquel l'AVP est sécrétée [66].

Des études d'imagerie fonctionnelle ont montré que l'activité de certaines régions du cortex cingulaire antérieur (ACC) et du cortex insulaire (INS) était corrélée à l'intensité de la soif [67, 68]. Par ailleurs, la stimulation électrique de certaines régions de l'ACC induirait chez le singe, un comportement dipsyque [69]. L'INS serait impliqué dans la genèse de sensations spécifiques au maintien de l'homéostasie comme la douleur, la faim et la soif, alors que l'ACC participerait aux réponses comportementales liées aux troubles homéostatiques [70, 71]. Chez le rat, des études neuro-anatomiques ont montré qu'il existerait des connexions entre les cellules osmoréceptrices et l'INS et l'ACC [72].

Toutefois, la régulation de la soif et du comportement dipsyque implique également d'autres déterminants. En effet, chez les sujets en état d'hyperosmolarité plasmatique, l'absorption d'eau diminue la sensation de soif en quelques secondes alors que l'osmolarité plasmatique ne se corrige qu'au bout de quelques minutes [67]. Cet effet est généré en partie par des osmorécepteurs périphériques mais également par des récepteurs oropharyngés et gastro-intestinaux. Ainsi, ces récepteurs induisent une réponse anticipée à d'éventuelles modifications de l'osmolarité plasmatique.

Par ailleurs, des lésions corticales englobant l'ACC et/ou l'INS n'altèrent pas complètement le comportement dipsyque [73]. Même si la conscience de la perception de soif nécessitait l'intégrité du cortex cérébral, le comportement dipsyque impliquerait d'autres structures sous-corticales [74].

4. Vasopressine et choc septique

Les taux plasmatiques d'AVP varient au cours du choc septique. Les données issues d'expérimentations animales et obtenues chez les patients en état de choc septique permettent d'individualiser dans le temps des états différents d'activation du système hypothalamo-hypophysaire.

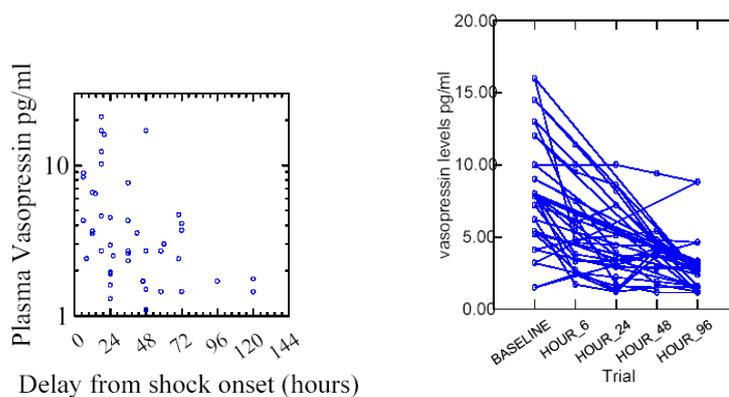


Figure V – Cinétique de la vasopressinémie au cours du choc septique [5].

En abscisse : nombre d'heures d'évolution du choc septique

En ordonnée : les valeurs de la vasopressinémie en pg/ml

Figure gauche : Dosages ponctuels chez 44 patients ; chaque point correspond à une mesure

Figure droite : Dosages sériés chez 18 patients, chaque point correspond à une mesure et chaque droite à un patient.

a. Phase aiguë

L'injection d'endotoxine d'E.coli chez le rat provoque une augmentation rapide et soutenue d'AVP (> 300 pg/ml) pendant près de 12 heures [75]. Chez les rats septiques, ce pic est associé à une activation de la synthèse hypothalamique ainsi qu'à une déplétion post-hypophysaire [76]. Chez l'homme, les 24 premières heures du choc septique sont marquées par une élévation importante de la vasopressinémie [5]. Elles s'accompagnent également d'une vidange neuro-hypophysaire objectivable par imagerie par résonance magnétique (IRM) avec perte de l'hypersignal spontané en séquence T1 de la post-hypophyse [77]. Ce profil initial résulte donc d'une hyperstimulation de la synthèse et de la sécrétion d'AVP qui serait adaptée aux conditions de stress hémodynamique du choc septique. Il est à noter que ce phénomène survient également à la phase aiguë du choc hémorragique [78, 79]

b. Phase post-aiguë

Chez l'animal, le sepsis prolongé s'accompagne d'une décroissance de la vasopressinémie. Chez l'homme, les concentrations plasmatiques d'AVP chez les patients en choc septique rejoignent, au-delà de la 72^{ème} heure, les valeurs mesurées chez les sujets sains en situation stable [5]. Ces valeurs s'avèrent significativement inférieures à celles des patients en choc cardiogénique (3.1 ± 1.0 vs 22.7 ± 2.2 pg/ml) pour des valeurs moyennes de pression artérielle et de natrémie comparables [3].

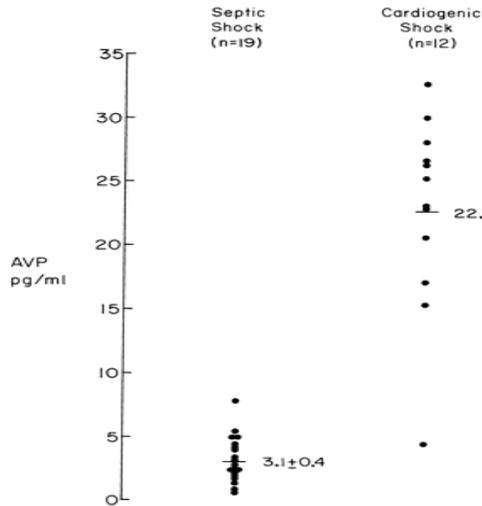


Figure VI - Comparaison de la vasopressinémie des patients en choc septique (à gauche) et choc cardiogénique (à droite) au cinquième jour d'évolution ; $p < 0,001$ entre les groupes
En ordonnée : vasopressinémie en pg/ml [3].

Par ailleurs il existerait une corrélation entre ces taux bas et le degré de défaillance hémodynamique ou multiviscérale.

Cette décroissance n'est pas liée à une augmentation de la dégradation périphérique de la vasopressine [5], ni à une rétention post-hypophysaire comme le suggère à nouveau la perte de l'hypersignal post-hypophysaire sur les IRM [5, 77]. Elle résulterait plutôt d'un défaut de synthèse.

Siami et al. ont récemment étudié au 4^{ème} jour d'évolution du choc septique les variations de vasopressinémie au cours d'un test de stimulation osmotique chez 33 patients [8]. Ce test consistait en une perfusion d'au maximum 24g de NaCl pendant 2 heures et comportait les dosages de la natrémie, de l'osmolarité plasmatique et de l'AVP au début, à H+15, H+45, H+75 et H+105 min. Une réponse normale était définie par une pente de la relation entre AVP et natrémie $> 0,5$ ng/mEq. La charge osmotique a entraîné chez tous les patients une augmentation de l'osmolarité plasmatique de 294[288-302] à 313[305-323] mosm/l ($p < 0,0001$). 16 patients étaient répondeurs (48%), l'AVP ayant augmenté chez eux de 4,8[3,3-6,4] à 14,4[11,2-23,3] pg/ml versus seulement de 2,8[2,3-4] à 4[3,1-5,3] pg/ml chez les non répondeurs ($p < 0,0001$). La sévérité du choc septique, les modifications au cours de l'épreuve des pressions artérielles et veineuses centrales et de la fréquence cardiaque n'étaient pas différentes entre les deux groupes. Les patients répondeurs avaient une atteinte pulmonaire

plus sévère alors que ceux non répondeurs avaient notamment été hospitalisés préalablement plus longtemps.

Ainsi, un trouble sévère de l'osmorégulation de la sécrétion de l'AVP a été mis en évidence à la phase post-aiguë du choc septique chez plus de la moitié des patients. Ce trouble de l'homéostasie ne fut pas associé à une surmortalité mais le faible effectif de l'étude ne permettait pas de conclure à son innocuité.

MATERIELS ET METHODES

1. Descriptif général de l'étude

a. Lieux

Cette étude physiologique, dont le promoteur est l'AP-HP (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris), a été réalisée dans le service de réanimation médico-chirurgicale de l'hôpital Raymond-Poincaré à Garches ainsi que dans le service de réanimation polyvalente de l'hôpital d'Etampes. Elle a été approuvée par le comité de protection des personnes (CPP) de Saint-Germain-en-Laye.

b. Périodes d'inclusion

Ce travail a été réalisé sur 2 périodes :

- Période d'octobre 2006 à décembre 2009 : le test de stimulation osmotique a été réalisé chez des patients en choc septique sous catécholamines depuis au moins 3 jours (phase post-aiguë).
- Période de janvier 2010 à juin 2010 : le test de stimulation osmotique a été réalisé au-delà du 5^{ème} jour après l'arrêt des catécholamines chez des patients ayant présenté un choc septique (phase de guérison).

c. Critères d'inclusion et de non inclusion

- Critères d'inclusion

Les patients âgés de plus de 18 ans ont été inclus, après obtention de leur consentement ou celui de leur famille, s'ils étaient hospitalisés pour choc septique.

La définition du choc septique comporte, outre l'existence d'un foyer infectieux documenté [10] :

- La présence d'au moins deux des critères du SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) :
 - Température corporelle > 38,3°C ou < 35,6°C
 - Fréquence cardiaque > 90/min

- Fréquence respiratoire > 20 cycles / min ou PaCO₂ < 32 mmHg ou ventilation mécanique
- Hyperleucocytose > 12 000/mm³ ou leucopénie < 4000/mm³ ou myélémie > 10%
- La présence d'au moins une des défaillances d'organes suivantes :
 - Thrombopénie < 100 000/mm³ ou CIVD (coagulation intra-vasculaire disséminée)
 - Trouble de la conscience
 - Diurèse < 0.5 ml/kg pendant plus d'une heure ou épuration extra-rénale
 - Lactatémie > 2 mmol/l
 - ALI (Acute Lung Injury) ou ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)
 - Dysfonction cardiaque (constatée à l'échographie)
 - Marbrures
 - Temps de recoloration cutané > 3s
- Et la présence d'au moins un des critères hémodynamiques suivants :
 - Persistance d'une pression artérielle moyenne (PAM) < 60 mmHg (80 mmHg en cas d'hypertension artérielle préexistante) après remplissage vasculaire de 20 à 30 ml/kg de colloïdes ou 40 à 60 ml/kg de cristalloïdes
 - Nécessité de dopamine > 5µg/kg/min ou noradrénaline > 0,25 µg/kg/min pour maintenir une PAM au dessus de 60 mmHg (80 mmHg en cas d'hypertension artérielle préexistante)

- **Critères de non inclusion**

- Une grossesse
- Un antécédent de dysautonomie ou de dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire
- L'existence d'une natrémie inférieure à 130 mmol/l ou supérieure à 140 mmol/l au moment de la réalisation du test

- L'existence d'une contre-indication à un remplissage vasculaire
- Les patients pour lesquels un consentement écrit (patient ou famille) n'a pas été obtenu

d. Recueil de données générales

Ont été recueillis :

- les données démographiques
- les facteurs pouvant influencer sur l'osmorégulation :
 - Le poids, le bilan hydrique entrées-sorties, la diurèse
 - Les variations du ionogramme sanguin
- les facteurs pouvant influencer sur le baroréflexe
 - La pression artérielle
 - La fréquence cardiaque
 - La pression veineuse centrale (PVC), qui est le reflet de la pression de remplissage de l'oreillette droite et indirectement du ventricule droit, lorsqu'un cathéter veineux central était disponible dans le territoire cave supérieur
- les scores de gravité du choc septique
 - l'IGS II (indice de gravité simplifié) dont la valeur est corrélée à la mortalité hospitalière [80]. Ce score est calculé d'après les données des 24 premières heures d'hospitalisation en réanimation
 - Le SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) qui évalue les défaillances respiratoire, cardiocirculatoire, hématologique, neurologique, rénale et hépatique [81]
- les résultats du bilan biologique standard (lactate, bilirubine, numération formule sanguine, TP, TCA, fibrinogène, gaz du sang artériels)
- les données microbiologiques (sites et agents infectieux identifiés, positivité des hémocultures)

- le dosage de la cortisolémie avant et une heure après l'injection de 250 µg de synacthène. Le diagnostic d'insuffisance surrénalienne est confirmé soit par un cortisol plasmatique inférieur à 15 µg/dl, soit par un cortisol plasmatique supérieur à 15 µg/dl mais une augmentation du cortisol inférieure à 9 µg/dl [82].
- les thérapeutiques mises en place :
 - catécholamines administrées (types et doses)
 - hypnotiques et analgésiques utilisés (types et doses)
 - hémisuccinate d'hydrocortisone et/ou de fludrocortisone administrées
 - protéine C activée administrée
 - épuration extra-rénale
 - ventilation mécanique (FiO2 et Peep)

2. Test osmotique

a. Le test de stimulation osmotique

- **Principe**

Le test de stimulation osmotique a pour finalité de déterminer la sécrétion d'AVP en réponse à une variation de l'osmolarité plasmatique. Il consiste à faire augmenter l'osmolarité plasmatique par l'injection de sérum glucosé hypertonique et à mesurer à différents temps de cette perfusion, l'AVP plasmatique.

- **Test [83]**

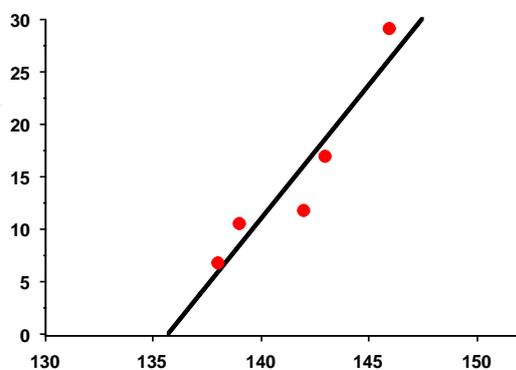
Ce test a été adapté d'un test osmotique réalisé chez des patients « sains » et chez des patients présentant un diabète insipide ou d'autres troubles du contrôle natrémique.

Il consiste en l'injection d'un soluté de glucosé à 5% rendu hypertonique par l'adjonction de 24g de NaCl administré à la vitesse de 0,06 ml/kg/min (sans qu'une dose totale de 24g de NaCl ne soit dépassée) sur un cathéter veineux central ou périphérique.

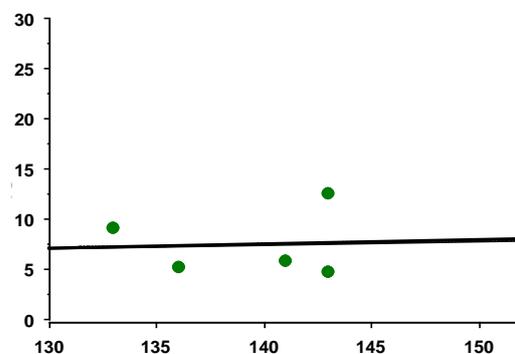
Les taux plasmatiques d'AVP, de sodium, de glucose, d'urée ainsi que l'osmolarité plasmatique ont été mesurés 15 minutes (P0) avant le début de la perfusion puis toutes les 30 minutes jusqu'à la fin du test soit H+15 (P1), H+45 (P2), H+75 (P3), H+105 (P4) minutes à partir d'un cathéter artériel (site radial ou fémoral) s'il était en place ou à partir d'un cathéter veineux central (site jugulaire interne, sous-clavier ou fémoral) ou périphérique.

Ces dispositifs (cathéter artériel, cathéter veineux central ou périphérique) sont des outils communément utilisés pour la prise en charge des patients de réanimation et n'ont été ni insérés ni maintenus en place uniquement pour la réalisation du test osmotique.

En s'appuyant sur les données retrouvées chez les volontaires sains normotendus et normonatrémiqes, les patients étaient classés a priori répondeurs ou non répondeurs selon que le ratio AVP/Na était inférieur ou supérieur à 0,5 ng/mEq. Par conséquent, une réponse anormale est définie par un ratio AVP/Na strictement inférieur à 0,5 ng/mEq (patients non répondeurs).



Patients répondeurs (AVP/Na ≥ 0.5 pg/mEq)



Patients non répondeurs (AVP/Na < 0.5 pg/mEq)

Figure VII – Exemples de courbes représentant la vasopressine plasmatique (AVP) en ordonnée en pg/ml en fonction de la natrémie en abscisse en mmol/l selon que les patients sont répondeurs ou non répondeurs.

- **Surveillance**

Il existe des risques rares mais possibles de mauvaise tolérance du test :

- neurologique : des variations osmotiques peuvent engendrer des variations d'hydratation intracellulaire et par conséquent des lésions neurologiques.
- hémodynamique et respiratoire : la charge hydrosodée réalisée peut être responsable de défaillance cardiaque ou respiratoire.

Un examen neurologique et une mesure continue de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la saturation transcutanée en oxygène (SpO₂) ont été systématiquement réalisés.

b. Le dosage de l'AVP

Les prélèvements sanguins pour le dosage de l'AVP ont été effectués sur le tube plasma EDTA, afin d'éviter sa dégradation par la métalloprotéase. Etant donné l'instabilité et la dégradation rapide de l'AVP ex vivo [84], les prélèvements ont été transportés instantanément dans la glace au laboratoire de biochimie de l'hôpital Raymond Poincaré (Dr BOUCLY) ou au laboratoire de biochimie de l'hôpital d'Etampes (Dr FLOTTES) pour être centrifugés à 2700 tpm à 3°C puis congelés immédiatement à -20°C après décantation. Les prélèvements ont été ensuite expédiés dans de la carboglace, afin de ne pas induire un cycle de décongélation-recongélation, au Dr BLANCHARD du centre d'investigation clinique (CIC) de l'hôpital Européen Georges Pompidou (HEGP) puis au Pr HAYMANN du service des explorations fonctionnelles de l'hôpital Tenon.

L'AVP a été dosée par méthode RIA (RadioImmunoAssay) grâce à une méthode de compétition qui est la seule méthode validée [85, 86]. Il n'existe aucune différence dans la technique utilisée dans les deux services (HEGP et hôpital Tenon). Afin de minimiser les effets de calibration, les dosages ont été planifiés par groupe de 5 patients.

La procédure de réalisation de la courbe d'étalonnage a été la suivante :

Les réactifs ont été dilués dans le tampon phosphate 0,05 M pH 7,3 contenant du NaCl 0,15 M, de l'albumine bovine (1 mg/ml) et de l'azide de sodium (1 mg/ml). Dans les tubes à hémolyse, à 300 µl de solution étalon d'ADH synthétique (Arginine vasopressine 100 UI/ml

V0377 Sigma) apportant 0,85 ; 1,7 ; 3,7 ; 6,8 ; 13,6 ; 27,3 et 54,3 pg/ml de milieu d'incubation, ont été ajoutés 100 µl d'anticorps polyclonal de lapin dilué à 1/100 000. 1500 CPM d'ADH marquée (¹²⁵I) (Amershan) ont été ajoutés sur un volume de 100 µl immédiatement après 48 heures de pré-incubation de l'anticorps avec l'hormone froide. 3 tubes de contrôle contenant uniquement de l'hormone marquée et le tampon de dilution ont été également préparés pour déterminer la liaison non spécifique. La durée totale d'incubation a été de 48 heures à +4°C. La séparation des fractions liées et libres de l'hormone a été effectuée par addition de 300 µl de charbon dextran. Après 10 minutes de contact, les tubes ont été centrifugés à froid à 4000 rpm pendant 15 minutes. La radioactivité du culot et du surnageant a été mesurée dans un compteur gamma. Le rapport B/T (radioactivité liée B / radioactivité totale T) a été calculé et la courbe tracée.

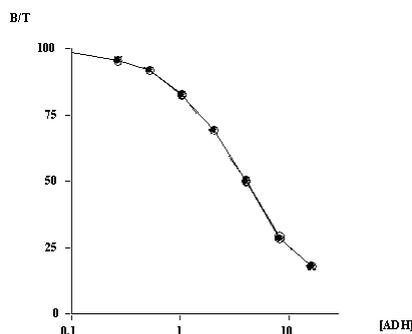


Figure VIII - Courbe d'étalonnage de la vasopressinémie
 En abscisse : la vasopressinémie en pg/ml
 En ordonnée : comptage net d'échantillons/moyenne d'activité totale en pourcentage

La détermination de la vasopressinémie des échantillons s'est faite par interpolation des B/T. Le dosage a été validé après avoir vérifié que le Bo/T (pourcentage de radioactivité lié en l'absence d'hormone non marquée) était de 30%.

c. Autres paramètres mesurés

Parce que plusieurs éléments sont, au cours du test de stimulation osmotique, susceptibles de modifier la sécrétion de vasopressine, les données suivantes ont été recueillies durant le test :

- facteurs influençant l'osmorégulation : natrémie, fonction rénale, glycémie

- facteurs modifiant le baroréflexe : variables cliniques reflétant l'état hémodynamique du patient
 - la pression artérielle (systolique, diastolique et moyenne)
 - la fréquence cardiaque
 - La PVC, qui est le reflet de la pression de remplissage de l'oreillette droite et indirectement du ventricule droit, lorsqu'un cathéter veineux central était disponible dans le territoire de la veine cave supérieure

d. L'évaluation de l'intensité de soif

La sensation de soif a été évaluée uniquement chez les patients à la phase de guérison. En effet, à la phase post-aiguë, les patients étaient ventilés et sédatisés ce qui rendait cette évaluation impossible.

Cette évaluation a été réalisée au cours du test de stimulation osmotique à H-15, H+45 et H+105 selon une échelle visuelle analogique (EVA) allant de 0 à 10 [87].

e. Données évolutives

Les données suivantes ont été recensées :

- Mortalité en réanimation et intra-hospitalière
- Durée de perfusion des catécholamines
- Durée de ventilation mécanique
- Durée de séjour en réanimation et à l'hôpital

3. Objectifs

a. Objectif principal

Déterminer, par un test de stimulation osmotique, l'osmorégulation de la sécrétion de la vasopressine à la phase de guérison du choc septique.

b. Objectifs secondaires

- Evaluer la sensation de soif chez les répondeurs et les non répondeurs à la phase de guérison.
- Identifier les éventuels facteurs prédictifs cliniques et/ou biologiques liés à l'absence de réponse vasopressinergique à la phase post-aiguë.
- Comparer les rapports entre la vasopressinémie et la natrémie (AVP/Na) à la phase post-aiguë et à la phase de guérison chez les non répondeurs vivants.

4. Statistiques

Les variables quantitatives sont exprimées en médianes avec interquartile (25-75) et les variables qualitatives en nombres et pourcentages du nombre de patients. Le rapport entre la vasopressinémie et la natrémie a été calculé pour chaque patient le classant ainsi dans le groupe des répondeurs ($AVP/Na > 0,5$ ng/mEq) ou des non répondeurs ($AVP/Na < 0,5$ ng/mEq). Les corrélations sont faites par régression linéaire ou si besoin par test de Spearman. Les variables quantitatives sont comparées entre les deux groupes par un test non paramétrique de Mann-Withney et les variables qualitatives grâce à un test exact de Fisher. Pour déterminer les variables liées au caractère répondeur ou non répondeur des patients, une analyse multivariée par régression logistique a été élaborée. Les co-variables retenues pour être introduites dans le modèle multi-dimensionnel, ont été sélectionnées à partir d'une analyse univariée avec une valeur de $p < 0,20$. Pour déterminer la valeur discriminante d'une variable continue, une courbe de ROC a été réalisée.

RESULTATS

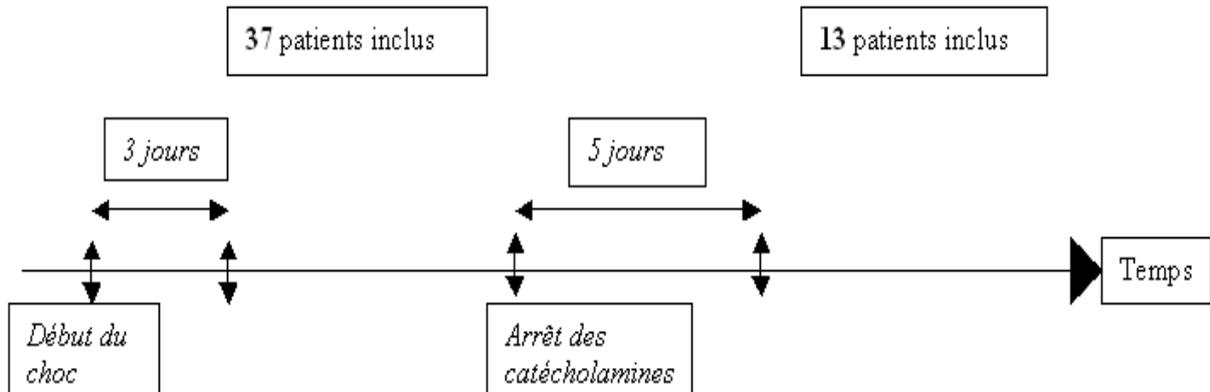


Figure IX – Schéma d’inclusion des patients à la phase post-aiguë et à la phase de guérison

Cinquante patients présentant un choc septique ont été inclus dont trente sept à la phase post-aiguë (les trente trois patients de l’étude de Siami et al [8] plus quatre nouveaux patients) et treize à la phase de guérison (Figure IX). A la phase post-aiguë, le délai entre le début du choc et l’inclusion a été de 4 (3-5) jours. A la phase de guérison, le test de stimulation osmotique a été réalisé 8 (5-15) jours après l’arrêt des catécholamines.

1. Phase post-aiguë

a. Population

Tous les patients inclus répondaient aux critères de choc septique. Les caractéristiques cliniques, démographiques et biologiques des patients sont présentées dans le tableau VIII en annexe.

La source de l’infection a été documentée chez 95% des patients inclus, avec majoritairement des infections pulmonaires (54%). Une bactériémie a été mise en évidence chez 15 patients

(40,5%). 11 patients (29%) ont subi une intervention chirurgicale. L'étiologie du choc septique ainsi que les résultats bactériologiques sont présentés dans le tableau IX en annexe.

Aucun effet indésirable (hémodynamique, neurologique, respiratoire) n'a été constaté au cours de la réalisation du test osmotique. La perfusion de sérum glucosé hypertonique s'est accompagnée d'une augmentation significative et linéaire de l'osmolarité plasmatique de 295 [289-304] à 313 [306-323] mosm/l et de la natrémie de 138 [136-139] à 146 [144-148] mmol/l, $p < 0,001$ (Figure XVIII en annexe). Le taux de vasopressine s'est élevé de 3,1 [2,48-5,1] à 5,9 [3,92-13,6] pg/ml, $p < 0,001$.

Il n'y a pas eu de variation significative de la PVC, de la pression artérielle systolique [31], de la pression artérielle diastolique [88] ni de la fréquence cardiaque au cours de la réalisation du test de stimulation osmotique (Figure XIX en annexe).

b. Répondeurs versus non répondeurs

• Résultats du test

Seize patients (43%) étaient considérés répondeurs et vingt et un (57%) étaient non répondeurs.

La vasopressinémie a augmenté de 4,85[3,4-6,43] à 14,35[11,57-23,3] pg/ml chez les répondeurs et de 2,77[2,4-3,7] à 3,98[3,1-4,85] pg/ml chez les non répondeurs, $p < 0,001$ (figure XX en annexe). Aucune différence en terme de natrémie, de PVC, de PAS et de fréquence cardiaque au début et en fin de test n'a été constatée entre les répondeurs et les non répondeurs.

• Comparaison des 2 groupes (Tableau VIII, IX, X et XI en annexe)

Les facteurs influant la sécrétion de vasopressine que sont la variation de poids, de natrémie, d'osmolarité dans les 3 jours précédant le test, ainsi que les thérapeutiques mises en place ne différaient pas entre les deux groupes.

Le score IGS II et le score de SOFA à l'admission en réanimation étaient similaires entre les patients répondeurs et non répondeurs. Le score de SOFA à l'inclusion était significativement supérieur chez les patients non répondeurs (13[10-16] versus 10[5-13], $p=0,045$).

La proportion de patients traités par catécholamines, sédatifs, analgésiques, corticostéroïdes et protéine C activée n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes de même que leurs doses cumulées.

Comme dans l'étude de Siami et al. [8], les patients non répondeurs avaient été plus fréquemment hospitalisés avant d'être admis en réanimation (62% versus 25% $p=0,045$). La durée du choc avant l'inclusion chez les patients non répondeurs était plus longue (4[3-5] versus 3[2-4] jours $p=0,03$). Ces derniers avaient été plus souvent opérés (47,5% versus 13%, $p=0,035$) et étaient plus souvent bactériémiques (62% versus 13%, $p=0,003$).

En revanche, le rapport PaO₂/FiO₂ à l'admission était plus bas chez les patients répondeurs (99[74-164] versus 257 [209-305], $p<0,001$).

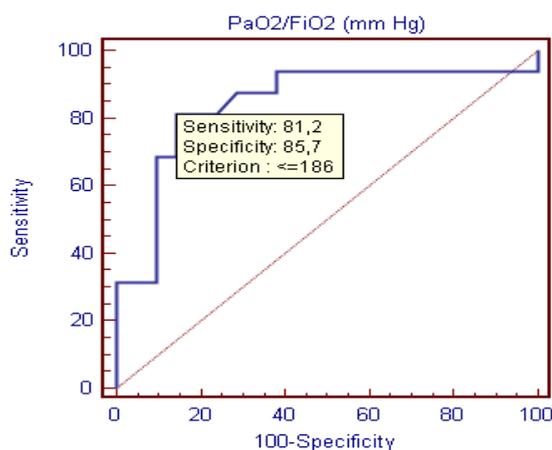
c. Devenir des patients (Tableau XII en annexe)

Vingt patients (54%) sont décédés en réanimation. Il n'existait pas de différence de mortalité dans les deux groupes (43,7% versus 62%, $p<0,44$). Les durées de séjour en réanimation et à l'hôpital ainsi que la durée de ventilation mécanique ne présentaient pas de différence chez les patients répondeurs et non répondeurs.

Un nouveau test de stimulation osmotique a été réalisé à distance (un an après) chez un des patients non répondeurs. Celui-ci était resté non répondeur.

d. Facteurs prédictifs de la réponse au test de stimulation osmotique

En analyse multivariée, le seul facteur prédictif de la réponse vasopressinergique est le rapport PaO₂/FiO₂ à l'admission. La meilleure valeur discriminante selon la courbe ROC a été un rapport PaO₂/FiO₂ inférieur ou égal à 186 mmHg.



Area Under Curve = 0,844

Figure X – Courbe ROC

	Effectifs	Odds-ratio	IC à 95%	p	VPP	VPN
PaO₂/FiO₂ ≤ 186	16	26	4,5-149,9	< 0,001	81,2	85,7

2. Phase de guérison

a. Population générale

Les patients étaient âgés de 68[55-77] ans. 12 patients (92%) étaient de sexe masculin. Le score IGS II et le score SOFA à l'admission étaient respectivement de 43[29-54] et de 12[9-12]. Les caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques initiales sont présentées dans tableau I.

La source de l'infection n'a pas été documentée chez 2 patients sur 13 (15,5%). Un seul patient a présenté une bactériémie. Les sites infectieux et les pathogènes en cause sont présentés dans le tableau II.

Tous les patients ont bénéficié d'une corticothérapie et 84,6% d'entre eux ont bénéficié d'un traitement par protéine C activée.

Tableau I – Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques à l'admission en réanimation des patients à la phase de guérison.

	Population totale N= 13	Répondeurs N= 4 (31%)	Non Répondeurs N= 9 (69%)	
Age (années)	68 (55-77)	63 (52-74)	68 (55-77)	
Sexe (M/F)	12 (92%) / 1 (8%)	3 (75%) / 1 (25%)	9 (100%) / 0	
Classification de McCabe				
	0: pas de maladie sous jacente fatale	9 (69%)	4 (100%)	5 (55,5%)
	1: espérance de vie ≤ 5ans	4 (31%)	0	4 (44,5%)
	2: espérance de vie < 1an	0	0	0
Localisation des patients avant l'admission en réanimation				
	Domicile	5 (38,5%)	2 (50%)	3 (33,5%)
	Hospitalisation	6 (45,5%)	2 (50%)	4 (44,5%)
	Autre réanimation	1 (8%)	0	1 (11%)
	Long séjour / maison de retraite	1 (8%)	0	1 (11%)
	Insuffisance cardiaque pré-existante (%)	1 (8%)	0	1 (11%)
	Admission en réanimation à inclusion (jours)	11 (10-20)	15 (10-21)	11 (10-21)
	Durée du choc (jours)	4 (3-5)	3,5 (3-5)	4 (3-5)
	De la fin du choc à l'inclusion (jours)	8 (5-15)	9 (7-12)	8 (5-15)
	IGS II à l'admission ^(a)	43 (29-54)	32 (20-56)	46 (38-54)
Critères de SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)				
	Température (°C)	36,8 (36,3-37,5)	36,5 (36,3-37,5)	37,2 (36,4-37,5)
	Fréquence cardiaque (bpm)	102 (94-110)	109 (104-111)	101 (89-107)
	Ventilation mécanique (%)	100%	100%	100%
	Taux de leucocytes ($\times 10^9/L$)	13,8 (10,4-19,1)	13,8 (12,6-14,2)	13,8 (10,4-23,2)
Critères d'hypoperfusion tissulaire et de dysfonction d'organes				
	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	169 (116-300)	125 (71-217)	199 (126-300)
	Débit urinaire (mL/24 h)	1610 (910-1970)	1750 (1600-1970)	1600 (380-1880)
	Lactate (mmol/L)	2,1 (1,6-2,4)	2,25 (2,05-2,75)	1,7 (1,2-2,1)
	Taux de plaquettes ($\times 10^9/L$)	183 (125-306)	193 (149-285)	183 (109-306)
	Hématocrite (%)	34,4 (32-37,2)	34,4 (29,5-39,1)	34,4 (32,5-35,8)
	Glasgow Coma Score	7 (3-10)	6 (3-11)	7 (3-10)

	SOFA score ^(b) à l'admission	12 (9-12)	11 (9-12)	12 (9-12)
Critères de choc				
	Pression artérielle systolique (mm Hg)	89 (85-101)	85 (84-90)	94 (85-103)
	Pression artérielle moyenne (mm Hg)	63 (58-68)	59 (56-64)	63 (60-68)
	Besoin en catécholamines (%)	100%	100%	100%
	Adrénaline	3 (23%)	0	3 (33,5%)
	Noradrénaline	8 (61,5%)	3 (75%)	5 (55,5%)
	Dobutamine et noradrénaline	2 (15,5%)	1 (25%)	1 (11%)
	Insuffisance surrénalienne (%) ^(c)	3 (23%)	1 (25%)	2 (22,5%)
Thérapeutiques mises en place				
	Antibiothérapie initiale adéquate (%)	9 (69%)	2 (50%)	7 (77,5%)
	Epuration extra rénale (%)	3 (23%)	2 (50%)	1 (11%)
	Corticothérapie (%)	100%	100%	100%
	Absence	0	0	0
	Hydrocortisone seule	2 (15,5%)	0	2 (22,5%)
	Hydrocortisone et fludrocortisone	11	4 (100%)	7 (77,5%)
	Protéine C activée (%)	11 (84,6%)	4 (100%)	7 (77,5%)

- (a) IGS II : Indice de gravité simplifié, score calculé dans les premières 24h suivant l'admission en réanimation, permettant d'estimer une mortalité attendue de 0 à 100%.
- (b) SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment Score) : il permet de déterminer l'étendue des dysfonctions d'organes d'un patient. Score basé sur 6 différentes défaillances : respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, hématologique, rénale et neurologique.
- (c) Insuffisance surrénalienne : définie par un delta de cortisol plasmatique < 9µg/dl après administration de 250 mg d'ACTH ou un taux de cortisol initial <15µg/dl

Tableau II – Sites infectieux et pathogènes en cause.

		Population totale N=13	Répondeurs N=4 (31%)	Non Répondeurs N=9 (69%)
Origine de l'infection				
	Pulmonaire (%)	5 (38,5%)	2 (50%)	3 (33,5%)
	Urinaire (%)	2 (15,5%)	1 (25%)	1 (11%)
	Sur cathéter (%)	0	0	0
	Système nerveux central (%)	0	0	0
	Ascite (%)	0	0	0
	Post Opératoire (%)	2 (15,5%)	1 (25%)	1 (11%)
Hémocultures positives (%)		1 (8%)	0	1 (11%)
Micro organisme en cause				
	Aucun (%)	2 (15,5%)	1 (25%)	1 (11%)
	Un (%)	6 (45,5%)	2 (50%)	4 (44,5%)
	Pluri microbien (%)	5 (38,5%)	1 (25%)	4 (44,5%)
	Cocci Gram-positif (%)	3 (23%)	0	3 (33,5%)
	Cocci Gram-négatif (%)	0	0	0
	Bacille Gram-négatif (%)	7 (54%)	3 (75%)	4 (44,5%)

Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez ces patients tant sur le plan hémodynamique, neurologique ou respiratoire. La charge osmotique a permis une augmentation significative de l'osmolarité plasmatique de 283[279-287] à 302[299-311] mosm/l et de la natrémie de 135[134-138] à 145[143-148] mmol/l ($p<0,001$). Il n'y a pas eu de variation de la PAS, de la PAD ni de la fréquence cardiaque au cours du test. Le taux de vasopressine s'est élevé de 2,37[2,24-2,73] à 5,27[4,49-7,31] pg/ml ($p<0,001$).

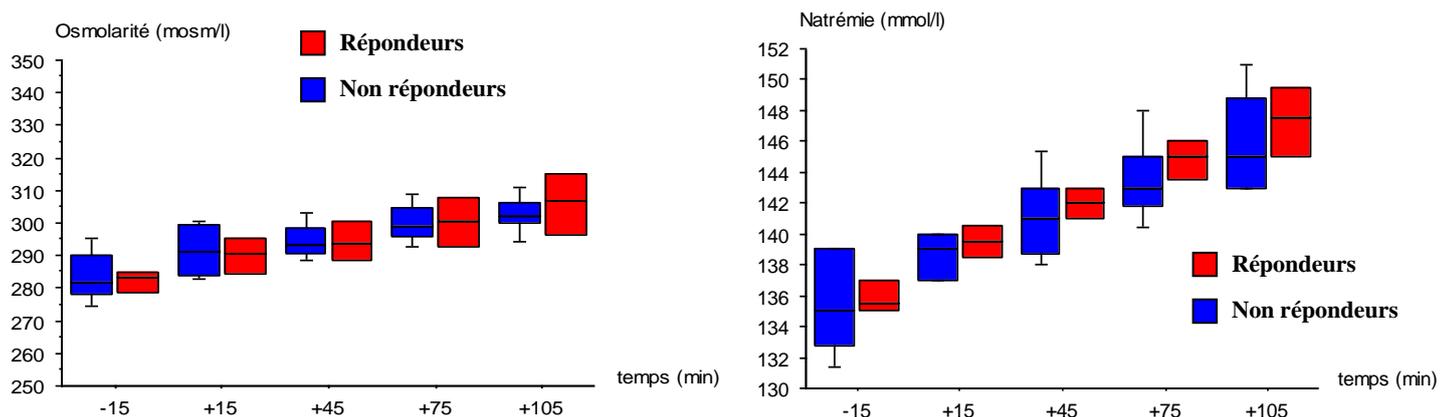


Figure XI – Variations de l'osmolarité et de la natrémie chez les patients à la guérison au cours du test de stimulation osmotique

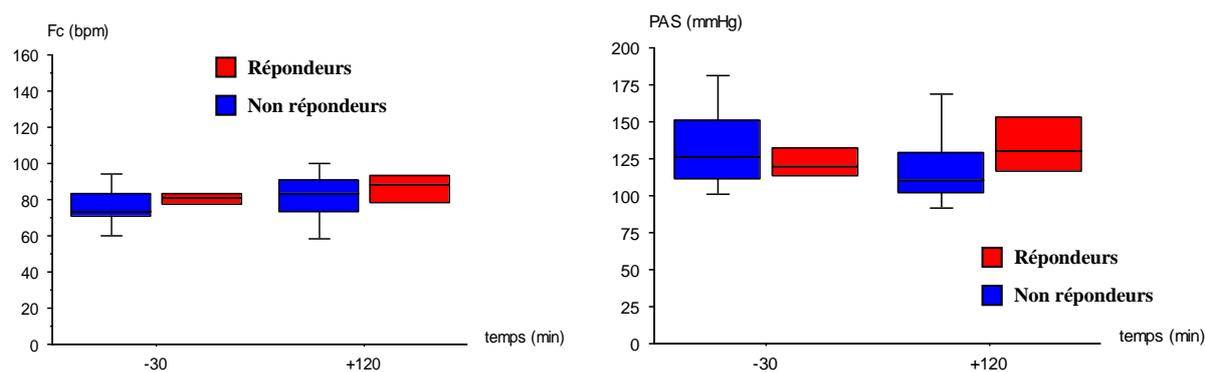


Figure XII - Evolution de la fréquence cardiaque (bpm) et de la pression artérielle systolique (mmHg) chez les patients à la phase de guérison au début et à la fin du test de stimulation osmotique.

b. Répondeurs versus non répondeurs

• Résultats du test

Quatre patients (31%) étaient répondeurs et neuf (69%) patients étaient non répondeurs.

Les variations d'osmolarité, de natrémie, de la PAS et de la fréquence cardiaque n'étaient pas différentes entre les deux groupes.

Le coefficient de corrélation R^2 des rapports AVP/Na était constamment supérieur à 0,8, témoignant d'une relation linéaire entre la sécrétion de vasopressine et l'augmentation de la natrémie.

Un test de stimulation osmotique a été effectué à distance (2 mois après la sortie de réanimation) chez un des patients non répondeurs. Ce dernier était resté non répondeur (résultat non montré).

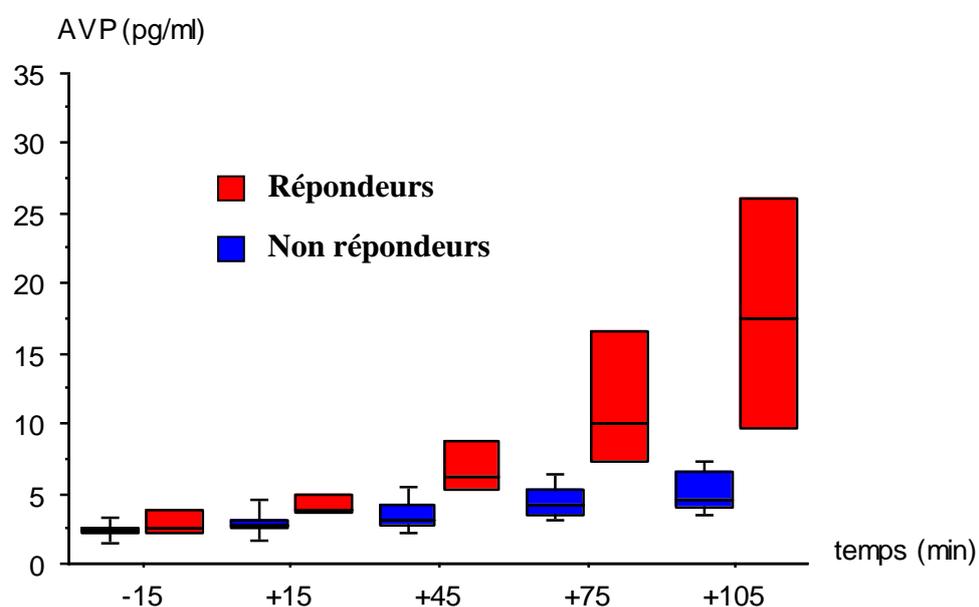


Figure XIII – Evolution de la sécrétion d'AVP chez les patients à la phase de guérison au cours du test de stimulation osmotique.

- **Comparaison des 2 groupes**

Devant le faible nombre de patients inclus durant cette phase, aucune comparaison statistique quant à leurs caractéristiques n'a été effectuée. Les différentes caractéristiques sont présentées dans les tableaux I, II, III et IV.

Tableau III – Scores de gravité

		Population totale N=13	Répondeurs N=4 (31%)	Non Répondeurs N=9 (69%)
	IGS II admission	43 (29-54)	32 (20-56)	46 (38-54)
	SOFA admission	12 (9-12)	11 (9-12)	12 (9-12)
	SOFA maximal	13 (12-13)	12 (12-14)	13 (12-13)
	SOFA à l'inclusion	1 (0-2)	0 (0-1)	2 (0-2)

Tableau IV – Paramètres connus pour influencer la sécrétion de vasopressine

		Population totale N=13	Répondeurs N=4 (31%)	Non Répondeurs N=9 (69%)
Poids (kg)				
	Admission	66,3 (57,3-81)	62,6 (58,5-70)	71,2 (57,3-88)
	Maximal de J-5 à J0	69,3 (61,6-87,7)	64 (57,7-69,5)	71,2 (57,3-88)
	Variation de poids de J-5 à J0 en pourcentage	1,5 (0-5,8)	5 (0-10,5)	1,5 (0-3)
De J-5 à J0 (jour de la réalisation du test)				
	Débit urinaire moyen (ml/jour)	1500 (1200-2400)	2350 (1400-3200)	1500 (1200-2000)
Natrémie (mmol/l)				
	Max	143 (142-146)	143 (142-144)	144 (142-147)
	Min	137 (135-140)	137 (136-138)	138 (135-140)
Osmolarité (mosmol/l)				
	Max	308 (304,3-319)	304 (302-309)	311 (308-319)
	Min	296 (291,5-300)	295 (291-297)	296 (291,5-307)
Pression artérielle systolique (mmHg)				
	Max	150 (133-181)	150 (145-154)	160 (133-187)
	Min	101 (84-107)	102 (99-104)	90 (81-111)
Pression artérielle moyenne (mmHg)				
	Max	112 (101-130)	112 (110-113)	125 (98-131)
	Min	67 (56-72)	71 (66-79)	65 (56-70)

Thérapeutiques de J-5 à J 0				
	Benzodiazépines (%)	4 (31%)	1 (25%)	3 (33,5%)
	Diurétiques (%)	3 (23%)	2 (50%)	1 (11%)
	Morphiniques (%)	3 (23%)	1 (25%)	2 (22,5%)
	Psychotropes (%)	3 (23%)	1 (25%)	2 (22,5%)
	Corticostéroïdes (dose cumulée en mg)	200 (0-600)	100 (0-450)	400 (0-600)

Tableau V – Devenir des patients.

	Population totale N=13	Répondeurs N=4 (31%)	Non Répondeurs N=9 (69%)
Ventilation mécanique (jours)	12 (7-18)	12 (7-34)	12 (7-18)
Epuration extra rénale (%)	3 (23%)	2 (50%)	1 (11%)
Durée du choc (jours)	4 (3-5)	3,5 (3-5)	4 (3-5)
Durée de la sédation (jours)	3 (2-5)	4 (2-7)	3 (2-5)
Infections nosocomiales (%)	5 (38,5%)	1 (25%)	4 (44,5%)
Mortalité (%)	3 (23%)	1 (25%)	2 (22,5%)
Durée de séjour en réanimation (jours)	17 (10-42)	22 (11-47)	17 (10-42)
Durée de séjour à l'hôpital (jours)	29 (17-44)	34 (15-61)	29 (18-36)

- **Evaluation de la soif**

L'intensité de la soif a pu être évaluée à H-15, H+45 et H+105 du test de stimulation osmotique selon l'échelle visuelle analogique (EVA) chez 11 patients (4 patients répondeurs et 7 patients non répondeurs). La sensation de soif au cours du test de stimulation osmotique a augmenté chez 10 patients. Un seul patient non répondeur n'a pas ressenti de sensation de soif au cours du test. Sa natrémie finale était de 148 mmol/l.

L'intensité de soif en fin de test était significativement plus importante chez les patients répondeurs, 5[3,5-6] versus 8[7,5-8], $p < 0,01$, sans que la natrémie en fin de test (H+105 min) soit statistiquement différente entre les répondeurs et les non répondeurs (Figure XIV et XV).

Soif en fin de test

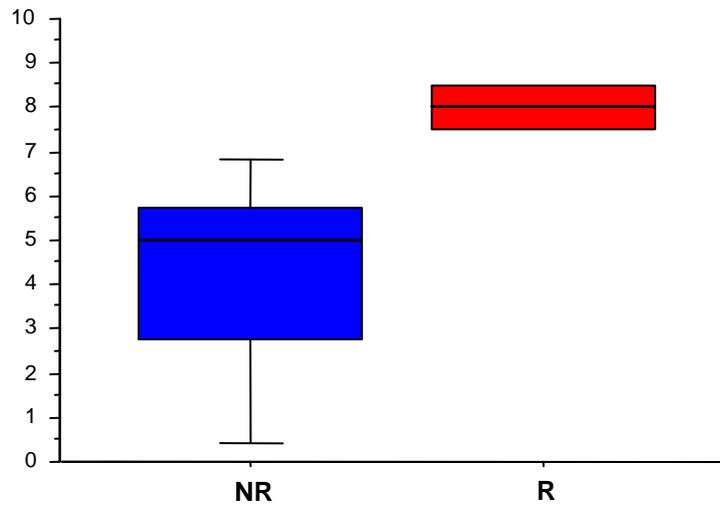


Figure XIV – Evaluation de la sensation de soif (selon une échelle EVA) chez les répondeurs et les non répondeurs à la fin du test de stimulation osmotique.

Soif en fin de test

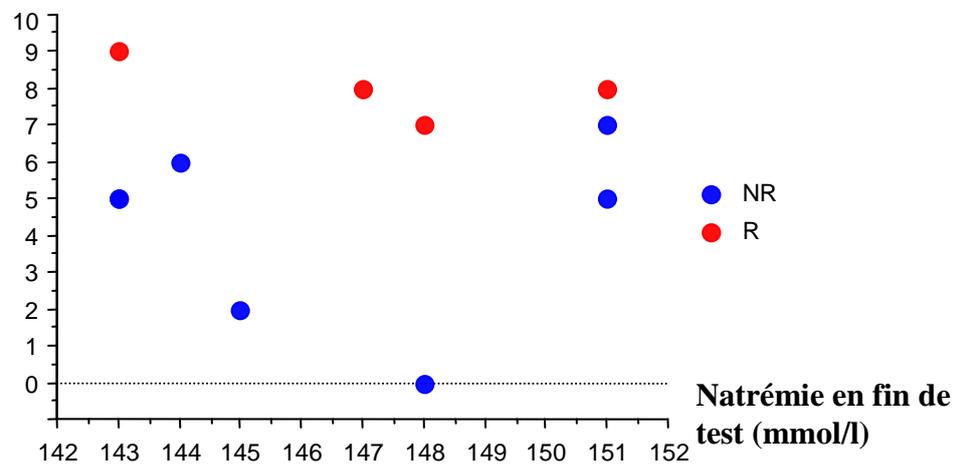


Figure XV – Evaluation de la sensation de soif (selon une échelle EVA) en fonction de la natrémie à la fin du test de stimulation osmotique.

3. Comparaison des phases post-aiguë et guérison

a. Population globale

Les patients à la phase post-aiguë étaient plus graves que les patients à la guérison en terme d'IGS II (67[46-84] versus 43[29-54], $p < 0,01$) alors que le score SOFA était comparable (12[8-14] pour les patients à la phase post-aiguë versus 12[9-12] pour les patients à la phase de guérison, $p = 0,58$).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative par rapport au pourcentage de non répondeurs dans les deux populations (57% versus 69%, $p = 0,52$).

Tableau VI – Comparaison des 2 populations de patients.

	Phase post-aiguë N=37	Phase guérison N=13	
Age (années)	66 (55-79)	68 (55-77)	p>0,9
Sexe (M)	20 (54%)	12 (92%)	p=0,018
IGS II à l'admission	67 (46-84)	43 (29-54)	p=0,009
SOFA score à l'admission	12 (8-14)	12 (9-12)	p=0,58
Ventilation mécanique (%)	36 (97,3%)	13 (100%)	p>0,9
Durée de ventilation mécanique (jours)	14 (9-22)	12 (7-18)	p=0,73
Durée de séjour à l'hôpital (jours)	24 (18-48)	29 (17-44)	p>0,9
Durée de séjour en réanimation (jours)	20 (14-29)	17 (10-42)	p>0,9
Mortalité (%)	20 (54%)	3 (21,5%)	p=0,1
EER (%)	18 (48,6%)	3 (21,5%)	p=0,19
Pourcentage de patients non répondeurs	21 (57%)	9 (69%)	p=0,52

b. Comparaison des non répondeurs vivants

- **Caractéristiques cliniques, démographiques et biologiques**

Afin de comparer des populations homogènes, nous avons comparé les patients non répondeurs vivants à la phase post-aiguë et à la phase de guérison. Toutefois, au vu du faible

effectif des patients, nous n'avons pas réalisé de test statistique pour comparer leurs caractéristiques cliniques, démographiques et biologiques. Ces caractéristiques sont présentées dans le tableau VII.

Tableau VII – Comparaison des caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques initiales des patients non répondeurs à la phase post-aiguë et à la phase guérison.

	Non Répondeurs vivants à la phase post-aiguë N = 8	Non Répondeurs vivants à la phase de guérison N = 7	
Age (années)	58 (53-65)	65 (54-71)	
Sexe (M/F)	6 (75%) / 2 (25%)	7 (100%) / 0	
Classification de McCabe			
	0: pas de maladie sous jacente fatale	7 (87,5%)	4 (57%)
	1: espérance de vie ≤ 5ans	1 (12,5%)	3 (43%)
	2: espérance de vie < 1an	0	0
Localisation des patients avant l'admission en réanimation			
	Domicile	2 (25%)	3 (43%)
	Hospitalisation	6 (75%)	3 (43%)
	Autre réanimation	0	1 (14%)
	Long séjour / maison de retraite	0	0
Insuffisance cardiaque pré-existante (%)	1 (12,5%)	1 (14%)	
Durée du choc (jours)	5 (4-6)	5 (3-6)	
IGS II à l'admission ^(a)	68 (49-71)	43 (33-56)	
Critères de SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)			
	Température (°C)	38,6 (37-39,1)	36,8 (36,2-37,3)
	Fréquence cardiaque (bpm)	113 (101-136)	102 (76-111)
	Ventilation mécanique (%)	100%	100%
	Taux de leucocytes (×10 ⁹ /L)	14,7 (11,2-19,7)	10,7 (9,4-18,5)
Critères d'hypoperfusion tissulaire et de dysfonctions d'organes			
	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	228 (192-272)	162 (121-288)
	Débit urinaire (mL/24 h)	1350 (370-2000)	1610 (1600-2150)

	Lactate (mmol/L)	3,26 (1,27-4,42)	1,6 (1,1-1,9)
	Taux de plaquettes ($\times 10^9/L$)	158 (145-248)	293 (154-354)
	Hématocrite (%)	34,3 (28,6-38,5)	34,4 (33,4-35,3)
	Glasgow Coma Score	3 (3-8)	7 (3-9)
	SOFA score ^(b) à l'admission	12 (8-13)	12(10-13)
Critères de choc			
	Pression artérielle systolique (mm Hg)	83 (72-116)	98 (84-103)
	Pression artérielle moyenne (mm Hg)	56 (49-75)	60 (59-72)
	Besoin en catécholamines (%)	100	100
	Adrénaline	3 (37,5%)	1 (14%)
	Noradrénaline	4 (50%)	5 (72%)
	Dobutamine et noradrénaline	1 (12,5%)	1 (14%)
	Insuffisance surrénalienne (%) ^(c)	5 (62,5%)	1 (14%)
Thérapeutiques mises en place			
	Antibiothérapie initiale adéquate (%)	7 (87,5%)	6 (86%)
	Epuration extra rénale (%)	1 (12,5%)	1 (14%)
	Corticothérapie (%)	62,5%	100%
	Absence	3 (37,5%)	0
	Hydrocortisone seule	1 (12,5%)	1 (14%)
	Hydrocortisone et fludrocortisone	4 (50%)	6 (86%)
	Protéine C activée (%)	1 (12,5%)	100%

(a) IGS II : Indice de gravité simplifié, score calculé dans les premières 24h suivant l'admission en réanimation, permettant d'estimer une mortalité attendue de 0 à 100%.

(b) SOFA score (Sequential Organ Failure Assessment Score) : il permet de déterminer l'étendue des dysfonctions d'organes d'un patient. Score basé sur 6 différentes défaillances : respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, hématologique, rénale et neurologique.

(c) Insuffisance surrénalienne : définie par un delta de cortisol plasmatique $< 9\mu\text{g/dl}$ après administration de 250 mg d'ACTH ou un taux de cortisol initial $< 15\mu\text{g/dl}$

- **Résultats du test**

Les variations de natrémie au cours du test de stimulation osmotique étaient plus importantes chez les non répondeurs vivants à la phase de guérison que chez les non répondeurs vivants à la phase post-aiguë.

Le ratio AVP/Na des patients non répondeurs vivants à la phase de guérison était significativement plus important que celui des patients non répondeurs vivants à la phase post-aiguë (0,35[0,17-0,37] ng/mmol à la phase de guérison versus 0,11[0,04-0,17] ng/mmol à la phase post-aiguë, $p=0,03$).

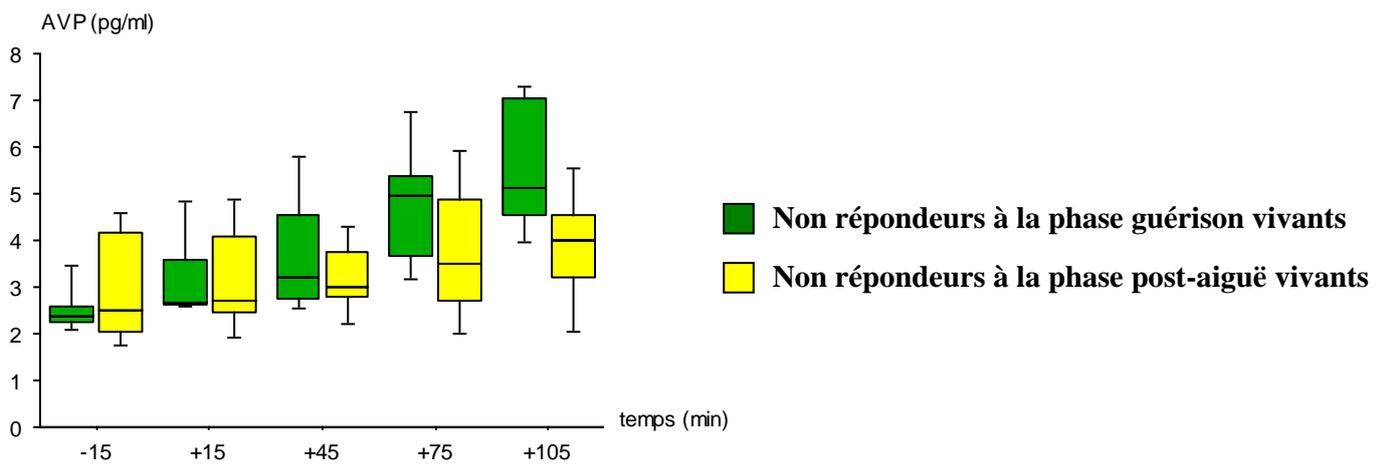


Figure XVI – Comparaison de la vasopressinémie chez les non répondeurs vivants à la phase post-aiguë et les non répondeurs vivants à la phase de guérison au cours du test de stimulation osmotique.

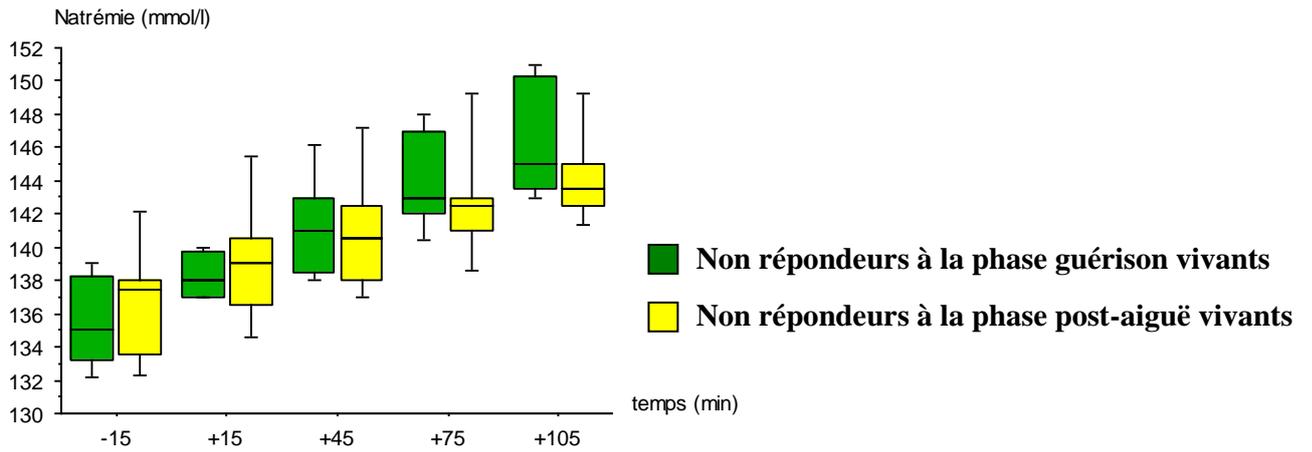


Figure XVII– Comparaison des variations de la natrémie chez les non répondeurs vivants à la phase post-aiguë et les non répondeurs vivants à la phase guérison au cours du test de stimulation osmotique.

DISCUSSION

Notre étude confirme l'existence d'un trouble de l'osmorégulation chez la majorité des patients à la phase post-aiguë du choc septique (57%). Elle montre également que ce trouble de l'osmorégulation de la vasopressine persiste à la guérison de l'état de choc (69% des patients inclus). A la phase de guérison, l'intensité de la soif a été significativement plus basse chez les patients non répondeurs.

1. Critiques méthodologiques

a. Population étudiée

Le nombre limité de patients inclus notamment à la phase de guérison ne permettait pas d'effectuer des comparaisons statistiques. Les patients inclus ont développé un choc infectieux sévère comme en témoignent les valeurs élevées des scores de gravité (IGS II) et de défaillance d'organes (SOFA). Compte tenu de la mortalité importante du choc septique (54% dans notre travail), les patients pouvant être inclus à la guérison étaient peu nombreux. De surcroît, ces patients devaient, pour être inclus, avoir une natrémie normale. Par conséquent, plusieurs patients ayant une hypernatrémie n'ont pas été inclus, indiquant que cette anomalie hydroélectrolytique est fréquente. Il est concevable qu'une anomalie de l'osmorégulation existait chez ces patients. On ne peut donc pas exclure que la proportion de non répondeurs aurait été plus importante si ces patients hypernatrémiques avaient été inclus.

b. Test osmotique

La différence de la réponse au test de stimulation osmotique pourrait être liée à sa réalisation. Néanmoins, le test a été effectué par un médecin et un infirmier dédiés spécifiquement au protocole et n'ayant pas de charge liée aux soins courants.

Aucune interruption de l'administration du sérum glucosé hypertonique n'a été signalée au cours de l'étude. Les perfusions ont été réalisées via des pompes à perfusions électroniques afin d'assurer un débit de perfusion constant.

La charge osmotique a permis d'augmenter de façon significative la natrémie et l'osmolarité chez tous les patients. La natrémie minimale en fin de test a été de 142 mmol/l (280 mosmol/kg). Le taux minimal à partir duquel la vasopressinémie est augmentée chez le sujet sain est de 138 mmol/l [38].

Ainsi le stimulus osmotique a été suffisant pour engendrer une sécrétion de la vasopressine chez tous les patients. De surcroît, l'augmentation des valeurs de natrémie et d'osmolarité était comparable chez les répondeurs et les non répondeurs lors des deux phases.

Le test de stimulation osmotique correspond également à un remplissage vasculaire et peut affecter la sécrétion d'AVP par l'intermédiaire du baroreflexe ou des volorécepteurs. L'absence de différence des variations de pressions veineuses centrales, pressions artérielles systoliques et diastoliques et fréquences cardiaques entre les répondeurs et les non répondeurs suggère que le facteur hémodynamique n'a probablement pas joué de rôle significatif dans la réponse vasopressinergique.

Il est à noter qu'aucun effet indésirable (neurologique, hémodynamique ni respiratoire) n'a été rapporté lors de la réalisation de ce test que ce soit chez les patients à la phase post-aiguë ou à la phase de guérison.

c. Dosage de la vasopressine

L'absence d'élévation de la vasopressinémie chez les patients non répondeurs pourrait être liée à une erreur de dosage. Cette hypothèse paraît peu probable. La technique des prélèvements sanguins, ainsi que les conditions d'acheminement et de conservation des échantillons ont été respectées et ont été identiques chez tous les patients. Les prélèvements ont été transportés instantanément dans la glace au laboratoire de biochimie pour être centrifugés, congelés et

étiquetés diminuant ainsi les erreurs liées à la détermination des différents temps de prélèvements au cours du test.

Le dosage de la vasopressinémie a été effectué simultanément par groupe de 5 patients, comme prévu par le protocole initial. La méthode de dosage par RIA de la vasopressine, utilisée dans notre travail, est la seule méthode validée [85, 86].

Les dosages d'AVP plasmatique n'ont été réalisés que pendant le test de stimulation. Si l'on considère que le temps nécessaire entre la synthèse et la libération de vasopressine varie entre 90 et 120 minutes [17], il est possible que nous n'ayons pas pu détecter une réponse sécrétoire tardive chez les patients non répondeurs, le dernier prélèvement étant prévu à la 105ème minute. Les modalités du test osmotique permettent probablement de mieux évaluer le phénomène rapide de la sécrétion hypophysaire que celui différé de la synthèse hypothalamique.

d. Définition du caractère répondeur / non répondeur

La définition de l'inadéquation de la réponse sécrétoire vasopressinergique au test de stimulation osmotique repose sur les valeurs obtenues chez les volontaires sains. Le sujet sain n'est probablement pas le contrôle idéal. La référence à d'autres états de choc tel que le choc cardiogénique ou hémorragique paraîtrait plus appropriée. Mais la réalisation d'une charge osmotique est formellement contre-indiquée dans le choc cardiogénique, et le choc hémorragique ne perdure que très rarement au delà de trois jours. Le meilleur contrôle serait donc des sujets sains soumis à une hypotension artérielle prolongée expérimentale. Cette expérience est inenvisageable pour des raisons éthiques. Malgré cette limite, la définition retenue a permis de distinguer deux catégories de réponse sécrétoire (répondeurs et non répondeurs). Ainsi, on peut penser que la définition d'une réponse anormale basée sur le ratio entre le taux de vasopressine et la natrémie est pertinente.

e. Choix des deux phases d'inclusion

Une des limites de cette étude est la réalisation du test de stimulation osmotique chez deux contingents de patients différents à la phase post-aiguë et à la phase guérison.

Ce projet a été réalisé sur deux périodes distinctes et ce, pour diverses raisons :

- Le taux de mortalité important des patients non répondeurs à la phase post-aiguë (62%) limitait l'inclusion des patients à la phase de guérison. En effet, la réalisation d'un nouveau test de stimulation osmotique à la phase de guérison aurait un plus grand intérêt chez les patients non répondeurs initialement.
- Par ailleurs, l'obtention des résultats des dosages de la vasopressine n'était pas immédiate après la réalisation du test de stimulation osmotique. Ainsi le statut répondeur ou non répondeur des patients n'était pas connu et ne permettait pas la réalisation d'un nouveau test à la guérison.
- Enfin, l'absence de donnée dans la littérature concernant l'évolution de ce trouble de l'osmorégulation a motivé la réalisation de cette étude en deux phases.

Compte tenu des résultats actuels, il serait pertinent de réaliser les tests de stimulation osmotique de façon sériée chez les mêmes patients.

2. Interprétation des résultats

a. Phase post-aiguë

Comme dans l'étude de Siami et al [8], les taux initiaux de vasopressinémie sont plus élevés chez les répondeurs suggérant que la sécrétion d'AVP est davantage stimulée ou moins inhibée chez ces patients.

Une proportion plus importante de patients dans le groupe des non répondeurs a subi une intervention chirurgicale. La procédure chirurgicale provoque un pic de sécrétion d'AVP qui est amorcé dès l'incision cutanée et peut persister dans le post-opératoire immédiat [89, 90].

S'il est admis que les drogues anesthésiques modulent de manière variable la sécrétion d'AVP, leur effet est contradictoire d'une étude à l'autre [91-93]. Il est donc difficile de savoir dans quelle proportion et dans quel sens les interventions chirurgicales et leurs corollaires anesthésiques ont influencé la sécrétion basale et après stimulus osmotique de la vasopressine plasmatique. Le délai médian de trois jours entre l'inclusion et l'opération serait un argument contre une telle hypothèse. En effet, si l'on admet qu'ils aient pu induire une déplétion des contenus hypothalamo-hypophysaires, ceux-ci auraient dû être restaurés dans un tel délai. De surcroît, certains patients répondeurs ont également bénéficié d'une chirurgie.

Les patients non répondeurs ont tendance à avoir une durée du choc plus longue et un délai entre le début du choc et l'inclusion plus long. Ainsi, le trouble de l'osmorégulation pourrait être un phénomène temps-dépendant. Jochberger et al ont montré que la vasopressinémie était plus élevée dans les infections que dans le sepsis sévère et les chocs septiques, les premières précédant les seconds [6]. Il est donc concevable que les patients répondeurs puissent devenir non répondeurs avec le temps. Réaliser à nouveau des tests de stimulation osmotique à la phase précoce du choc septique pourrait répondre à cette question.

La présence plus importante de bactériémies chez les non répondeurs suggère un mécanisme à la fois microbiologique et inflammatoire pour expliquer ce trouble de l'osmorégulation. Il n'y a pas de germe distinctif entre les répondeurs et les non répondeurs. Il est possible que d'autres facteurs ayant une fonction osmotique jouent un rôle dans ce trouble comme le NO [94-98], l'angiotensine II, l'apeline, le LPS [54] ou le corticotropin releasing factor (CRF) [99].

Les patients répondeurs avaient une atteinte respiratoire plus sévère comme en témoigne le rapport PaO_2/FiO_2 . Par analogie avec les SIADH (sécrétion inappropriée d'ADH ou syndrome d'anti-diurèse) d'observation courante au cours des infections pulmonaires [100, 101], l'atteinte respiratoire pourrait faciliter la sécrétion d'AVP. Les mécanismes de ces

SIADH ne sont pas clairement établis et impliqueraient le baroréflexe, l'hypoxémie [46, 53] et d'autres facteurs inflammatoires sériques et microbiologiques [102, 103].

En analyse multivariée le seul facteur indépendant lié à la réponse vasopressinergique après stimulation osmotique a été un rapport de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 186$ mmHg avec une valeur prédictive positive et négative respectivement de 81,2% et 85,7%. Compte tenu de la difficulté de la réalisation du test de stimulation osmotique et du dosage de la vasopressine plasmatique, il serait licite de valider ces résultats a priori sur une cohorte plus large de patients.

L'AVP fait partie de l'arsenal thérapeutique dans la prise en charge des patients en choc septique. Surviving Sepsis Campaign [104] légitime son utilisation dans le traitement des chocs réfractaires aux fortes doses de vasopresseurs conventionnels. Toutefois, l'étude multicentrique VAST [105] n'a pas retrouvé d'impact sur la mortalité des patients en choc septique lors de l'utilisation systématique de l'AVP.

Les résultats de notre travail pourraient suggérer l'intérêt d'une opothérapie substitutive chez les patients non répondeurs. Ainsi, l'utilisation de la vasopressine chez les patients présentant un état de choc septique sans atteinte pulmonaire initiale serait à évaluer.

b. Phase de guérison

• Population étudiée

Les scores d'IGS II des patients inclus à la phase de guérison étaient significativement moins élevés que ceux des patients inclus à la phase post-aiguë. Ces résultats étaient attendus du fait qu'il s'agissait de patients ayant survécu à la phase initiale du choc septique.

• Le test osmotique

Le test a permis d'augmenter significativement l'osmolarité chez tous les patients et dans des valeurs qui, physiologiquement, s'accompagnent d'une augmentation de l'AVP [83]. Les variations de l'osmolarité plasmatique et de la natrémie entre les répondeurs et les non répondeurs étaient comparables.

Alors que la même charge sodée a été administrée lors des deux phases, on constate que la natrémie (ainsi que l'osmolarité) a augmenté de manière significativement plus importante lors de la phase de guérison. Cette différence pourrait être expliquée par l'augmentation du volume de distribution du sodium à la phase aiguë du choc septique dont l'une des caractéristiques est celle d'une vasodilatation avec fuite plasmatique nécessitant souvent le recours à un remplissage vasculaire important dans les premiers jours [106, 107].

Les patients à la phase de guérison ne présentaient plus d'instabilité hémodynamique avec notamment l'absence d'épisode d'hypotension artérielle ou d'hypovolémie. Ainsi les stimuli de la sécrétion de l'AVP liés au baroréflexe ou aux volorécepteurs seraient négligeables lors de cette phase.

- **La réponse au test de stimulation osmotique**

A la phase de guérison, le test de stimulation osmotique a mis en évidence la persistance d'un trouble de l'osmorégulation de la sécrétion de vasopressine chez 9 patients (sur un total de 13). Lorsqu'une augmentation de la vasopressinémie en fonction de l'osmolalité a été observée, celle-ci a toujours été linéaire, conformément à celle obtenue à la phase post-aiguë avec des coefficients de corrélation (R^2) constamment supérieurs à 0,8.

Les ratio AVP/Na des patients non répondeurs à la phase de guérison étaient statistiquement supérieurs à ceux des patients non répondeurs à la phase post-aiguë. Par conséquent, la réversibilité progressive du trouble de l'osmorégulation pourrait être évoquée. Toutefois, deux patients non répondeurs ont été testés à très long terme (2 mois et 1 an après la sortie de l'hôpital). Les résultats obtenus ont montré la persistance des troubles de l'osmorégulation de la vasopressine.

- **Evaluation de l'intensité de soif**

Alors que l'intensité de la soif est très difficilement évaluable à la phase post-aiguë (patients intubés, ventilés et souvent sédatisés), celle-ci a pu être estimée à la phase de guérison.

L'intensité de la soif à la fin du test de stimulation osmotique était significativement plus importante chez les patients répondeurs pour des valeurs de natrémie similaires (figure XV). Chez un patient non répondeur, la soif était absente malgré une natrémie en fin de test à 148 mmol/l. Ces résultats sont en faveur d'une altération de l'osmoperception.

A ce stade plusieurs hypothèses physiopathologiques peuvent être avancées :

- **Une atteinte structurelle des osmorécepteurs**

Des lésions cérébrales ischémiques, hémorragiques, des micro-abcès et des lésions de leucoencéphalopathie nécrosante multifocale [108] ont été décrits au cours du choc septique. De surcroît, des phénomènes apoptotiques secondaires à une activation immunitaire cérébrale médiée par divers facteurs que sont l'ischémie, l'activation des cellules gliales, le Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α), l'Interleukine-1 (IL-1), le NO et la voie du Toll Like Receptor 4 (TLR4) [109] sont plus fréquemment observés au cours du choc septique comparé à d'autres causes de décès [108, 110, 111]. Ces lésions pourraient affecter la partie antérieure de l'hypothalamus et en particulier l'organe vasculaire de la lame terminale (OVLT).

En outre, deux patients non répondeurs ont été reconvoqués à distance de l'état infectieux et après le retour à domicile. Les résultats du test de stimulation osmotique montraient la persistance du trouble de l'osmorégulation de la sécrétion de vasopressine. Ces résultats pourraient être en faveur d'une atteinte structurelle non réversible des osmorécepteurs.

- **Une atteinte fonctionnelle des osmorécepteurs**

Les ratios AVP/Na des patients non répondeurs vivants à la phase de guérison étaient significativement supérieurs à ceux des patients non répondeurs vivants à la phase post-aiguë. Ainsi, cette modification de la pente de la réponse vasopressinergique serait en faveur d'une atteinte fonctionnelle partiellement réversible des osmorécepteurs. L'hypothèse d'une « down régulation » ou d'un changement conformationnel des récepteurs TRPV pourrait être avancée.

c. Caractère pronostique du trouble de l'osmorégulation

Les nonapeptides de la famille de la vasopressine sont des régulateurs clés de l'homéostasie hydrique chez les amphibiens, les reptiles et les mammifères et ont été conservés au cours de l'évolution [112]. Le système vasopressinergique est un élément essentiel de l'économie de l'eau pour l'organisme. Sa sécrétion est fortement régulée et contrôlée.

Il est alors remarquable que malgré ce trouble de l'osmorégulation, les patients survivent. Cela est sans doute lié aux moyens thérapeutiques et de surveillance propres à la réanimation. La survie des patients non répondeurs en dehors de l'hôpital pourrait s'expliquer soit par une réversibilité à long terme de ce trouble, soit par l'existence d'autres systèmes physiologiques compensateurs. L'aldostérone favorise la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal rénal et de la partie corticale du tube collecteur. Il en résulte une augmentation de l'osmolarité extracellulaire et une rétention d'eau. La sécrétion d'aldostérone est régulée par le rapport de Na/K plasmatique, l'ACTH mais essentiellement par le système rénine-angiotensine (SRA). L'angiotensine II apparaît comme l'effecteur peptidique central du SRA, dont le rôle physiologique dans la régulation de l'homéostasie hydro-sodée est largement démontré [113]. L'existence d'osmorécepteurs périphériques et de différentes voies régulant la soif permettraient de préserver le comportement dipsyque.

A contrario, il a été montré que les patients ayant survécu à un choc septique présentent une surmortalité à distance de l'état infectieux initial [114]. Ceci pourrait être lié à des séquelles dues au choc septique. On peut avancer l'hypothèse selon laquelle la persistance de troubles de l'osmorégulation de la vasopressine puisse obérer le pronostic de ces patients à très long terme. Cette hypothèse mériterait d'être évaluée.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Notre travail met en évidence un trouble de l'osmorégulation de la sécrétion de vasopressine tant à la phase post-aiguë qu'à la guérison du choc septique chez plus de la moitié des patients. La diminution de la sensation de soif est un argument majeur pour une altération des osmorécepteurs plutôt qu'un dysfonctionnement des noyaux sécréteurs de vasopressine.

Notre étude suggère certains mécanismes à l'origine de ce trouble de l'osmorégulation. Par analogie avec le SIADH associé aux pneumopathies, l'atteinte respiratoire plus sévère chez les patients répondeurs faciliterait la sécrétion de vasopressine au cours d'une charge osmotique. Chez les non- répondeurs, il s'agirait d'une désensibilisation des osmorécepteurs secondaire à une sollicitation prolongée, puisque les durées d'hospitalisation et de sepsis préalables à l'inclusion étaient pour eux plus longues. Ce résultat indiquerait que ce trouble de l'osmorégulation est temps dépendant, c'est-à-dire qu'un patient répondeur deviendrait non répondeur si son choc septique se prolongeait. Cette hypothèse, pour être vérifiée, aurait impliqué de répéter les tests osmotiques. Il est par ailleurs remarquable que dans notre étude un dysfonctionnement aussi majeur de l'homéostasie ne se soit pas accompagné d'une augmentation de la mortalité. Ceci suppose l'activation de systèmes compensateurs qui restent à élucider.

Les suites que nous envisageons pour cette étude sont à la fois d'ordre clinique et expérimental. Il s'agira de poursuivre l'inclusion des patients afin d'évaluer la valeur pronostique de ce trouble de l'osmorégulation, de répéter au moins une fois le test au cours du choc septique afin d'établir sa cinétique de survenue, et de convoquer les patients non répondeurs à distance de leur choc septique afin de déterminer sa réversibilité. Ce suivi s'impose car si les désordres hydroélectrolytiques peuvent être évités au cours de l'hospitalisation, rendant ainsi compte de l'absence de surmortalité, ils peuvent être graves et insidieux chez les patients ambulatoires, d'autant que la sensation de soif est altérée.

Sur le plan expérimental, nous préconisons de tester l'effet *in vitro* du sérum des patients répondeurs et non répondeurs sur l'activité des osmorécepteurs. Cette étude permettra de déterminer le(s) facteur(s) sérique(s) causal[52]. Nous étudierons également l'expression par immunohistochimie et hybridation *in situ* de la vasopressine et de son mRNA dans les noyaux supra-optiques et paraventriculaires hypothalamiques ainsi que celles des osmorécepteurs dans les structures périventriculaires des patients inclus ayant été autopsiés. La préservation des expressions supra-optiques et paraventriculaires confirmerait que l'origine du trouble se situe au niveau des osmorécepteurs.

L'existence d'un trouble de l'osmorégulation pourrait avoir des conséquences thérapeutiques. Faut-il administrer une opothérapie substitutive chez les patients non répondeurs ? Cette hypothèse n'est pas soutenue par l'absence de différence de mortalité, d'une part entre les patients répondeurs et non répondeurs de notre étude, d'autre part entre ceux traités et non traités par AVP exogène dans un précédent essai thérapeutique [104]. Le sérum salé hypertonique est un soluté de remplissage préconisé au cours du choc septique. Il faudrait déterminer sur une plus large cohorte si son efficacité dépend en partie de la sécrétion de vasopressine et varie conséquemment entre les patients répondeurs et non répondeurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Annane, D., et al., *Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(2): p. 165-72.
2. Jochberger, S., et al., *Serum vasopressin concentrations in critically ill patients*. Crit Care Med, 2006. **34**(2): p. 293-9.
3. Landry, D.W., et al., *Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock*. Circulation, 1997. **95**(5): p. 1122-5.
4. Annane, D., et al., *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock*. Jama, 2002. **288**(7): p. 862-71.
5. Sharshar, T., et al., *Circulating vasopressin levels in septic shock*. Crit Care Med, 2003. **31**(6): p. 1752-8.
6. Jochberger, S., et al., *The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock*. Crit Care Med, 2009. **37**(2): p. 476-82.
7. Luk, J., et al., *Role of V1 receptors in the action of vasopressin on the baroreflex control of heart rate*. Am J Physiol, 1993. **265**(3 Pt 2): p. R524-9.
8. Siami, S., et al., *Osmoregulation of vasopressin secretion is altered in the postacute phase of septic shock*. Crit Care Med.
9. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med, 2003. **348**(16): p. 1546-54.
10. Bone, R.C., W.J. Sibbald, and C.L. Sprung, *The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure*. Chest, 1992. **101**(6): p. 1481-3.
11. Annane, D., E. Bellissant, and J.M. Cavaillon, *Septic shock*. Lancet, 2005. **365**(9453): p. 63-78.
12. Barrett, L.K., M. Singer, and L.H. Clapp, *Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock*. Crit Care Med, 2007. **35**(1): p. 33-40.
13. Holmes, C.L., et al., *Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock*. Chest, 2001. **120**(3): p. 989-1002.
14. Mutlu, G.M. and P. Factor, *Role of vasopressin in the management of septic shock*. Intensive Care Med, 2004. **30**(7): p. 1276-91.
15. Rao, V.V., et al., *The human gene for oxytocin-neurophysin I (OXT) is physically mapped to chromosome 20p13 by in situ hybridization*. Cytogenet Cell Genet, 1992. **61**(4): p. 271-3.
16. Riddell, D.C., et al., *Chromosomal assignment of human sequences encoding arginine vasopressin-neurophysin II and growth hormone releasing factor*. Somat Cell Mol Genet, 1985. **11**(2): p. 189-95.
17. Sklar, A.H. and R.W. Schrier, *Central nervous system mediators of vasopressin release*. Physiol Rev, 1983. **63**(4): p. 1243-80.
18. Czaczkes, J.W., C.R. Kleeman, and M. Koenig, *Physiologic Studies of Antidiuretic Hormone by Its Direct Measurement in Human Plasma*. J Clin Invest, 1964. **43**: p. 1625-40.
19. Landry, D.W. and J.A. Oliver, *The ATP-sensitive K⁺ channel mediates hypotension in endotoxemia and hypoxic lactic acidosis in dog*. J Clin Invest, 1992. **89**(6): p. 2071-4.
20. Nelson, M.T. and J.M. Quayle, *Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle*. Am J Physiol, 1995. **268**(4 Pt 1): p. C799-822.
21. Wakatsuki, T., Y. Nakaya, and I. Inoue, *Vasopressin modulates K⁽⁺⁾-channel activities of cultured smooth muscle cells from porcine coronary artery*. Am J Physiol, 1992. **263**(2 Pt 2): p. H491-6.

22. Cowley, A.W., Jr., E. Monos, and A.C. Guyton, *Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog*. *Circ Res*, 1974. **34**(4): p. 505-14.
23. Undesser, K.P., et al., *Interactions of vasopressin with the area postrema in arterial baroreflex function in conscious rabbits*. *Circ Res*, 1985. **56**(3): p. 410-7.
24. Antoni, F.A., *Vasopressinergic control of pituitary adrenocorticotropin secretion comes of age*. *Front Neuroendocrinol*, 1993. **14**(2): p. 76-122.
25. Bugajski, J., et al., *Role of nitric oxide in the vasopressin-induced corticosterone secretion in rats*. *J Physiol Pharmacol*, 1997. **48**(4): p. 805-12.
26. Tucci, J.R., et al., *Vasopressin in the evaluation of pituitary-adrenal function*. *Ann Intern Med*, 1968. **69**(2): p. 191-202.
27. Wilson, Y., et al., *Visualization of functionally activated circuitry in the brain*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(5): p. 3252-7.
28. Aikawa, T., T. Kasahara, and M. Uchiyama, *Circadian variation of plasma arginine vasopressin concentration, or arginine vasopressin in enuresis*. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 1999. **202**: p. 47-9.
29. Perras, B., et al., *Beneficial treatment of age-related sleep disturbances with prolonged intranasal vasopressin*. *J Clin Psychopharmacol*, 1999. **19**(1): p. 28-36.
30. de Wied, D., *Neuropeptides in learning and memory processes*. *Behav Brain Res*, 1997. **83**(1-2): p. 83-90.
31. Griebel, G., et al., *Anxiolytic- and antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b receptor antagonist, SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002. **99**(9): p. 6370-5.
32. Huber, D., P. Veinante, and R. Stoop, *Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala*. *Science*, 2005. **308**(5719): p. 245-8.
33. Insel, T.R. and L.J. Young, *The neurobiology of attachment*. *Nat Rev Neurosci*, 2001. **2**(2): p. 129-36.
34. Pittman, Q.J. and M.F. Wilkinson, *Central arginine vasopressin and endogenous antipyresis*. *Can J Physiol Pharmacol*, 1992. **70**(5): p. 786-90.
35. Young, L.J., et al., *Increased affiliative response to vasopressin in mice expressing the V1a receptor from a monogamous vole*. *Nature*, 1999. **400**(6746): p. 766-8.
36. Barberis, C., B. Mouillac, and T. Durroux, *Structural bases of vasopressin/oxytocin receptor function*. *J Endocrinol*, 1998. **156**(2): p. 223-9.
37. Cowley, A.W., Jr., et al., *Vasopressin elevation in essential hypertension and increased responsiveness to sodium intake*. *Hypertension*, 1981. **3**(3 Pt 2): p. I93-100.
38. Dunn, F.L., et al., *The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat*. *J Clin Invest*, 1973. **52**(12): p. 3212-9.
39. Oliet, S.H. and C.W. Bourque, *Mechanosensitive channels transduce osmosensitivity in supraoptic neurons*. *Nature*, 1993. **364**(6435): p. 341-3.
40. Zhang, Z. and C.W. Bourque, *Osmometry in osmosensory neurons*. *Nat Neurosci*, 2003. **6**(10): p. 1021-2.
41. Ciura, S. and C.W. Bourque, *Transient receptor potential vanilloid 1 is required for intrinsic osmoreception in organum vasculosum lamina terminalis neurons and for normal thirst responses to systemic hyperosmolality*. *J Neurosci*, 2006. **26**(35): p. 9069-75.
42. Zhang, Z. and C.W. Bourque, *Calcium permeability and flux through osmosensory transduction channels of isolated rat supraoptic nucleus neurons*. *Eur J Neurosci*, 2006. **23**(6): p. 1491-500.
43. Liedtke, W. and J.M. Friedman, *Abnormal osmotic regulation in trpv4^{-/-} mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003. **100**(23): p. 13698-703.

44. Leng, G., R.E. Dyball, and J.A. Russell, *Neurophysiology of body fluid homeostasis*. *Comp Biochem Physiol A Comp Physiol*, 1988. **90**(4): p. 781-8.
45. Quail, A.W., R.L. Woods, and P.I. Korner, *Cardiac and arterial baroreceptor influences in release of vasopressin and renin during hemorrhage*. *Am J Physiol*, 1987. **252**(6 Pt 2): p. H1120-6.
46. Schrier, R.W., T. Berl, and R.J. Anderson, *Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release*. *Am J Physiol*, 1979. **236**(4): p. F321-32.
47. Dadoun, F., et al., *Combined hypervolemia and hypoosmolality alter hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to endotoxin stimulation*. *Neuroendocrinology*, 1999. **69**(5): p. 352-9.
48. Papanek, P.E., C.D. Sladek, and H. Raff, *Corticosterone inhibition of osmotically stimulated vasopressin from hypothalamic-neurohypophysial explants*. *Am J Physiol*, 1997. **272**(1 Pt 2): p. R158-62.
49. Raff, H., *Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion*. *Am J Physiol*, 1987. **252**(4 Pt 2): p. R635-44.
50. Oelkers, W., *Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism*. *N Engl J Med*, 1989. **321**(8): p. 492-6.
51. Day, T.A., J.C. Randle, and L.P. Renaud, *Opposing alpha- and beta-adrenergic mechanisms mediate dose-dependent actions of noradrenaline on supraoptic vasopressin neurones in vivo*. *Brain Res*, 1985. **358**(1-2): p. 171-9.
52. De Mota, N., et al., *Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. **101**(28): p. 10464-9.
53. Leng, G., C.H. Brown, and J.A. Russell, *Physiological pathways regulating the activity of magnocellular neurosecretory cells*. *Prog Neurobiol*, 1999. **57**(6): p. 625-55.
54. Grinevich, V., et al., *Lipopolysaccharide endotoxin potentiates the effect of osmotic stimulation on vasopressin synthesis and secretion in the rat hypothalamus*. *J Neuroendocrinol*, 2003. **15**(2): p. 141-9.
55. Berkowitz, B.A. and S. Sherman, *Characterization of vasopressin analgesia*. *J Pharmacol Exp Ther*, 1982. **220**(2): p. 329-34.
56. Berson, B.S., et al., *Vasopressin-induced antinociception: an investigation into its physiological and hormonal basis*. *Endocrinology*, 1983. **113**(1): p. 337-43.
57. Kendler, K.S., R.E. Weitzman, and D.A. Fisher, *The effect of pain on plasma arginine vasopressin concentrations in man*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1978. **8**(2): p. 89-94.
58. Madrazo, I., et al., *Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin, and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain*. *Appl Neurophysiol*, 1987. **50**(1-6): p. 427-31.
59. Yang, J., et al., *Arginine vasopressin is an important regulator in antinociceptive modulation of hypothalamic paraventricular nucleus in the rat*. *Neuropeptides*, 2007. **41**(3): p. 165-76.
60. Zubrzycka, M. and A. Janecka, *Effects of centrally administered vasopressin on orofacial pain perception in rats*. *Brain Res*, 2005. **1051**(1-2): p. 112-6.
61. Firemark, H.M. and R.E. Weitzman, *Effects of beta-endorphin, morphine and naloxone on arginine vasopressin secretion and the electroencephalogram*. *Neuroscience*, 1979. **4**(12): p. 1895-902.
62. Wilkens, E.P. and B.J. Yates, *Pretreatment with ondansetron blunts plasma vasopressin increases associated with morphine administration in ferrets*. *Anesth Analg*, 2005. **101**(4): p. 1029-33, table of contents.
63. Xu, Q., M. Takahashi, and H. Kaneto, *Dependency on the brain function of arginine vasopressin system of the development to and recovery from analgesic tolerance to morphine*. *Brain Res*, 1992. **577**(2): p. 189-93.

64. Yamashiro, O., M. Takahashi, and H. Kaneto, *Role of vasopressin in the blockade of the development of morphine tolerance by footshock and psychological stress*. Arch Int Pharmacodyn Ther, 1990. **307**: p. 60-70.
65. Welt, T., et al., *Temazepam triggers the release of vasopressin into the rat hypothalamic paraventricular nucleus: novel insight into benzodiazepine action on hypothalamic-pituitary-adrenocortical system activity during stress*. Neuropsychopharmacology, 2006. **31**(12): p. 2573-9.
66. Robertson, G.L., P. Aycinena, and R.L. Zerbe, *Neurogenic disorders of osmoregulation*. Am J Med, 1982. **72**(2): p. 339-53.
67. Egan, G., et al., *Neural correlates of the emergence of consciousness of thirst*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(25): p. 15241-6.
68. Farrell, M.J., et al., *Effect of aging on regional cerebral blood flow responses associated with osmotic thirst and its satiation by water drinking: a PET study*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(1): p. 382-7.
69. Robinson, B.W. and M. Mishkin, *Alimentary responses to forebrain stimulation in monkeys*. Exp Brain Res, 1968. **4**(4): p. 330-66.
70. Craig, A.D., *Interoception: the sense of the physiological condition of the body*. Curr Opin Neurobiol, 2003. **13**(4): p. 500-5.
71. Craig, A.D., *A new view of pain as a homeostatic emotion*. Trends Neurosci, 2003. **26**(6): p. 303-7.
72. Hollis, J.H., et al., *The trajectory of sensory pathways from the lamina terminalis to the insular and cingulate cortex: a neuroanatomical framework for the generation of thirst*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2008. **294**(4): p. R1390-401.
73. Sorenson, C.A. and G.D. Ellison, *Striatal organization of feeding behavior in the decorticate rat*. Exp Neurol, 1970. **29**(1): p. 162-74.
74. Sowards, T.V. and M.A. Sowards, *Representations of motivational drives in mesial cortex, medial thalamus, hypothalamus and midbrain*. Brain Res Bull, 2003. **61**(1): p. 25-49.
75. Wilson, M.F., et al., *Vasopressin release during sepsis and septic shock in baboons and dogs*. Surg Gynecol Obstet, 1981. **153**(6): p. 869-72.
76. Oliveira-Pelegrin, G.R., et al., *Thermoregulation and vasopressin secretion during polymicrobial sepsis*. Neuroimmunomodulation, 2009. **16**(1): p. 45-53.
77. Sharshar, T., et al., *Depletion of neurohypophyseal content of vasopressin in septic shock*. Crit Care Med, 2002. **30**(3): p. 497-500.
78. Wenzel, V., H. Raab, and M.W. Dunser, *Arginine vasopressin: a promising rescue drug in the treatment of uncontrolled haemorrhagic shock*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2008. **22**(2): p. 299-316.
79. Westermann, I., et al., *Endogenous vasopressin and copeptin response in multiple trauma patients*. Shock, 2007. **28**(6): p. 644-649.
80. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. Jama, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
81. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
82. Annane, D., et al., *A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin*. Jama, 2000. **283**(8): p. 1038-45.
83. Thibonnier, M., et al., *Osmoregulation and renal effects of vasopressin in normal and mildly hypertensive subjects*. Kidney Int, 1984. **25**(2): p. 411-5.

84. Robertson, G.L., et al., *Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma*. J Clin Invest, 1973. **52**(9): p. 2340-52.
85. Caillens, H., F. Paillard, and F. Rousselet, [*Study and development of a radioimmunoassay of antidiuretic hormone sensitive at 10(-12) M*]. Ann Pharm Fr, 1982. **40**(2): p. 113-23.
86. Pruszczyński, W., et al., *Renal excretion of antidiuretic hormone in healthy subjects and patients with renal failure*. Clin Sci (Lond), 1984. **67**(3): p. 307-12.
87. Phillips, P.A., et al., *Osmotic thirst and vasopressin release in humans: a double-blind crossover study*. Am J Physiol, 1985. **248**(6 Pt 2): p. R645-50.
88. Fioretto, J.R., et al., *Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock*. Cytokine, 2008. **43**(2): p. 160-4.
89. Furuya, K., et al., *Stress hormone responses to major intra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients*. Can J Anaesth, 1993. **40**(5 Pt 1): p. 435-9.
90. Goldmann, A., et al., *Combined vs. Isoflurane/Fentanyl anesthesia for major abdominal surgery: Effects on hormones and hemodynamics*. Med Sci Monit, 2008. **14**(9): p. CR445-52.
91. Kozawa, O., et al., *Pentobarbital, but not propofol, suppresses vasopressin-stimulated heat shock protein 27 induction in aortic smooth muscle cells*. Anesthesiology, 2000. **92**(6): p. 1807-13.
92. Nishiyama, T., K. Yamashita, and T. Yokoyama, *Stress hormone changes in general anesthesia of long duration: isoflurane-nitrous oxide vs sevoflurane-nitrous oxide anesthesia*. J Clin Anesth, 2005. **17**(8): p. 586-91.
93. Winterhalter, M., et al., *Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl*. Eur J Anaesthesiol, 2008. **25**(4): p. 326-35.
94. Gillard, E.R., et al., *Vasopressin autoreceptors and nitric oxide-dependent glutamate release are required for somatodendritic vasopressin release from rat magnocellular neuroendocrine cells responding to osmotic stimuli*. Endocrinology, 2007. **148**(2): p. 479-89.
95. Giusti-Paiva, A., et al., *Inducible nitric oxide synthase pathway in the central nervous system and vasopressin release during experimental septic shock*. Crit Care Med, 2002. **30**(6): p. 1306-10.
96. Kadokaro, M., et al., *Role of NO on vasopressin and oxytocin release and blood pressure responses during osmotic stimulation in rats*. Am J Physiol, 1997. **273**(3 Pt 2): p. R1024-30.
97. Kadokaro, M. and J.Y. Summy-Long, *Centrally produced nitric oxide and the regulation of body fluid and blood pressure homeostases*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2000. **27**(5-6): p. 450-9.
98. Liu, H., et al., *Nitric oxide control of drinking, vasopressin and oxytocin release and blood pressure in dehydrated rats*. Physiol Behav, 1998. **63**(5): p. 763-9.
99. Bundzikova, J., et al., *Response of substances co-expressed in hypothalamic magnocellular neurons to osmotic challenges in normal and Brattleboro rats*. Cell Mol Neurobiol, 2008. **28**(8): p. 1033-47.
100. Pollard, R.B., *Inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with adenovirus pneumonia*. Chest, 1975. **68**(4): p. 589-91.
101. Rosenow, E.C., 3rd, W.E. Segar, and J.E. Zehr, *Inappropriate antidiuretic hormone secretion in pneumonia*. Mayo Clin Proc, 1972. **47**(3): p. 169-74.
102. Dreyfuss, D., et al., [*Hyponatremia of acute pulmonary infections*]. Rev Prat, 1990. **40**(25): p. 2337-40.

103. Ellison, D.H. and T. Berl, *Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis*. N Engl J Med, 2007. **356**(20): p. 2064-72.
104. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med, 2008. **36**(1): p. 296-327.
105. Russell, J.A., et al., *Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock*. N Engl J Med, 2008. **358**(9): p. 877-87.
106. Jones, A.E., et al., *Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial*. Jama. **303**(8): p. 739-46.
107. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. **345**(19): p. 1368-77.
108. Sharshar, T., et al., *Apoptosis of neurons in cardiovascular autonomic centres triggered by inducible nitric oxide synthase after death from septic shock*. Lancet, 2003. **362**(9398): p. 1799-805.
109. Sharshar, T., et al., *Science review: The brain in sepsis--culprit and victim*. Crit Care, 2005. **9**(1): p. 37-44.
110. Sharshar, T., et al., *The neuropathology of septic shock*. Brain Pathol, 2004. **14**(1): p. 21-33.
111. Siami, S., D. Annane, and T. Sharshar, *The encephalopathy in sepsis*. Crit Care Clin, 2008. **24**(1): p. 67-82, viii.
112. Gwee, P.C., et al., *Sequence and organization of coelacanth neurohypophysial hormone genes: evolutionary history of the vertebrate neurohypophysial hormone gene locus*. BMC Evol Biol, 2008. **8**: p. 93.
113. Harrison-Bernard, L.M., *The renal renin-angiotensin system*. Adv Physiol Educ, 2009. **33**(4): p. 270-4.
114. Winters, B.D., et al., *Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review*. Crit Care Med. **38**(5): p. 1276-83.

ANNEXES

Tableau VIII – Caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques initiales des patients.

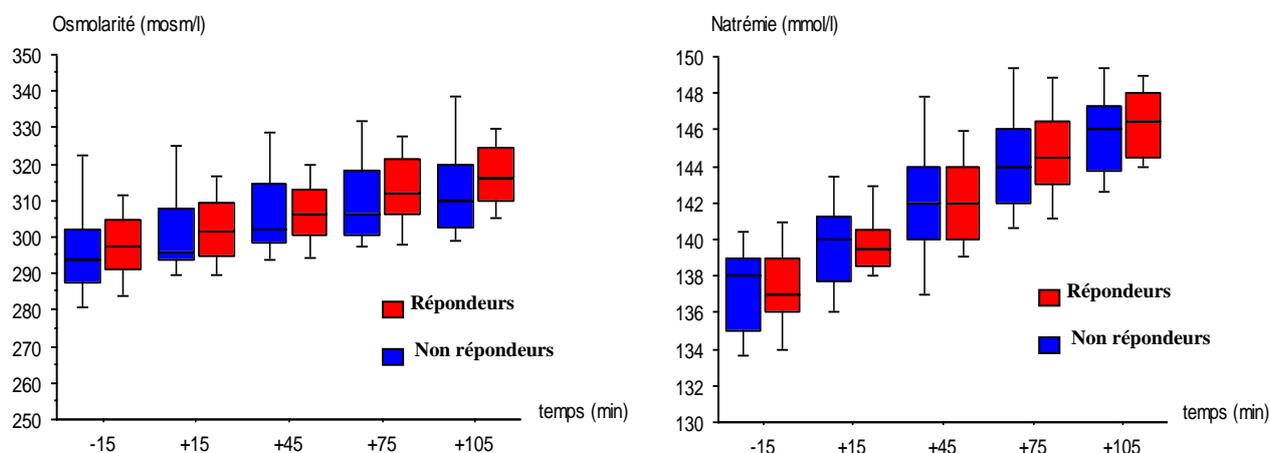
	Population totale N= 37	Répondeurs N= 16 (43%)	Non Répondeurs N= 21 (57%)	
Age (années)	66 (55-79)	72 (60-87)	63 (54-78)	
Sexe (M/F)	20 (54%) / 17 (46%)	8 (50%) / 8(50%)	12 (57%) / 9 (43%)	
Classification de McCabe				
	0: pas de maladie sous jacente fatale	25 (67,5%)	12 (75%)	13 (62%)
	1: espérance de vie ≤ 5ans	9 (24,5%)	4 (25%)	5 (24%)
	2: espérance de vie < 1an	3 (8%)	0	3 (14%)
Localisation des patients avant l'admission en réanimation				
	Domicile	20 (54%)	12 (75%)	8 (38%)
	Hospitalisation	17 (46%)	4 (25%)	13 (62%)
	Autre réanimation	0	0	0
	Long séjour / maison de retraite	0	0	0
Insuffisance cardiaque pré-existante (%)				
		10 (27%)	5 (31%)	5 (24%)
Admission en réanimation à inclusion (jours)				
		4 (3-7)	3 (3 –7)	5 (4-7,5)
Du choc à l'inclusion (jours)				
		4 (3-5)	3(2-4)	4 (3-5)
IGS II à l'admission ^(a)				
		67 (46-84)	57 (43-83)	68 (50-84)
Critères de SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)				
	Température (°C)	37,4 (36,3-38,9)	36,7 (35,7-39,1)	37,5 (36,7-38,6)
	Fréquence cardiaque (bpm)	115 (100-131)	122(97-136)	115 (103-123)
	Ventilation mécanique (%)	36 (97,3%)	15 (94%)	21 (100%)
	Taux de leucocytes (×10 ⁹ /L)	15,8 (7,1-23,9)	12 (4,7-21,7)	18 (11,2-24,7)
Critères d'hypoperfusion tissulaire et de dysfonctions d'organes				
	PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	210 (98-274)	99 (74-164)	257 (209-340)
	Débit urinaire (mL/24 h)	750 (337-1220)	663 (425-1030)	850 (275-1400)
	Lactate (mmol/L)	3 (2,4-4,8)	3 (1,6-3,8)	4 (2,6-4,8)
	Taux de plaquettes (×10 ⁹ /L)	159 (116-258)	167 (113-316)	158 (118-252)
	Hématocrite (%)	32 (27,5-37,6)	32 (27,7-37,6)	32 (26,3-37,6)

	Glasgow Coma Score	3 (3-13)	3 (3-13)	3 (3-14)
	SOFA score ^(b) à l'admission	12 (8-14)	11 (7-14)	13 (8-14)
	SOFA score à l'inclusion	13 (9-15)	10 (5-13)	13 (10-16)
Critères de choc				
	Pression artérielle systolique (mm Hg)	83 (70-92)	84 (75-91)	80 (69-92)
	Pression artérielle moyenne (mm Hg)	56 (48-64)	56 (48-67)	56 (47-62)
	Besoin en catécholamines (%)	37 (100%)	16 (100%)	21 (100%)
	Adrénaline	6 (16%)	3 (19%)	3 (14%)
	Noradrénaline	22 (59,5%)	11 (69%)	11 (52%)
	Dobutamine et noradrénaline	5 (13,5%)	1 (6%)	4 (20%)
	Adrénaline et noradrénaline	4 (11%)	1 (6%)	3 (14%)
	Insuffisance surrénalienne (%) ^(c)	24 (80%)	10 (77%)	14 (82%)
Thérapeutiques mises en place				
	Antibiothérapie initiale adéquate (%)	28 (75,6%)	12 (75%)	16 (76,2%)
	Epuration extra rénale (%)	18 (48,5%)	7 (44%)	11 (52%)
	Corticothérapie (%)			
	Absence	8 (21,5%)	3 (31%)	5 (24%)
	Hydrocortisone seule	18 (48,5%)	7 (44%)	11 (52%)
	Hydrocortisone et fludrocortisone	11(30%)	6(25%)	5 (24%)
	Protéine C activée (%)	7 (19%)	5 (31%)	2 (9,5%)

- (a) IGS II: Indice de gravité simplifié, score calculé dans les premières 24h suivant l'admission en réanimation, permettant d'estimer une mortalité attendue de 0 à 100%.
- (b) SOFA score : Sequential Organ Failure Assessment Score permet de déterminer l'étendue des dysfonctions d'organes d'un patient. Score basé sur 6 différentes défaillances : respiratoire, cardiovasculaire, hépatique, hématologique, rénale et neurologique.
- (c) Insuffisance surrénalienne : définie par un delta de cortisol plasmatique < 9µg/dl après administration de 250 mg d'ACTH ou un taux de cortisol initial <15µg/dl

Tableau IX – Sites infectieux et pathogènes en cause.

	Population totale N= 37	Répondeurs N= 16 (43%)	Non Répondeurs N= 21 (57%)
Origine de l'infection			
Pulmonaire (%)	20 (54%)	11 (69%)	9 (43%)
Urinaire (%)	6 (16%)	3 (19%)	3 (14%)
Sur cathéter (%)	2 (5%)	0	2 (9,5%)
Système nerveux central (%)	1 [101]	0	1 (4,5%)
Ascite (%)	3 (8%)	0	3 (14%)
Post Opératoire (%)	12 (32,4%)	2 (13%)	10 (47,5%)
Hémocultures positives (%)	15 (40,5%)	2 (13%)	13 (62%)
Micro organisme en cause			
Aucun (%)	2 (5%)	2 (13%)	0
Un (%)	16 (43%)	9 (56%)	7 (33,5%)
Pluri microbien (%)	19 (52%)	5 (34%)	14 (66,5%)
Cocci Gram-positif (%)	15 (40,5%)	7 (44%)	8 (40%)
Cocci Gram-négatif (%)	1 [101]	0	1 (4,5%)
Bacille Gram-négatif (%)	25 (67,5%)	10 (63%)	15 (71,4%)

**Figure XVIII** – Variation de l'osmolarité et de la natrémie chez les patients en phase post-aiguë au cours du test de stimulation osmotique.

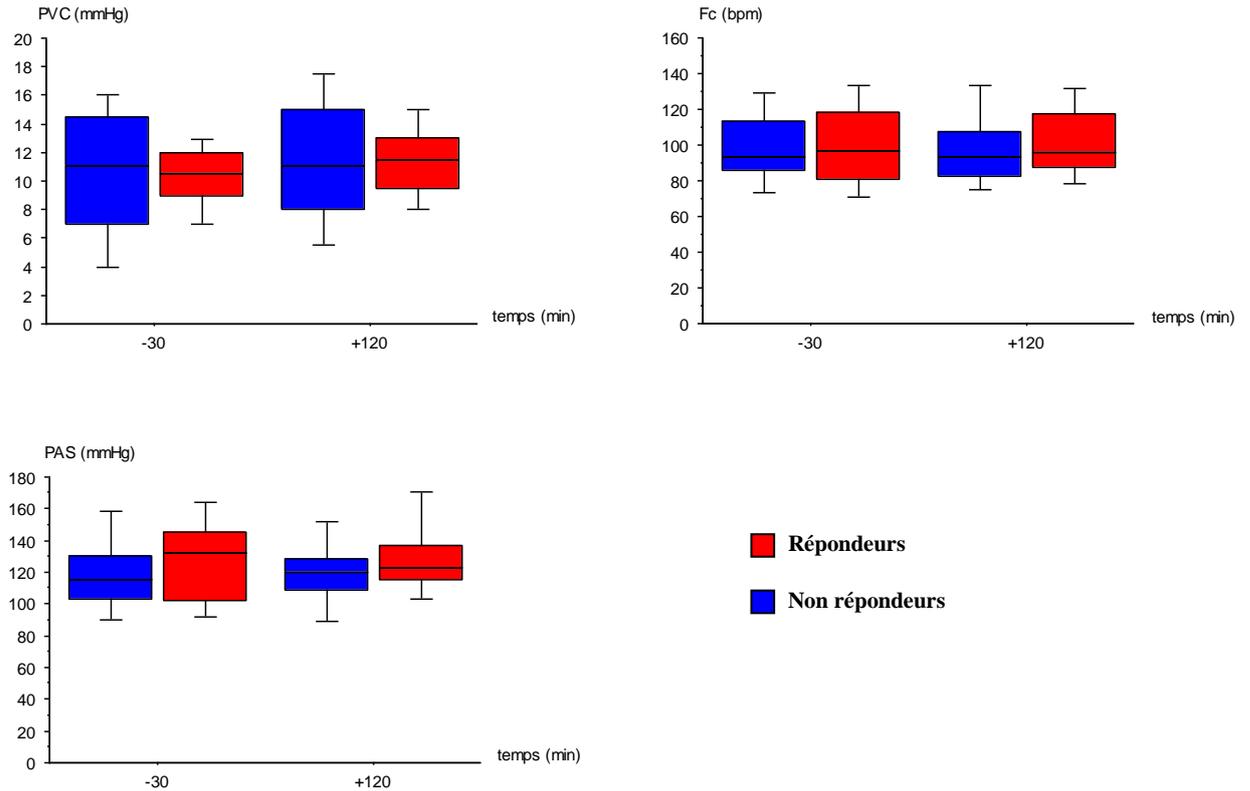


Figure XIX – Evolution de la PVC (mmHg), de la fréquence cardiaque (bpm) et de la pression artérielle systolique (mmHg) chez les patients à la phase post-aiguë au début et à la fin du test de stimulation osmotique.

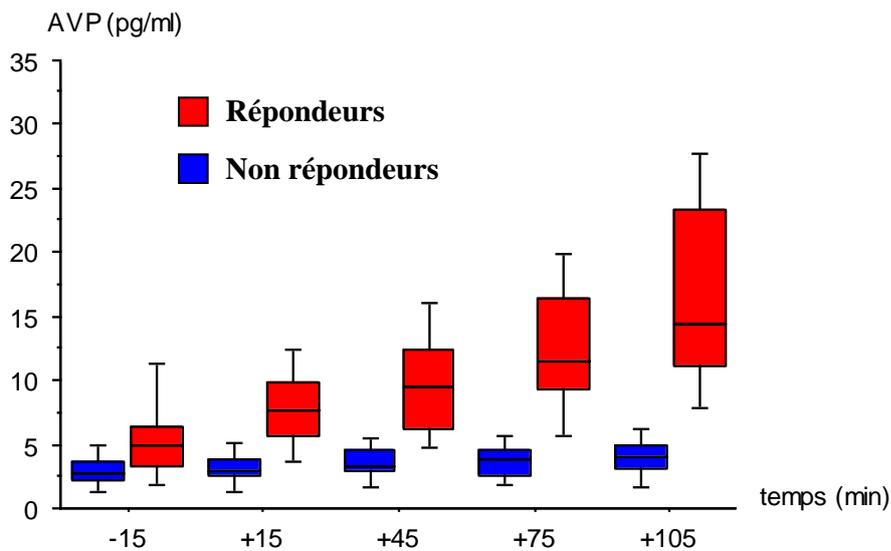


Figure XX – Evolution de la sécrétion de vasopressine chez les patients en phase post-aiguë au cours du test de stimulation osmotique.

Tableau X – Evolution des scores de gravité

	Population totale N= 37	Répondeurs N= 16 (43%)	Non Répondeurs N= 21 (57%)
IGS II admission	67 (46-84)	57 (43-83)	68 (50-84)
SOFA admission	12 (8-14)	11(6-14)	13 (8-14)
SOFA début du choc	13 (11-15)	13(11-14)	13 (11-15)
SOFA maximal	15 (12-17)	14(12-15)	16 (14-19)
SOFA à l'inclusion	13 (9-15)	10 (5-13)	13 (10-16)

Tableau XI – Paramètres connus pour influencer la sécrétion de vasopressine

	Population totale N= 37	Répondeurs N= 16 (43%)	Non Répondeurs N= 21 (57%)
Poids (kg)			
Admission	69,5 (59,7-77,3)	71,1(59,9-83,4)	67,1 (58,5-75,5)
Variation de poids entre l'admission et l'inclusion (%)	6,5% (2,4-11,9)	5,4% (1,6-11,7)	9,4% (5-10,4)
Variation de poids maximal avant le test (%)	7,6% (3,6-12,5)	6,1% (2,4-11,7)	9,7% (5-14)
De J-3 à J0 (jour de la réalisation du test)			
Débit urinaire moyen (ml/jour)	1190 (560-1950)	1280 (1000-1950)	870 (290-2100)
Natrémie (mmol/l)			
Max	142 (139-145)	142 (139-144)	142 (139-147)
Min	136 (134-139)	135 (135-137)	136 (134-140)
Osmolarité (mosmol/l)			
Max	312 (304-325)	317 (310-325)	311 (298-324)
Min	300 (292-311)	303 (299-309)	294 (290-311)
Pression artérielle systolique (mmHg)			
Max	164 (143-180)	167 (151-192)	156 (141-178)
Min	77 (70-86)	77 (70-87)	77 (72-84)
Pression artérielle moyenne (mmHg)			

	Max	108 (93-118)	111 (102-129)	98 (91-111)
	Min	52 (47-60)	51 (47-62)	53 (46-58)
	P/F min	126 (90-179)	99 (78-146)	146 (108-225)
	PaO2 min (mmHg)	69 (55-82)	57 (52-73)	70 (61-86)
	PEEP max (mmHg)	5 (5-8)	5 (5-11)	5 (5-8)
	pH min	7,23 (7,15-7,32)	7,25 (7,18-7,30)	7,19 (7,14-7,36)
	Lactates artériels max (mmol/l)	3,39 (2,45-6,2)	3,1(2,1-4,1)	4,8 (2,58-7,9)
Thérapeutiques				
	Besoins en catécholamines (dose cumulée en mg)	134 (75-258)	98 (60-237)	152 (83-264)
	Besoins en sédation			
	Midazolam (%)	34 (92%)	15 (94%)	19 (90,5%)
	Midazolam (dose cumulée en mg)	259 (120-630)	274 (120-480)	216 (115-740)
	Sufentanyl (%)	35 (95%)	15 (94%)	20 (95%)
	Sufentanyl (dose cumulée en mg)	536 (318-1044)	450(240-960)	708 (360-1082)
	Corticostéroïdes (dose cumulée en mg)	800 (100-800)	600(50-800)	800 (200-1000)
	Protéine C activée	7 (19%)	5 (31%)	2 (9,5%)
	Epuration extra rénale	18 (48,6%)	7 (44%)	11 (52,3%)

Tableau XII – Devenir des patients.

	Population totale N= 37	Répondeurs N= 16 (43%)	Non Répondeurs N= 21 (57%)
Ventilation mécanique (jours)	14 (9-22)	15 (7-22)	14 (10-22)
Epuration extra rénale (%)	18 (48,6%)	7 (44%)	11 (52,3%)
Durée du choc (jours)	6 (4-11)	5 (3-10)	6 (5-12)
Durée de la sédation (jours)	7 (1-12)	4,5 (1-10)	8 (4-12)
Infections nosocomiales (%)	17 (45%)	6 (38%)	11 (52,3%)
Mortalité (%)	20 (54%)	7 (43,7%)	13 (62%)
Durée de séjour en réanimation (jours)	20 (14-29)	19 (11-39)	22 (15-29)
Durée de séjour à l'hôpital (jours)	24 (18-48)	24 (17-77)	24 (18-38)

RESUME

Introduction : Au cours du choc septique, principale cause de mortalité en réanimation, un trouble de l'osmorégulation de la sécrétion de vasopressine a été mis en évidence au delà du 3^{ème} jour d'évolution. Ce résultat soulève plusieurs questions sur la physiopathologie, la cinétique d'apparition, la réversibilité et le pronostic de ce désordre majeur de l'homéostasie.

Méthodes et résultats : Nous avons étudié les variations de vasopressinémie au cours d'un test de charge osmotique de 24g de NaCl pendant 2 heures après la 72^{ème} heure d'évolution du choc septique (phase post-aiguë) et à la guérison (5 jours après l'arrêt des catécholamines). Pendant ce test, les dosages de l'AVP à H-15, H+15, +45, +75, +105 min ont été réalisés. A la phase de guérison, la sensation de soif a été évaluée par une échelle visuelle analogique. Une réponse normale était définie par une pente de la relation entre AVP et natrémie > 0.5 ng/mmol.

Trente sept patients ont été inclus à la phase post-aiguë et treize patients à la phase de guérison. La charge osmotique a entraîné chez tous les patients une augmentation de l'osmolarité plasmatique. A la phase post-aiguë 21 patients (57%) étaient non répondeurs. Ces patients avaient été plus souvent hospitalisés avant l'admission en réanimation, opérés et bactériémiques. Les patients répondeurs à la phase post-aiguë présentaient une atteinte respiratoire plus sévère.

A la phase de guérison, 9 patients (69%) étaient non répondeurs. La sensation de soif était moins importante en fin de test chez les patients non répondeurs.

Conclusion : Cette étude confirme l'existence d'un trouble de l'osmorégulation chez la majorité des patients à la phase post-aiguë du choc septique. Ce trouble persiste à la phase de guérison. D'autres études seraient à réaliser afin de déterminer les mécanismes de ce trouble et ses conséquences sur le devenir des patients.

Mots clés : Choc septique, Vasopressine, Altération de l'Osmorégulation, Osmorécepteurs, Soif.