



HAL
open science

Étude du stress du réticulum endoplasmique au cours de la circulation extracorporelle chez l'Homme

Zoé Demailly

► **To cite this version:**

Zoé Demailly. Étude du stress du réticulum endoplasmique au cours de la circulation extracorporelle chez l'Homme. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02397735

HAL Id: dumas-02397735

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02397735>

Submitted on 6 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNÉE 2019

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

Par

DEMAILLY Zoé

Née le 14 Juin 1989 à Paris 17^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 2019

**Étude du stress du réticulum endoplasmique au cours de la
circulation extra corporelle chez l'Homme**

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Bertrand DUREUIL

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Docteur Thomas CLAVIER

MEMBRES DU JURY : Madame le Professeur Fabienne TAMION

Monsieur le Professeur Benoit VEBER

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2018 – 2019

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNÉE 2019



THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'État)

Par

DEMAILLY Zoé

Née le 14 Juin 1989 à Paris 17^{ème}

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 2019

**Étude du stress du réticulum endoplasmique au cours de la
circulation extra corporelle chez l'Homme**

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Bertrand DUREUIL

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Docteur Thomas CLAVIER

MEMBRES DU JURY : Madame le Professeur Fabienne TAMION

Monsieur le Professeur Benoit VEBER

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2018 – 2019

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN :

Professeur Pierre FREGER

ASSESSEURS :

Professeur Michel GUERBET

Professeur Benoit VEBER

Professeur Guillaume SAVOYE

<p>I - MEDECINE</p>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie

Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique

Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs SOARES	Bactériologie
-------------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie MOHAMED	Chimie Organique
---------------------------	------------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	21
A – Mécanismes moléculaires du stress du réticulum endoplasmique	21
B – Stress du réticulum endoplasmique et pathologies	23
C – Circulation extra corporelle et chirurgie cardiaque	26
C1 – La circulation extra corporelle.....	26
C2 – La chirurgie cardiaque	30
D – Problématique.....	30
MATÉRIELS ET MÉTHODES	32
A – Population.....	32
B – Objectifs.....	32
C – Déroulement du protocole	33
D – Modalités de prélèvements	34
E – Extraction d’ARN, transcription inverse et réaction en chaîne par polymérase quantitative.	36
F – Méthode immuno-enzymatique (<i>Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay</i> , ELISA)	38
G – Analyse statistique.....	39
G.1 – Calcul du nombre de sujets nécessaires	39
G.2 – Analyses statistiques.....	40
RÉSULTATS	41
A – Données épidémiologiques de la population étudiée	41
B – Description de l’activation du SRE au cours de la CEC chez l’Homme.....	42
B.1 – Analyse de l’expression génique de la GRP78 par PCR quantitative	42
B.2 – Analyse de l’expression protéique de la GRP78 par technique ELISA	43
B.3 – Comparaison de l’expression génique et protéique de la GRP78.....	48
DISCUSSION	49
CONCLUSION	55
BIBLIOGRAPHIE	56
ANNEXES	62
Annexe 1 : Circuit de CEC.....	62
Annexe 2 : score KDIGO	63
Annexe 3 : score IGS II.....	64
RÉSUMÉ.....	65

LISTE DES ABREVIATIONS

4PBA : 4-Phenylbutyric Acid
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
ARNm : Acide RiboNucléique Messenger
ATF4 : Activating Transcription Factor 4
ATF6 : Activating Transcription Factor 6
CEC : Circulation Extra Corporelle
CHOP : CCAAT/Enhancer-Binding Protein Homologous
CLP : Caecum Ligature Punction
ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay
GRP78 : Glucose Related Protein 78 kDa
HSPA5 : Heat Shock Protein Family A member 5
IGSII : Index de Gravité Simplifié II
IMC : Indice de Masse Corporelle
IRE1 α : Inositol-Requiring Protein-1 alpha
KDIGO : Kidney Disease : Improving Global Outcomes
LPS : Lipopolysaccharide
NF- κ B : Nuclear Factor-Kappa B
PCR : Polymerase Chain Reaction
q-PCR : Quantitative Polymerase Chain Reaction
PERK : Protein Kinase RNA (PKR)-like ER Kinase
RT : Reverse Transcriptase
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu
SRE : Stress du Réticulum Endoplasmique
SRIS : Syndrome de Réponse Immunitaire Systémique
UPR : Unfolded Protein Response
XBP1 : X-box Binding Protein 1
XBP1s : X-box Binding Protein 1 spliced

INTRODUCTION

A – Mécanismes moléculaires du stress du réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique (RE), est un organe intra cellulaire des cellules eucaryotes essentiel à de nombreuses fonctions cellulaires. Parmi elles, la maturation et le repliement post traductionnel des protéines occupent une place centrale dans le maintien de l'homéostasie cellulaire [1]. Au cours de la traduction, environ un tiers des protéines immatures sont orientées vers la lumière du RE, où elles vont subir des modifications nécessaires à l'acquisition de leur structure tertiaire et de leur fonction (N-glycosylation, ajout de ponts disulfures, oligomérisation, phosphorylation etc.) [1]. Cette maturation requiert la participation d'un ensemble spécifique de protéines chaperonnes dont la *Glucose Related Protein 78 kDa* (GRP78 également appelée *Binding Protein*) qui appartient à la famille des *Heat Shock Protein 70 kDa* [2]. En condition physiologique, le nombre de protéines chaperonnes du RE est supérieure à celui des protéines immatures afin d'éviter leur agrégation [1]. En cas d'échec de maturation, les protéines mal repliées sont dégradées par la voie du protéasome [3,4]. Toute modification physiopathologique conduisant à l'incapacité du RE à replier les protéines immatures entraîne leur accumulation dans la lumière du RE : c'est le stress du réticulum endoplasmique (SRE). Le SRE entraîne une réponse cellulaire adaptatrice appelée *Unfolded Protein Response* (UPR) qui vise à rétablir l'homéostasie selon trois axes : l'augmentation de la synthèse des protéines chaperonnes, la limitation de la traduction protéique globale et l'activation des voies de dégradation protéique [5]. L'UPR repose sur trois voies de signalisation impliquant des protéines transmembranaires du RE. Ces dernières sont maintenues sous forme inactive à la membrane par interaction avec la GRP78 en condition physiologique. En situation de SRE, la GRP78 est réquisitionnée pour le repliement protéique des protéines immatures accumulées et se dissocie de ces protéines effectrices. Cette dissociation permet leur activation.

Les voies de l'UPR sont schématisées dans la figure 1 :

- La voie *Inositol-Requiring Protein-1 alpha* (IRE1 α) : IRE1 α est une protéine transmembranaire de type I possédant une double activité kinase et RNase. Une fois dissociée de la GRP78, elle se dimérise et s'active par autophosphorylation puis épisse l'ARNm codant *X-box Binding Protein-1* (XBP1) pour générer XBP1 épissé (XBP1s) qui agit comme un facteur de transcription augmentant la synthèse de protéines adaptatives du SRE, du *Nuclear Factor-Kappa B* (NF-kB) et des facteurs de l'inflammation et de l'apoptose ;
- La voie *Protein Kinase RNA (PKR)-like ER Kinase* (PERK) : PERK est une protéine transmembranaire du RE de type 1 à activité kinase. Une fois dissociée de la GRP78 elle s'active par dimérisation et autophosphorylation puis phosphoryle *Eukaryotic Initiation Factor 2*, sous unité alpha (eIF2 α). eIF2 α phosphorylé se dimérise avec eIF2 β , produisant alors un complexe responsable d'un ralentissement global de la transcription protéique. En cas de stress prolongé, cette voie augmente la traduction de l'ARNm de *Activated Transcription Factor 4* (ATF4), facteur de transcription de gènes impliqués dans l'autophagie, le stress oxydatif et l'apoptose, dont le facteur de transcription pro-apoptotique *C/EBP-homologous protein* (CHOP) ;
- La voie *Activating Transcription Factor 6* (ATF 6) : ATF6 est une protéine transmembranaire de type 2 à activité kinase. Une fois dissociée de la GRP78, elle est transloquée dans l'appareil de Golgi et clivée par des protéases. Le fragment clivé agit comme un facteur de transcription et induit l'expression de protéines nécessaires au repliement (chaperonnes, protéine disulfure isomérase, protéine de contrôle qualité et de dégradation, etc.).

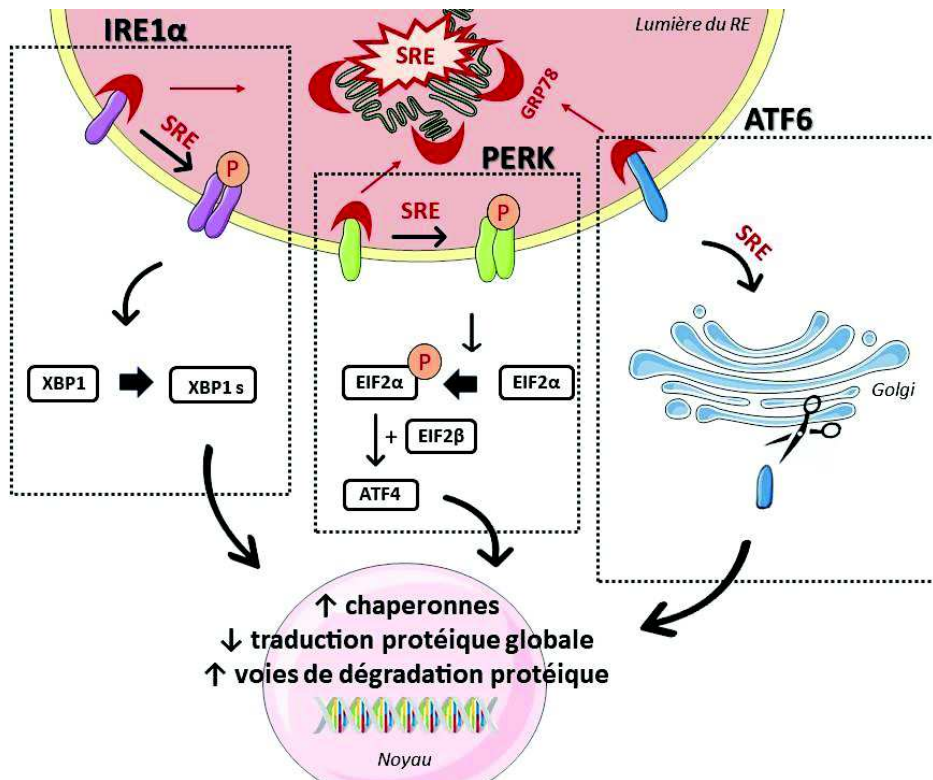


Figure 1 : Schématisation des voies de l'Unfolded Protein Response. ATF4 : Activated Transcription Factor 4; ATF6 : Activating Transcription Factor 6 ; EIF2 α et β : Eukaryotic Initiation Factor 2, sous unité alpha et béta ; GRP78 : Glucose Related Protein 78 kDa ; IRE1 α : Inositol-Requiring Protein-1 alpha ; P : phosphorylé ; PERK : Protein Kinase RNA (PKR)-like ER Kinase ; SRE : Stress du Réticulum endoplasmique ; XBP1 : X-box Binding Protein-1 ; XBP1s : X-box Binding Protein-1 spliced.

Ainsi IRE1 α , PERK et ATF6 tendent à la restauration de l'homéostasie du RE et à la survie cellulaire (*via*, en particulier, la synthèse de GRP78) en cas de stress léger à modéré ou induisent l'apoptose en cas de stress majeur et prolongé [6].

B – Stress du réticulum endoplasmique et pathologies

La réponse cellulaire au stress du réticulum endoplasmique fait partie des phénomènes physiologiques d'adaptation. Cependant, dans certains cas, il semble que la cellule ne puisse gérer ce stress ou que le stress du réticulum endoplasmique engendre la mort cellulaire, et à plus grande échelle, la défaillance d'organe.

Le rôle du SRE a été décrit dans de nombreux modèles animaux d'agression inflammatoire septique ou aseptique. Dans des modèles murins de sepsis, plusieurs auteurs ont retrouvé une activation des voies du SRE après administration de lipopolysaccharide (LPS) bactérien ou après ligature-ponction caecale (CLP) [7,8,9]. Ils ont montré une amélioration de la survie après inactivation de CHOP par une possible réduction des mécanismes pro-apoptotiques [10]. Dans un modèle de cardiomyopathie hypertrophique chez la souris, il a été mis en évidence une activation prolongée des voies du SRE contribuant à l'apoptose cardiomyocytaire et à la progression vers l'insuffisance cardiaque [11]. Aussi, dans un modèle d'insuffisance rénale aiguë induite par ischémie-reperfusion unilatérale chez la souris, des auteurs ont suggéré l'implication du SRE dans l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique [12]. L'utilisation de l'acide 4-phenylbutrique (4PBA), une chaperonne chimique prévenant le SRE, a montré son efficacité dans ces modèles pré-cliniques pour réduire les dysfonctions d'organe septique mais aussi aseptique [13,14]. En effet, il a été montré que le 4PBA diminuait l'expression tissulaire de cytokines inflammatoires (*Tumor Necrosis Factor alpha*, interleukine 1 bêta) et minimisait l'activation de la voie NF- κ B [8]. Cette chaperonne chimique a aussi permis une réduction du stress oxydatif systémique chez le rat en choc septique [13].

Chez l'Homme, plusieurs travaux ont mis en évidence un lien entre l'inflammation et l'activation des voies du SRE. Leur implication est de plus en plus reconnue dans diverses maladies auto-immunes et inflammatoires. Il a été montré que l'UPR régulait spécifiquement la production de cytokines par le biais de divers mécanismes allant de l'amplification de la signalisation liée aux récepteurs de l'immunité innée (*Pattern Recognition Receptors* détectant les molécules pathogènes (LPS, *Pathogen Associated Molecular Pattern*)), à l'activation directe de la traduction des facteurs de transcriptions des cytokines [15]. Un lien a aussi été établi entre l'activation du SRE et l'insulinorésistance par deux mécanismes principaux : l'activation de la voie IRE1 α , conduisant à l'activation de *c-Jun N-terminal Kinase* altérant la

cascade de signalisation liée à l'insuline par phosphorylation de *Insulin Receptor Substrate* de type 1 ; et l'activation de la voie PERK menant à l'inactivation de la *Protein Kinase B* détenant un rôle central dans la stimulation de l'absorption du glucose par l'insuline [16,17,18]. Aussi, chez des adultes obèses non diabétiques présentant une dysfonction endothéliale connue, il a été montré que tous les effecteurs de l'UPR étaient activés dans les cellules endothéliales provenant de veines antécubitales [19]. Dans le domaine cardiocirculatoire, l'activation chronique du SRE induite par la déperdition énergétique et la rupture de l'homéostasie nutritive faisant suite à l'accumulation de facteurs de risque cardio-vasculaire, mène à la dysrégulation métabolique et semble donc avoir un rôle dans la pathogénie de l'ischémie coronaire, la défaillance cardiaque et l'hypertension artérielle [20]. Au niveau pulmonaire, lors d'une inflammation aiguë, le SRE est fortement activé au sein des leucocytes circulants [9]. Plusieurs études ont suggéré que le SRE contribuait à l'apoptose des cellules pulmonaires et à l'inflammation, détenant ainsi un rôle dans la physiopathologie des maladies aiguës et chroniques non malignes, telles que les infections, la fibrose kystique, la fibrose pulmonaire idiopathique, l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive [21,22]. Il a aussi été montré que le SRE était impliqué dans la neurodégénérescence, ainsi que les maladies d'Alzheimer et de Parkinson du fait de l'agrégation de protéines mal repliées dans certains neurones et cellules gliales environnantes [23,24]. Enfin, plusieurs études ont mis en évidence une activation à haut niveaux des trois voies de l'UPR dans un large éventail de tumeurs humaines primitives malignes ainsi qu'une surexpression de la GRP78 corrélée à la progression tumorale [25-28].

L'utilisation du 4PBA semble aussi prometteur chez l'Homme. L'utilisation de cette chaperonne chimique a permis de reverser partiellement la baisse de l'*Endothelial Nitric Oxide Synthase* dans des cultures de cellules endothéliales de patients diabétiques suggérant une amélioration de la fonction endothéliale [29]. D'autres auteurs ont constaté que le 4PBA

permettait de réduire l'activation de la caspase-3 et donc l'apoptose cellulaire dans les néphropathies induites aux acides aristolochiques, médiées en partie par le SRE chez l'Homme [30].

Le SRE apparait donc comme un mécanisme ubiquitaire impliqué dans de nombreuses pathologies inflammatoires, aussi bien aiguës que chroniques. Des travaux récents montrent que son inhibition semble prometteuse pour améliorer la morbi-mortalité. De plus, nous disposons déjà d'inhibiteurs du SRE utilisables chez l'Homme : le 4PBA (AMM en France dans le cadre des désordres du cycle de l'urée), l'acide tauro-urso-désoxycholique, et le tréhalose (approuvés aux États-Unis par la Food and Drug Administration) offrant donc une possibilité thérapeutique potentiellement intéressante pour réduire le SRE dans un large éventail de maladies.

C – Circulation extra corporelle et chirurgie cardiaque

C1 – La circulation extra corporelle

La circulation extra-corporelle (CEC) est un dispositif qui permet les manipulations chirurgicales à cœur arrêté en shuntant le cœur et les poumons par dérivation de la circulation sanguine en dehors du corps. Au cours de la CEC, le cœur est arrêté grâce à la perfusion d'une solution de cardioplégie au sang, contenant du potassium et des bêtabloquants, ou au Custodiol© (solution commerciale). Le circuit de CEC contient classiquement cinq éléments : un réservoir veineux, un oxygénateur, un échangeur de chaleur, des canules (veineuse et artérielle) et une pompe (*cf.* annexe 1). Leur but est triple : maintenir la perfusion systémique, assurer les échanges gazeux pour l'oxygène et le dioxyde de carbone, et régler la température. Dans le circuit, le sang du patient est en contact direct avec l'air et avec les surfaces synthétiques. Bien qu'assurant la circulation sanguine et les échanges gazeux, la CEC n'est pas

un système physiologique. La biocompatibilité des matériaux utilisés est imparfaite, la température corporelle et les conditions de flux artériel (flux dépulsé) sont modifiées et elle implique des phénomènes d'ischémie-reperfusion (clampage aortique). Ces facteurs réunis vont induire un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS). Ce SRIS implique à la fois des interactions cellulaires et humorales [31]. Les éléments humoraux de ce SRIS sont le système du complément et les cytokines inflammatoires : ils activent les cellules endothéliales et les polynucléaires neutrophiles, ces derniers étant à l'origine de la libération d'enzymes lytiques et de dérivés réactifs de l'oxygène, acteurs de lésions tissulaires. La sécrétion de cytokines inflammatoires est amplifiée *via* l'activation des neutrophiles, menant à une véritable boucle inflammatoire auto-entretenu. On observe en parallèle une activation des cascades de la coagulation et de la fibrinolyse [32]. Cet état inflammatoire grave à l'origine de lésions endothéliales étendues et d'un syndrome de fuite capillaire a donc pour conséquence une atteinte viscérale ubiquitaire menant potentiellement à des défaillances d'organe post opératoires : myocardique, pulmonaire, rénale, neurologique, hépatique ; ou encore à une coagulopathie et un syndrome vasoplégique [33-35].

Conséquences viscérales

- **La dysfonction myocardique** : la CEC diminue l'activité des récepteurs β_1 myocardiques de 30-50%, et augmente proportionnellement celle des récepteurs α dans la réponse sympathique aux catécholamines [36]. La fonction systolique et la fonction diastolique baissent progressivement pour atteindre leur nadir vers 5-6 heures après la CEC ; la récupération prend 8 à 24 heures [37]. Cette dysfonction est d'autant plus sévère que l'atteinte ventriculaire était préexistante et que l'opération était longue et complexe. La mortalité atteint 9,7% en cas de dysfonction ventriculaire gauche isolée, et jusqu'à 40% lorsqu'elle est associée à une dysfonction ventriculaire droite [38].

- **L'atteinte pulmonaire** : les conséquences respiratoires vont d'une augmentation modérée de l'eau pulmonaire extravasculaire au syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [39]. Ce dernier est décrit jusque dans 20% des cas et est associé à une franche augmentation de la mortalité, jusqu'à 80%, dans ce contexte [40]. L'atteinte pulmonaire est multifactorielle, non seulement liée à la réaction inflammatoire post-CEC avec activation du complément et séquestration de polynucléaires pulmonaires qui produisent des substances oxygénées activées et libèrent des enzymes lysosomiales, mais aussi à une élévation des pressions capillaires pulmonaires pouvant être observées dans le cadre d'une dysfonction myocardique gauche.
- **L'atteinte rénale** : en soins intensifs, la chirurgie cardiaque sous CEC est la seconde cause de dysfonction rénale après la septicémie. Son incidence varie de 5 à 43% selon les séries et elle est associée de manière indépendante à une morbi-mortalité accrue [41,42]. Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été décrits, faisant de la dysfonction rénale post chirurgie cardiaque une pathologie elle aussi multifactorielle. On identifie premièrement une vasoconstriction locale induite par l'hypoperfusion, l'hémolyse, l'inflammation et le stress oxydant provoquant une réduction du débit de perfusion rénal. En parallèle, on observe des lésions cellulaires parenchymateuses rénales dues aux phénomènes d'ischémie-reperfusion. Enfin, des facteurs mécaniques tels que la survenue d'embolies crurales ou de cholestérol, ainsi que les prédispositions individuelles comme la présence d'une réserve fonctionnelle rénale préalablement altérée peuvent participer à l'agression [43]. La sévérité de l'atteinte rénale est établie selon les critères du *Kidney Disease : Improving Global Outcomes* (KDIGO) [44]. Dans 1 à 5% des cas, le recours à l'épuration rénale s'avère nécessaire grevant alors le pronostic rénal et individuel à court comme à long terme [45,46].

- **L'atteinte neurologique** : les conséquences neurologiques de la CEC sont difficiles à appréhender en raison de la difficulté à réaliser des tests psychométriques en post-opératoire immédiat et de la participation vasculaire aux accidents ischémiques post-CEC chez des sujets souvent poly-athéromateux. Leur prévalence varie beaucoup en fonction de la manière dont on les identifie (jusqu'à 22,5% de troubles cognitifs décrits deux mois après pontage coronaire) [47]. Ce risque neurologique, longtemps attribué à la CEC seule est en fait d'origine multifactorielle : des études récentes tendent à montrer que les facteurs de risque liés au patient (athéromatose, anamnèse d'AVC, troubles cognitifs préopératoires) sont plus importants que ceux liés à l'intervention (durée de CEC, microembolies...) [48]. Les troubles neurologiques postopératoires sont classés en deux catégories : le type I comprend les lésions focales (AVC, AIT) et l'encéphalopathie anoxique (coma) ; le type II consiste en séquelles neuropsychologiques diffuses (détérioration des fonctions intellectuelles, troubles de la mémoire, délire, convulsions) sans signe de focalisation [49,50].
- **L'atteinte splanchnique** : les conséquences splanchniques (hépatiques et mésentériques) de la CEC ont été très étudiées en raison de la libération possible d'endotoxine à travers la muqueuse intestinale ischémique. Une étude récente a montré qu'une durée prolongée de CEC était associée à l'augmentation d'un marqueur d'ischémie-reperfusion intestinal (*Intestinal Fatty Acid Binding Protein*) et à la circulation d'endotoxines [51]. Au niveau hépatique, la dysfonction transitoire post CEC concerne jusqu'à 47% des patients et augmente considérablement la mortalité [52]. Elle a aussi été associée à la durée de la CEC et aux phénomènes d'ischémie-reperfusion, responsables d'une congestion veineuse au sevrage de la CEC [53]. Ces lésions sont principalement observées lors des CEC réalisées en hypothermie, car liées

en grande partie à l'augmentation du métabolisme et de l'extraction splanchnique d'oxygène durant le réchauffement [54].

C2 – La chirurgie cardiaque

La chirurgie cardiaque est à elle seule source d'une réponse inflammatoire systémique majeure. L'atteinte myocardique et vasculaire est directe tout comme l'atteinte pulmonaire, induite par la sternotomie et les atélectasies faisant suite au décubitus prolongé lors de l'intervention. A la suite du traumatisme chirurgical, le système nerveux active la réponse au stress *via* l'envoi de signaux vers l'hypothalamus depuis les sites lésés. L'hypothalamus supprime son tonus inhibiteur sur l'hypophyse, stimulant ainsi la sécrétion d'hormones hypophysaires venant à leur tour stimuler la sécrétion d'hormones telles que le cortisol, les catécholamines ou la vasopressine par les organes cibles. L'activation de ces voies de réponse au stress chirurgical mène à la production d'une multitude de cytokines inflammatoires venant exacerber la réponse inflammatoire [55].

D – Problématique

L'inhibition du SRE au cours des états inflammatoires graves semble être une voie de recherche prometteuse afin de diminuer l'intensité et la durée des défaillances d'organes induites par l'inflammation. Il n'existe cependant à ce jour aucune description du SRE chez le patient en situation d'inflammation systémique aseptique aiguë, ni aucune notion de la cinétique d'évolution du SRE chez l'Homme au cours de l'inflammation aiguë. Dans le cadre d'une CEC, le début de l'agression pourvoyeuse de SRIS est connu avec précision, permettant une description précise de la cinétique de l'activation du SRE en comparaison d'une situation

d'inflammation secondaire (sepsis, traumatisme...). De plus, ce « modèle » offre la possibilité pour chaque patient d'être son propre témoin.

Notre hypothèse était que les voies du SRE étaient activées au cours d'une chirurgie cardiaque sous CEC. Nos objectifs étaient de décrire l'activation du SRE et sa cinétique d'expression, ainsi que de rechercher une corrélation entre l'intensité de l'expression du SRE et l'inflammation systémique ou la morbi-mortalité.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

A – Population

Nous avons mené une étude pilote, prospective et monocentrique au CHU de Rouen. Le protocole a reçu l'accord favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-méditerranée II en avril 2018 (numéro ID RCB : 2017 A03375 48). Le consentement écrit éclairé de chaque patient était recueilli au plus tard la veille de l'intervention.

Les critères d'inclusion étaient :

- patients adultes (âge \geq 18ans) ;
- chirurgie cardiaque sous CEC programmée avec sternotomie ;
- durée de CEC prévisible supérieure à une heure.

Les inclusions se sont déroulées sur la période du 10 juillet 2018 au 6 mars 2019.

Les critères de non inclusion étaient : une chirurgie cardiaque réalisée en urgence ou sans CEC, un temps de CEC prévisible inférieur à une heure (remplacement valvulaire aortique simple, mono- ou double pontage coronarien), un antécédent de cardiopathie sous-jacente avec fonction systolique du ventricule gauche altérée (FEVG < 30%), de maladie inflammatoire auto-immune chronique ou de néoplasie évolutive. Les femmes enceintes ou allaitantes ainsi que les patients sous protection juridique n'étaient pas inclus.

B – Objectifs

L'objectif principal était l'étude de la variation d'expression de la GRP78 entre le prélèvement réalisé avant la CEC (pré-CEC) et le prélèvement réalisé à deux heures de la fin de CEC (H2-CEC) par Polymerase Chain Reaction (PCR) quantitative sur sang total et technique immuno-enzymatique ELISA.

Les objectifs secondaires étaient :

- étudier les variations d'expression de la GRP78 entre le prélèvement pré-CEC et celui réalisé à 24 heures de la fin de CEC (H24-CEC) par techniques ELISA et PCR quantitative sur sang total ;
- étudier la corrélation entre la concentration plasmatique de GRP78 et l'intensité de son expression génique au sein des cellules circulantes ;
- étudier l'impact de la procédure de CEC (cardioplégie au sang ou au Custodiol) sur les taux post-opératoires de GRP78 ;
- étudier la corrélation entre la GRP78 plasmatique et la morbidité post-opératoire :
 - défaillance d'organe persistante 24h après la fin de CEC : ventilation mécanique et/ou insuffisance rénale aiguë (définie par un score *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) ≥ 1 [44] (*cf.* annexe 2)) et/ou défaillance hémodynamique nécessitant des catécholamines ;
 - le score de gravité Indice de Gravité Simplifié II (IGS II) [56] (*cf.* annexe 3) ;
 - troponinémie post-opératoire (reflet de l'efficacité de la cardioplégie et de la souffrance myocardique per-opératoire et post-opératoire) ;
 - le rapport PaO₂/FiO₂ des patients sous ventilation mécanique (reflet de l'hypoxémie et donc du degré d'atteinte pulmonaire post-opératoire) [57].

C – Déroulement du protocole

Le consentement était signé au plus tard la veille de l'intervention. L'induction anesthésique comprenait un hypnotique intra-veineux (IV) (propofol ou étomidate), un opioïde IV (sufentanil ou rémifentanil) et un curare IV (cisatracrium) permettant l'intubation orotrachéale. L'administration de kétamine et de corticostéroïdes était laissée à l'appréciation

du médecin anesthésiste-réanimateur (MAR). Le premier prélèvement « pré-CEC » était réalisé juste après la mise en place du cathéter artériel, puis l'anesthésie était entretenue par propofol et opioïdes en perfusion continue. La CEC était initiée avec une solution héparinée, après sternotomie, péricardotomie et drainage de l'oreillette droite par une ou deux canules. Le sang oxygéné était réinjecté dans la circulation artérielle par une canule insérée dans l'aorte en aval du clampage aortique. Le cœur était arrêté par perfusion d'une solution de cardioplégie froide et riche en potassium (cardioplégie au sang ou cardioplégie au Custodiol©) administrée par voie antérograde par les ostia coronaires ou par voie rétrograde par le sinus coronaire. Le circuit de CEC, comportait classiquement des filtres, un dispositif thermique pour maintenir la température sanguine au niveau souhaité (36 à 37 °C) et un oxygénateur. Durant la CEC, la Pression Artérielle Moyenne était habituellement maintenue entre 55 et 70 mmHg. La ventilation per CEC n'était pas systématique (selon l'appréciation du MAR et du chirurgien). À la fin de l'intervention, les cavités cardiaques étaient purgées, l'aorte déclampée et le cœur reperfusé. Une fois obtention d'un rythme cardiaque spontané efficace ou électro-entraîné par électrodes épiscopales externes, la CEC était arrêtée et les canules retirées. L'héparine circulante était neutralisée dose pour dose par de la protamine. Les patients étaient transférés en réanimation cardiaque en post opératoire où tous bénéficiaient d'une surveillance horaire les 24 premières heures, puis d'une surveillance toutes les 3h durant le reste du séjour en réanimation. Le deuxième prélèvement était réalisé à 2h de l'arrêt de la CEC en même temps que le début du recueil des paramètres clinico-biologiques en réanimation. Le troisième prélèvement était réalisé à 24h de l'arrêt de la CEC.

D – Modalités de prélèvements

Les prélèvements étaient réalisés *via* le cathéter artériel posé de façon systématique dans le cadre d'une chirurgie cardiaque : le premier (H0, pré-CEC) juste après la pose du cathéter et

l'induction anesthésique, le deuxième 2 heures après la fin de CEC (H2-CEC) et le troisième 24h après la fin de CEC (H24-CEC). Pour chaque prélèvement, un tube PAXgene® (2,5 ml de sang, stocké directement au congélateur) et 1 tube EDTA (4 ml de sang) étaient prélevés. Le tube EDTA était centrifugé immédiatement sur la centrifugeuse du bloc de chirurgie cardiaque (3000g durant 15 min) avec récupération du plasma aliquoté dans des micro-tubes (100 à 300 µl/tube). Après stockage temporaire (< 7 jours) au congélateur -20°C du bloc opératoire de chirurgie cardiaque, les tubes étaient entreposés au congélateur à -80°C du Centre d'Investigation Clinique avant transfert et analyse au laboratoire INSERM U1096. Au total six tubes ont été prélevés pour chaque patient (3 tubes PAXGene® + 3 tubes EDTA) (cf. figure 2 ci-dessous).

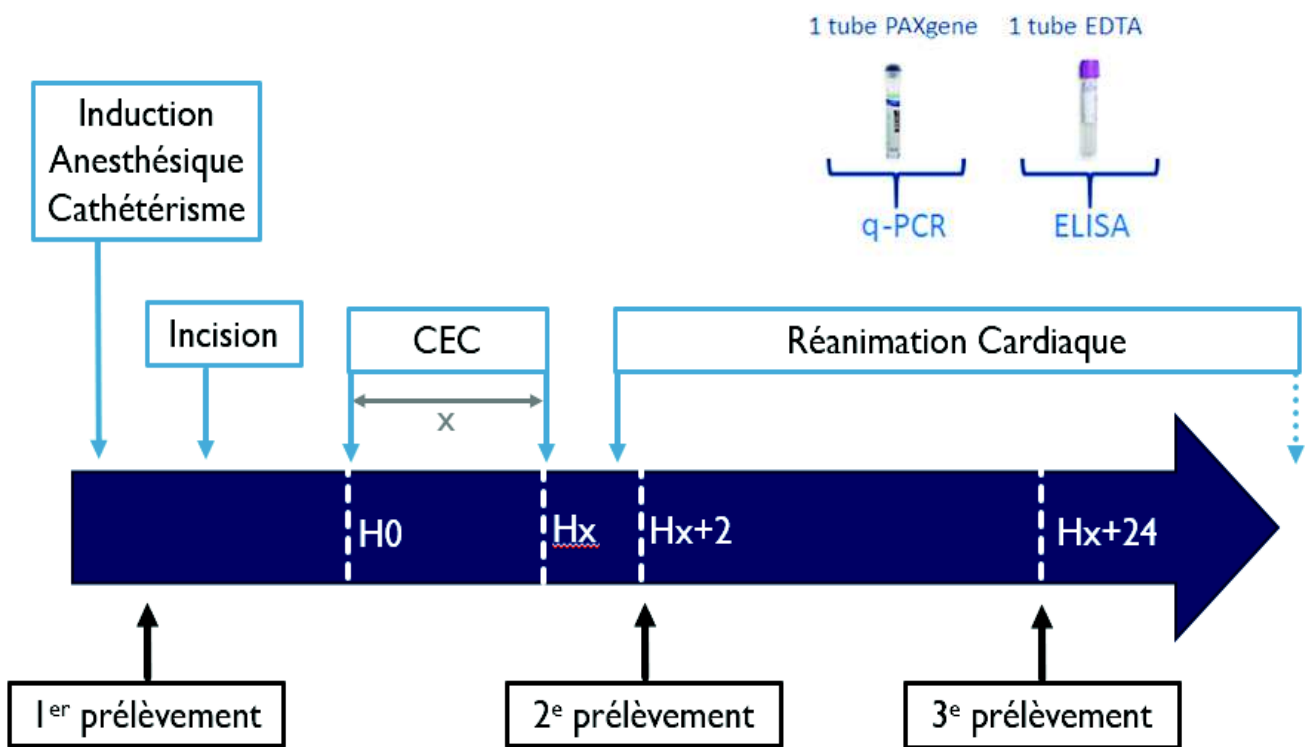


Figure 2 : Déroulement du protocole et modalités de prélèvement. CEC : Circulation Extra Corporelle ; ELISA : Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay ; q-PCR : Quantitative Polymerase Chain Reaction.

E – Extraction d'ARN, transcription inverse et réaction en chaîne par polymérase quantitative.

Les ARN totaux des cellules sanguines circulantes ont été extraits grâce au système PAXgene Blood RNA Kit (Quiagen, Hilden, Germany) en suivant les instructions du fabricant. Les brins d'Acide DésoxyriboNucléique (ADN) résiduels étaient dégradés au cours de l'extraction (RNase-Free DNase set ; Quiagen, Hilden, Germany). L'intégrité et la quantité des ARN totaux extraits ont été évaluées par un dispositif Nanodrop 2000 (ThermoFisher Scientific, Waltham, MS, USA). Après extraction, nous avons réalisé une transcription inverse afin d'obtenir les doubles brins d'ADN complémentaire (ADNc) correspondant (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA). La RT a été effectuée à partir de 0,5µg d'ARN dilués dans de l'eau exempte de ribonucléase (RNase-Free) pour un volume de 16,75µL, soit une concentration en ARN de 29,9 ng/µL. A cet échantillon dilué a été ajouté un mix de 12,25µL, comprenant 3µL de dNTP 10 MM (mélange des quatre désoxyribonucléotides : dATP (désoxy-adénine tri-phosphate), dCTP (désoxy-cytosine tri-phosphate), dGTP (désoxy-guanine tri-phosphate), dTTP (désoxy-thymine tri-phosphate)) ; 2,5µL d'amorces aléatoires (*random primers*) à 0,75µg/µL ; 0,75µL de RNaseOUT à 40 unités/µL (inhibiteur de ribonucléase) et 6µL de tampon 5X pour un volume final de 29µL. Les échantillons étaient incubés une 1^{ère} fois à 65°C pendant 5min pour dénaturer les ARN. Puis 1µL de M-MLV Reverse transcriptase à 200 unités/µL était ajouté avant une 2^{ème} incubation de 1 heure à 37°C permettant la réaction enzymatique. Pour finir, une 3^{ème} incubation de 5 min à 95°C permettait de dénaturer l'enzyme. Les échantillons étaient ensuite conservés à -20°C jusqu'à réalisation de la PCR quantitative.

Avant analyse de nos échantillons, les amorces du gène étudié et du gène de référence ont été validées afin de vérifier leur efficacité. Le gène *Heat Shock Protein Family A member 5 (HSPA5)*, codant la GRP78, a été validé pour un *Cycle Threshold (Ct)* (valeur à laquelle la courbe de PCR croise le seuil de détection) à 24,9 avec une efficacité d'amorçage à 74 % dans

un volume final de 5µL. Le gène de ménage *succinate dehydrogenase complex flavoprotein subunit A (SDHA)* a été choisi comme référence devant une expression proche de celle de nos gènes d'intérêt (Ct à 24,9 , efficacité d'amorçage à 100 % dans un volume final de 5µL) et une expression stable, préalablement décrite, dans les leucocytes circulants au cours de l'inflammation systémique [58]. Les amorces utilisées sont présentées dans le tableau 1.

Gène	Type d'amorce	Séquence (5'-3')
<i>SDHA</i>	sens	GAGATGTGGTGTCTCGGTCCAT
	antisens	GCTGTCTCTGAAATGCCAGGCA
<i>HSPA5</i>	sens	CGAGGAGGAGGACAAGAAGG
	antisens	CACCTTGAACGGCAAGAAGT

Tableau 1 : Amorces utilisées pour la PCR quantitative. HSPA5 : Heat Shock Protein Family A member 5 ; SDHA : Succinate DeHydrogenase complex flavoprotein subunit A.

Une PCR quantitative a été réalisée pour l'ADNc du gène de la GRP78: *HSPA5*. La PCR quantitative a été réalisée grâce au système QUANTSTUDIO 12K FLEX (Applied Biosystems, Foster City, Californie, États-Unis) en suivant les instructions du fabricant. Les plaques de PCR de 384 puits ont été préparées avec 1,2 µL de cDNA (16,7 ng/µL) dilué au 1/10^{ème} et 3,81 µL de mix de réaction. Le mix de réaction contenait les amorces sens et antisens à la concentration de 300nM (0,02 µL x2), le Fast Sybr Master mix (2,50 µL) et de l'eau exempte désoxyribonucléase (DNase-free) et RNase-free (1,27µL). Le Fast Sybr Master mix (Applied Biosystem), contenait du fluorochrome SYBR Green, de l'AmpliTaq Gold DNA Polymerase, des dNTPs avec du dUTP, une référence passive (ROX) et un tampon optimisé pour tous ces composants. Le volume final était de 5µL par puit. La dépose des échantillons a été réalisée grâce au robot de pipetage Bravo Automated Liquid Handling Platform (Agilent

Technologies, Santa Clara, Californie, États-Unis). La quantité de séquence d'acides nucléiques cibles dans les échantillons a été déterminée par l'analyse des modifications cycle par cycle du signal de fluorescence consécutif à l'amplification lors de la PCR. L'analyse comprenait une première étape d'activation (dénaturation des brins d'ADNc) pendant 20 secondes puis 40 cycles d'amplification constitués d'une nouvelle phase d'activation à 95°C pendant 1 seconde suivie d'une phase d'élongation à 60°C pendant 20 sec.

Les valeurs de Ct obtenues pour chaque échantillon ont été utilisées pour quantifier l'expression du gène cible par rapport au gène de référence à l'aide de la méthode $2^{-\Delta\Delta Ct}$.

F – Méthode immuno-enzymatique (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*, ELISA)

Les concentrations sériques de GRP78 ont été déterminées à l'aide du kit commercial Grp78/BiP ELISA kit ADI-900-214 (Enzo Life Sciences, Villeurbanne, France) selon le protocole du fabricant. Après analyses préliminaires, une dilution de nos échantillons au 1/10^{ème} a été retenue pour des résultats optimisés. Brièvement, la première étape consistait à déposer dans des puits recouverts d'anticorps primaires anti-GRP78, 100µL d'une gamme de dilution au 1/5^{ème} de standards GRP78 reconstitués, ou 100µL d'échantillon dilués au 1/10^{ème}. Ensuite, 50µL d'une solution d'anticorps secondaire anti-GRP78 étaient ajoutés dans chaque puit et la plaque était incubée à température ambiante pendant une heure. La deuxième étape consistait à ajouter 50µL d'une solution de GRP78 conjuguée à de la peroxydase de raifort à chaque puit sans lavage préalable. La plaque était de nouveau incubée pendant une heure à température ambiante. Au cours de cette étape les anticorps se liaient de façon compétitive soit à la GRP78 conjuguée, soit à la GRP78 contenue dans les échantillons. Pour finir, 200µL d'une solution de substrat 3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine étaient ajoutés permettant une réaction colorimétrique puis la réaction était stoppée, après 30 min d'incubation, avec 50µL d'une solution spécifique. Le signal colorimétrique obtenu pour chaque puit était lu grâce au logiciel de lecture de plaque

Magellan (Tecan, Männedorf, Suisse) à 450nm. Le signal mesuré était inversement proportionnel au niveau de GRP78 contenu dans l'échantillon. La concentration de chacun de nos échantillons a pu être déterminée par interpolation à partir des valeurs de gamme obtenues.

G – Analyse statistique

G.1 – Calcul du nombre de sujets nécessaires

L'effectif a été déterminé à partir d'un test de comparaison de moyennes des valeurs du SRE estimées à partir d'études précédentes menées dans des conditions d'inflammation septique. Les distributions des mesures du SRE ont été comparées entre les bilans avant et après la CEC, au moyen du test non paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées. La puissance statistique de ce test non paramétrique ne pouvant pas être évaluée directement avec les logiciels de référence, une évaluation approximative a été effectuée pour le test paramétrique correspondant, c'est-à-dire le test de Student pour séries appariées. Aucune donnée n'étant référencée chez l'Homme, l'effet attendu n'a donc pas pu être défini, ni la variance intra-individuelle ou inter-individuelle du SRE.

Un effectif de 50 patients a été retenu. Cet effectif permettrait de mettre en évidence une taille d'effet (différence des moyennes rapportées à l'écart-type) de 0,468 pour une puissance de 90 % au risque de première espèce de 2,5 % en formulation unilatérale. Cette faible taille d'effet permettrait de mettre en évidence une différence modérée de la diminution de la mesure du SRE entre les deux bilans avant et après la CEC à condition que la dispersion de la mesure du SRE ne soit pas trop importante. On pouvait s'attendre à une valeur légèrement plus faible de la puissance statistique pour le test non paramétrique de Wilcoxon pour séries appariées mais parfaitement acceptable et supérieure à 80 %.

G.2 – Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées grâce au logiciel Prism8 (GraphPad Software, San Diego, California, États-Unis). La normalité de la distribution de nos échantillons a été testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide des tests de Friedman ou de Wilcoxon (variables appariées) ou de Mann-Whitney (variables non appariées). Le test de corrélation de Spearman a été utilisé pour évaluer l'association entre deux variables.

Tous les résultats sont présentés sous forme de médiane et intervalle interquartile [Q1 ; Q3] ou de valeur absolue (%). Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RÉSULTATS

A – Données épidémiologiques de la population étudiée

Sur la période d'étude, 46 patients ont été inclus (36 hommes, 10 femmes). Aucun patient n'est décédé lors du séjour hospitalier. Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont résumées dans le tableau 2.

Age (ans)	70 [63;75]
IGS II	33 [29;40]
IMC (kg/m²)	28 [26;31]
Durée de CEC (min)	117 [92;139]
Durée de l'intervention chirurgicale (min)	221 [185;254]
Durée de ventilation mécanique (heures)	6 [4;8]
Durée d'hospitalisation en réanimation (jours)	4 [3;6]
Type d'intervention	
- Chirurgie valvulaire	26 (57%)
- Pontage coronarien	9 (19%)
- Chirurgies combinées	11 (24%)
Type de cardioplégie	
- Cardioplégie au sang	20 (43%)
- Cardioplégie au Custodiol	26 (57%)

Tableau 2 : Données démographiques des patients inclus. Les résultats sont présentés sous forme de médiane [intervalle interquartile] et n(%). CEC : circulation extra-corporelle ; IGS II : Indice de gravité simplifié II ; IMC : Indice de Masse Corporelle.

B – Description de l’activation du SRE au cours de la CEC chez l’Homme

B.1 – Analyse de l’expression génique de la GRP78 par PCR quantitative

L’étude de l’expression du gène *HSPA5* chez nos patients a montré une augmentation significative de l’expression génique à 2h (H2) et à 24h (H24) de la fin de CEC ($p < 0,0001$) comparativement à l’expression génique avant CEC (pré-CEC), sans différence significative entre les niveaux d’expression à H2 et H24 (**Fig. 3**).

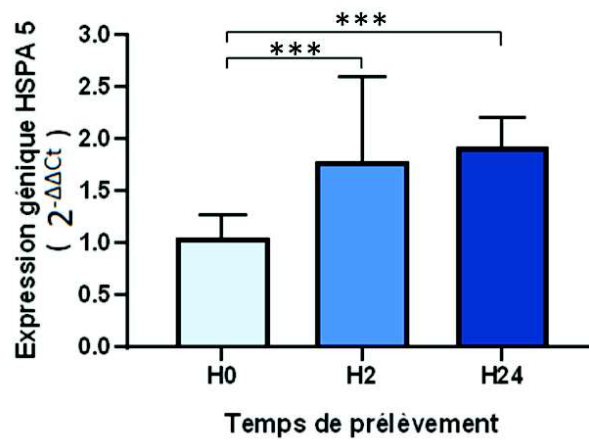


Figure 3 : Expression génique de *HSPA5* au cours du temps. Les résultats sont présentés sous forme de médiane et intervalle interquartile. Pour chaque patient, l’expression à H2 et H24 était rapportée à l’expression à H0. H0 : prélèvement avant CEC ; H2 : prélèvement à 2h de la fin de CEC, H24 : prélèvement à 24h de la fin de CEC ; *HSPA5* : Heat Shock Protein Family A member 5 ; *** $p < 0,0001$.

L’étude de la morbidité, n’a pas retrouvé de différence d’expression de la GRP78 à H2 ($p=0,16$) ni à H24 ($p = 0,36$) en présence ou non de défaillance d’organe persistante à 24h (**Fig. 4A et 4B**).

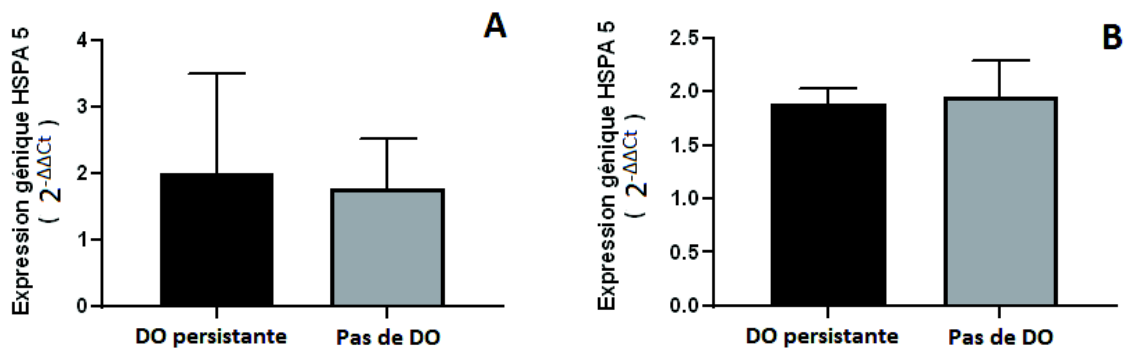


Figure 4 : Expression génique de *HSPA5* à H2 (A) et H24 (B) chez les patients présentant ou non une défaillance d'organe persistante à H24. Les résultats sont présentés sous forme de médiane et intervalle interquartile. DO : défaillance d'organe ; HSPA5 : Heat Shock Protein Family A member 5.

B.2 – Analyse de l'expression protéique de la GRP78 par technique ELISA

L'étude des taux plasmatiques de la GRP78 a montré une diminution significative des taux de GRP78 entre H0 et H2, ainsi qu'une augmentation significative des taux entre H2 et H24, sans différence significative entre H0 et H24 (H0 4540 [2519 ; 7575] ng/mL, H2 1902 [939 ; 3133] ng/mL et H24 3873 [2153 ; 6138] ng/mL ; $p < 0,0001$; cf. **Fig. 5**).

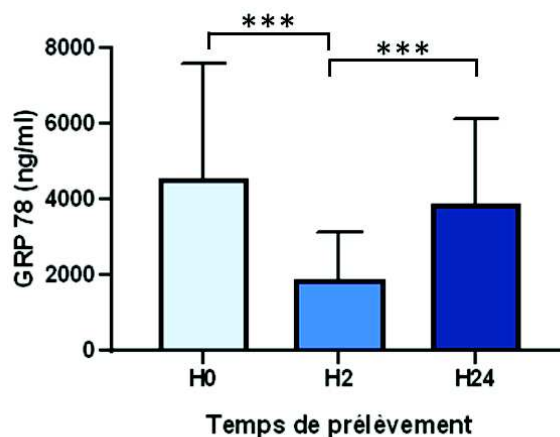


Figure 5 : Concentrations plasmatiques de la GRP78 en péri-opératoire de chirurgie cardiaque sous CEC. Les résultats sont présentés sous forme de médiane et intervalle interquartile. GRP78 : Glucose Related Protein 78 kDa ; H0 : prélèvement avant CEC ; H2 : prélèvement à 2h de la fin de CEC, H24 : prélèvement à 24h de la fin de CEC ; *** $p < 0,0001$.

Il n'y avait pas de corrélation entre l'IGS II et les taux de GRP78 à H2 ($r = -0,12$ IC_{95%}[-0,40;0,19] ; $p = 0,44$) ni à H24 ($r = 0,18$ IC_{95%}[-0,45;0,13] ; $p = 0,24$). En comparant les patients présentant une défaillance d'organe persistante à 24h et ceux n'en présentant pas, nous n'avons pas trouvé de différence entre les valeurs absolues de GRP78 de ces deux groupes, à H2 ($p=0,40$) ni à H24 ($p=0,10$) (**Fig. 6A et 6B**). En revanche, nous avons trouvé une association entre la variation du taux de GRP78 à H24 par rapport à son niveau de base à H0, et la persistance de défaillance d'organe post-opératoire. Ainsi, les niveaux de GRP78 à H24 étaient significativement plus bas par rapport à leur niveau de base (H0) chez les patients avec défaillance d'organe persistante à H24 (-37 [-61 ; -18] % vs. $0,33$ [-29 ; 43] %; $p < 0,01$; **Fig. 7**).

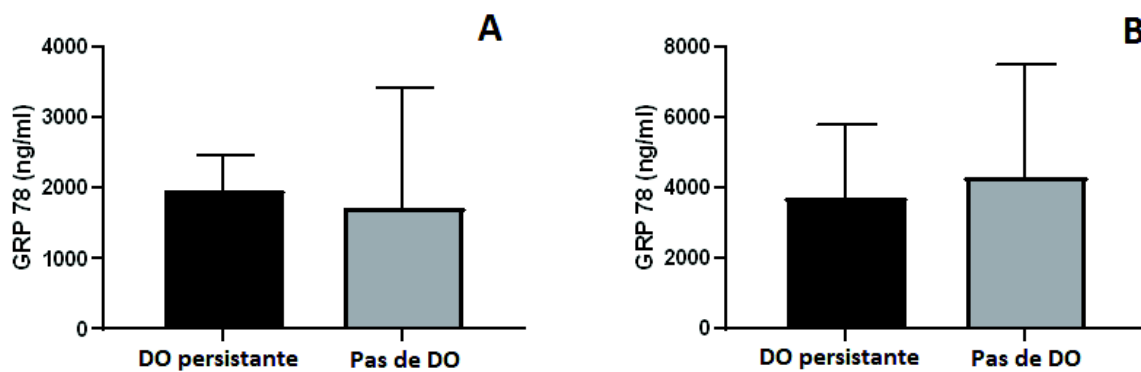


Figure 6 : Taux plasmatiques de GRP78 à H2 (A) et H24 (B) chez les patients présentant ou non une défaillance d'organe persistante à H24. Les résultats sont présentés sous forme de médiane et intervalle interquartile. DO : défaillance d'organe. GRP78 : Glucose Related Protein 78 kDa ; (A) : DO et expression protéique à H2. (B) : DO et expression protéique à H24.

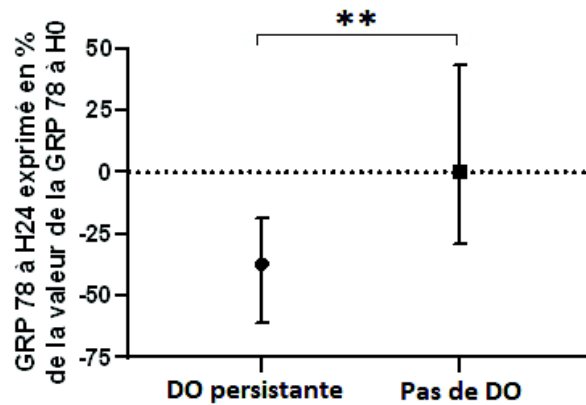


Figure 7 : Variation du taux plasmatique de GRP78 par rapport au niveau de base à H0 chez les patients présentant ou ne présentant pas de défaillance d'organe persistante à H24. DO : défaillance d'organe ; GRP78 : Glucose Related Protein 78 kDa ; **p<0,01.

De plus, nous avons trouvé une corrélation entre le taux de GRP78 à H2 et le taux de troponine à H2 ($r = -0,29$; $IC_{95\%}[-0,56 ; -0,14]$; $p = 0,0345$; **Fig. 8**), mais aussi entre le taux de GRP78 à H2 et le rapport PaO_2/FiO_2 à H2 ($r = 0,37$; $IC_{95\%}[0,10 ; 0,59]$; $p = 0,0064$; **Fig. 9**). Nous avons également mis en évidence une différence significative entre les taux de GRP78 à H2 des patients ayant reçu une cardioplégie au Custodiol et ceux ayant reçu une cardioplégie au sang (1365 [815 ; 2232] ng/mL vs. 2470 [1709 ; 3316] ng/mL respectivement; $p=0,03$; **Fig. 10**).

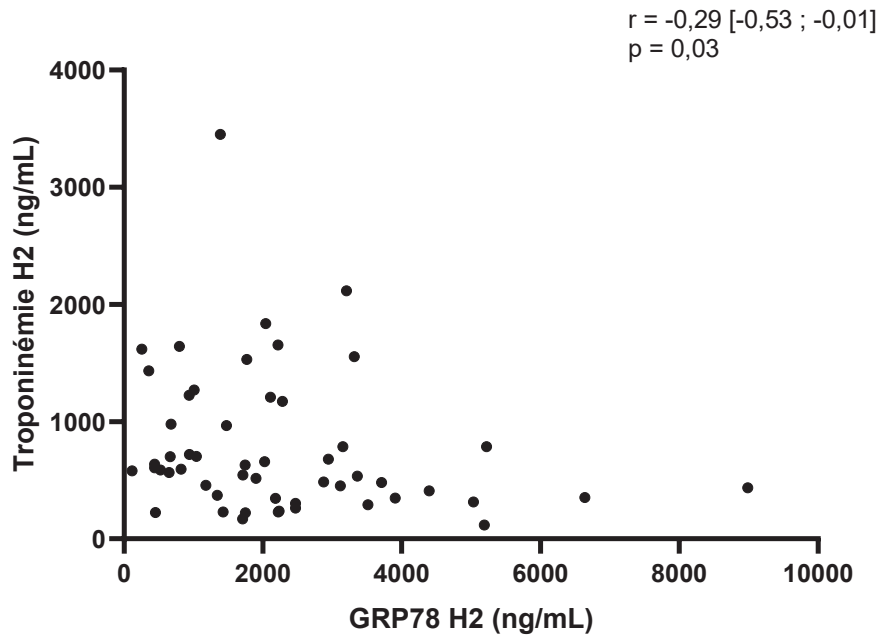


Figure 8 : Corrélation entre le taux de GRP78 à H2 et la troponinémie à H2. GRP78 : Glucose Related Protein 78 kDa ; r = coefficient de corrélation ; $p < 0,05$.

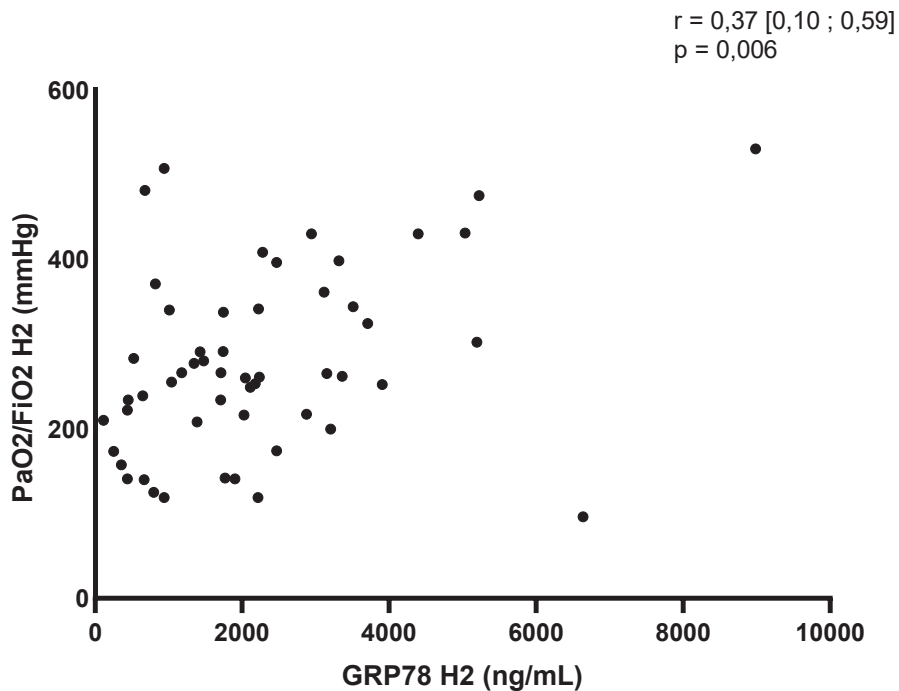


Figure 9 : Corrélation entre le taux de GRP78 à H2 et le rapport PaO2/FiO2 à H2. GRP78 : Glucose Related Protein 78 kDa ; r = coefficient de corrélation ; $p < 0,05$.

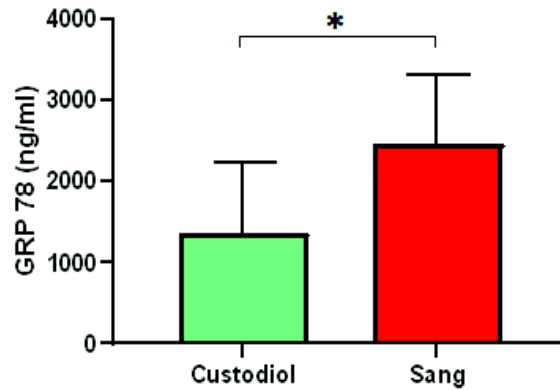


Figure 10 : GRP78 à H2 et type de cardioplégie. Les résultats sont présentés sous forme de médiane et intervalle interquartile ; GRP78 : Glucose Related Protein 78 kDa ; * $p < 0,05$.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative entre les taux protéiques de GRP78 post-opératoire des différents types de chirurgie (valvulaire, coronarienne ou mixte). Cependant, nous avons mis en évidence une corrélation entre le taux de GRP78 à H24 et la durée de la CEC ($r = -0,29$; $IC_{95\%}[-0,52 ; -0,01]$; $p = 0,0382$; **Fig 11**), corrélation non retrouvée à H2.

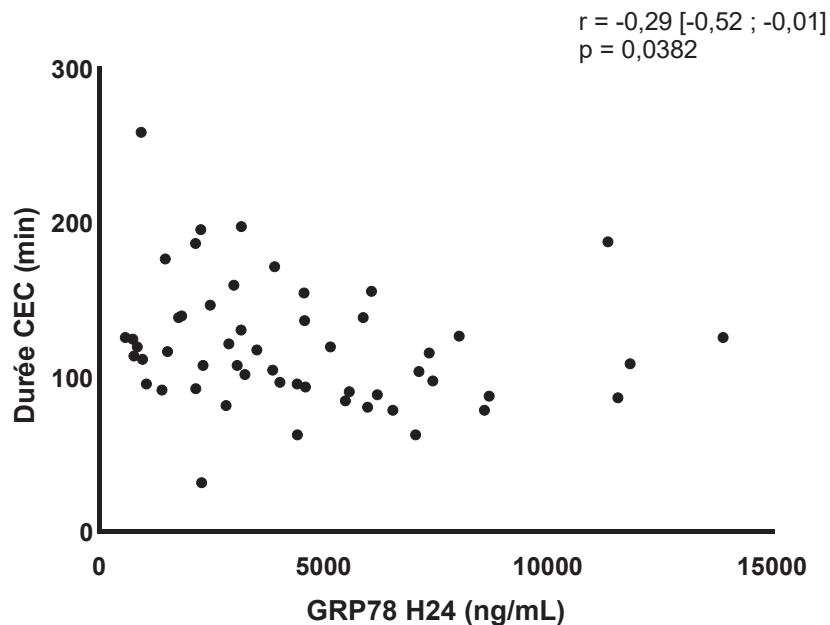


Figure 11 : Corrélation entre le taux de GRP78 à H24 et la durée de CEC. CEC : circulation extra-corporelle ; GRP78 : Glucose Related Protein 78 kDa ; r = coefficient de corrélation ; $p < 0,05$.

B.3 – Comparaison de l'expression génique et protéique de la GRP78

Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre l'expression génique de la GRP78 dans les cellules circulantes à H2 et son taux plasmatique à H2 ($r=0,058$ IC_{95%}[-0,28; 0,39] ; $p=0,74$) ; ni entre l'expression génique à H2 et son taux plasmatique à H24 ($r=0,24$; IC_{95%}[-0,11; 0,53] $p=0,16$). Nous n'avons pas non plus trouvé de corrélation entre l'expression génique de la GRP78 dans les cellules circulantes à H24 et son taux plasmatique à H24 ($r=0,24$ IC_{95%}[-0,08; 0,52] ; $p=0,74$).

DISCUSSION

Notre étude est la première à décrire l'activation des voies de SRE au cours de l'inflammation systémique aiguë aseptique chez l'Homme. Nous avons mis en évidence une augmentation significative de l'expression génique de la GRP78 au sein des cellules circulantes ainsi qu'une diminution significative de son taux circulant à deux heures de la fin de CEC. De plus, nos résultats mettent en évidence une association entre la variation de l'expression protéique de GRP78 (delta pré-CEC et H24-CEC) après CEC et la défaillance d'organe post opératoire.

Cinétique de l'expression de la GRP78 au cours de la CEC chez l'Homme

Nous avons mis en évidence une augmentation significative de l'expression génique de la GRP78 à 2h d'une agression inflammatoire systémique, ainsi qu'à 24h au sein des cellules sanguines circulantes. Nos résultats montrent une activation précoce et persistante de la transcription du gène codant pour la GRP78. Cette donnée est en accord avec de précédents travaux montrant une augmentation des niveaux tissulaires de GRP78 au cours de l'inflammation aiguë dans un modèle animal de choc hémorragique [59]. Néanmoins, elle contraste avec la diminution des concentrations plasmatiques en GRP78 à H2 qui pourrait sembler paradoxale. Ces deux résultats sont en fait cohérents : le rôle commun des protéines dites chaperonnes est de prévenir les dommages potentiellement causés par une perte de fonction protéique due à un mauvais repliement tridimensionnel, leur action est intra-cellulaire. La GRP78 est donc une protéine tissulaire effectrice au niveau intra-cellulaire en situation de SRE. L'augmentation de la transcription observée dans notre travail est un argument supplémentaire pour une augmentation intra-cellulaire de cette protéine. Ainsi, au cours d'une situation de stress aigu, une majoration de l'expression et de l'utilisation cellulaire et donc tissulaire de la GRP78 irait de pair avec la baisse de son excrétion plasmatique. Le ratio entre

GRP78 tissulaire et GRP78 circulante n'est cependant pas connu et un futur travail sur le volontaire sain pourrait permettre de mieux comprendre le lien entre ces deux localisations de la GRP78. Ainsi, nos résultats pourraient refléter une utilisation rapide et précoce de la GRP78 dans les tissus pour la résolution du SRE après le stress chirurgical (d'où la baisse des taux plasmatiques à H2). Ce stress chirurgical déclenche très probablement en parallèle une activation de l'expression génique des gènes de l'UPR dans le but de restaurer les taux tissulaires et circulants de GRP78 pour faire face à l'état de stress. Dans une étude portant sur l'analyse immunohistochimique de cellules cérébrales humaines après ischémie reperfusion, les auteurs ont mis évidence l'augmentation du marquage de GRP78 qu'à partir de la 5^{ème} heure [60]. Ce résultat va dans le sens de notre analyse, en montrant que la ré-augmentation des taux plasmatique de GRP78 après agression aiguë est un phénomène retardé. Grâce à l'analyse génique cependant, nous pouvons penser que la réponse adaptative de l'UPR débute précocement, puisque nous observons une augmentation de l'expression du gène *HSPA5* codant pour la GRP78 dès H2. A 24 heures du début du stress, nous avons observé la persistance de l'élévation de l'expression génique avec une réascension des taux protéiques de GRP78. Ces résultats s'accordent avec l'hypothèse d'une compensation progressive du déficit initial relatif en GRP78 après agression aigue inflammatoire par activation soutenue de la transcription du gène *HSPA5*, permettant la restauration des stocks en GRP78. Cela n'est cependant qu'une hypothèse puisque nous ne sommes pas en mesure d'affirmer qu'il s'agit bien là d'une « réquisition » intra-cellulaire pour la résolution du SRE et non pas d'une élimination intraplasmatique de la GRP78, son métabolisme n'étant pas connu actuellement. De futurs travaux devront étudier les liens entre GRP78 tissulaire et circulante.

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'expression génique de la GRP78 dans les cellules circulantes et les niveaux de GRP78 circulants. L'origine de la GRP78 plasmatique et donc circulante est inconnue. Cette protéine étant tissulaire et ubiquitaire, il est

probable que plusieurs tissus participent à son excrétion et déterminent ainsi son niveau plasmatique. Dans notre étude, l'analyse de l'expression génique de la GRP78 a été réalisée à partir de sang total et correspond en fait à l'expression génique leucocytaire. En effet, les variations des expressions d'ARN évaluées par la technique PAXgene® sont très fortement corrélées aux variations d'expression d'ARN des leucocytes [61]. Ainsi, il est admis que les variations détectées par cette technique sont des reflets de l'expression génique leucocytaire. Il est possible que les leucocytes participent peu à la synthèse de GRP78 circulante ce qui pourrait expliquer l'absence de corrélation entre nos résultats de qPCR et d'ELISA. D'autres travaux sont donc nécessaires afin d'identifier les différentes origines de la GRP78 plasmatique. Mais aussi afin d'identifier dans quelle proportion les différents organes participent à son excrétion en contexte aigu inflammatoire aseptique. Ces analyses restant difficilement réalisables chez l'Homme, une première étape serait une analyse de l'expression génique et des concentrations protéiques à partir de cellules, tissus ou organes dans les modèles animaux de stress inflammatoire.

Expression de la GRP78 après CEC et morbi-mortalité en réanimation

Nous avons montré une association entre la variation de l'expression protéique de GRP78 par rapport à son niveau de base (delta pré-CEC et H24-CEC), et la défaillance d'organe post-opératoire. Ainsi, les taux de GRP78 à H24 reviennent à leur niveau de base chez les patients sans défaillance d'organe. A l'inverse, les taux de GRP78 à H24 des patients présentant une défaillance d'organe persistante restent nettement inférieurs à leur niveau de base pré-CEC. Les patients présentant une défaillance d'organe semblent donc rester en déficit relatif par rapport à leur niveau de GRP78 pré-opératoire. Ces concentrations restant relativement basses pourraient être expliquées par le maintien d'une consommation tissulaire de GRP78 lors d'un stress intense et prolongé. Chez l'animal, d'autres études portant sur le SRE après agression

inflammatoire aiguë ont montré une association entre l'activation du SRE et la dysfonction d'organe [13,59]. Ces études ont retrouvé des taux tissulaires en GRP78 plus élevés comparativement aux conditions contrôles. Cependant ces travaux ne s'étaient pas intéressés aux variations de GRP78 chez un même individu.

Deux autres résultats de notre étude vont dans ce sens. En effet, la corrélation négative entre les niveaux plasmatiques de GRP78 et la troponinémie post-opératoire suggèrent une utilisation intratissulaire de la GRP78 plus importante chez les patients ayant eu une souffrance myocardique péri-opératoire : plus la troponine augmente (témoin d'une souffrance myocardique per-opératoire), plus les taux circulants de GRP78 sont faibles. De même, la corrélation entre le rapport PaO₂/FiO₂ (témoin du degré d'hypoxémie et de l'atteinte pulmonaire post opératoire) et le taux de GRP78 circulante suggère que plus l'atteinte pulmonaire est sévère (rapport PaO₂/FiO₂ bas) plus les taux circulants de GRP78 sont faibles. Cela suggère ici un possible *trapping* tissulaire de GRP78 plus important chez les patients ayant les atteintes tissulaires les plus sévères.

Pour finir, la corrélation négative retrouvée entre la durée de CEC et les taux circulants de GRP78 à H24 renforce nos hypothèses quant à une utilisation intra tissulaire plus importante de la GRP78 pour la résolution du stress lors d'un stress prolongé. Les patients ayant eu une CEC plus courte et donc ayant été soumis à un moindre stress inflammatoire étant ceux présentant les taux de GRP78 circulants les plus élevés.

Limites de l'étude

Nous pouvons souligner plusieurs limites importantes à notre travail.

Premièrement, il s'agit d'une étude pilote menée auprès d'un nombre limité de patients inclus dans un seul centre, ce qui peut avoir limité la puissance statistique nécessaire pour mettre en évidence des différences significatives ou établir des corrélations.

Deuxièmement, une des limites de notre travail est le choix du modèle d'étude : la chirurgie cardiaque sous CEC. Si de nombreuses études décrivent l'impact majeur de la CEC et de la chirurgie cardiaque sur les médiateurs de l'inflammation, ces travaux n'ont pas été reconduits récemment [31,32,33]. L'amélioration des techniques instrumentales et chirurgicales pourrait être à l'origine d'un moindre stress inflammatoire. On observe de nos jours l'amélioration des circuits de CEC (pré héparinés et d'avantage biocompatibles), la réduction de la surface de contact par miniaturisation des circuits, la minimisation de l'hémodilution et des besoins en transfusion ainsi que la diminution de la durée chirurgicale avec évolution et innovation des techniques [62]. La chirurgie cardiaque sous CEC tend donc à devenir de moins en moins inflammatoire, et ceci pourrait avoir atténué les différences obtenues entre nos échantillons. Néanmoins, dans le cadre de l'étude d'une cinétique d'expression, au vu de son caractère très protocolisé et standardisé, la chirurgie cardiaque sous CEC reste un modèle pertinent avec la possibilité de mesurer le début du *trigger* inflammatoire à la minute près. Aussi, ce modèle offre la possibilité que chaque patient soit son propre témoin. De futures analyses seront réalisées pour évaluer l'intensité de la réponse inflammatoire déclenchée par la CEC chez nos patients.

Enfin, ce travail n'a étudié que l'expression de la GRP78, effecteur final de l'UPR liée au SRE. De nombreuses voies de signalisation participent à la mise en place de l'UPR et notre étude ne permet pas d'analyser quelles voies sont impliquées chez nos patients. De futures analyses sont prévues afin d'évaluer les autres protéines clés de l'UPR (ATF6, ATF4, CHOP, XBP1) en PCR quantitative sur nos échantillons d'ARN. Aussi, puisqu'il est montré que le SRE induit une dysfonction endothéliale et que son inhibition restaure la fonction de l'endothélium

[63,64], il apparait nécessaire d'explorer cette voie chez nos patients chez qui le syndrome vasoplégique et de syndrome œdémateux, témoins d'une dysfonction endothéliale sévère, sont fréquents. Ces explorations seront réalisées à la suite de nos premiers résultats et tenteront donc d'établir un lien entre l'expression génique / les taux circulants de GRP78 et les marqueurs de dysfonction endothéliale (*Vascular Cell Adhesion Protein 1*), ou les marqueurs de lésion du glycocalyx, véritable « tapis protecteur » de l'endothélium (syndecan-1).

CONCLUSION

Nous avons évalué pour la première fois la cinétique du SRE chez l'Homme dans un modèle de chirurgie cardiaque sous CEC. Dans ce modèle d'inflammation aseptique, nous avons montré une augmentation précoce de l'expression génique de la GRP78 dans les cellules circulantes et une diminution précoce de son taux plasmatique. Nous avons mis en évidence une association entre la variation de sa concentration plasmatique et la persistance de défaillance d'organe post-opératoire. Plusieurs travaux pré-cliniques ont montré l'intérêt de l'inhibition du SRE pour réduire l'inflammation et le nombre de publications s'intéressant au SRE dans les pathologies humaines aiguës et chroniques ne cesse d'augmenter, témoin de l'intérêt actuel pour ce mécanisme d'homéostasie tissulaire. Il semble donc pertinent de poursuivre les travaux dans ce domaine afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans sa régulation. Ainsi, à terme, nous pourrions peut-être envisager l'inhibition du SRE chez l'Homme pour lutter contre les défaillances d'organes liées au SRIS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci.* janv 2016;73(1):79-94.
2. Radons J. The human HSP70 family of chaperones: where do we stand? *Cell Stress Chaperones.* mai 2016;21(3):379-404.
3. Travers KJ, Patil CK, Wodicka L, Lockhart DJ, Weissman JS, Walter P. Functional and genomic analyses reveal an essential coordination between the unfolded protein response and ER-associated degradation. *Cell.* 28 avr 2000;101(3):249-58.
4. Patil C, Walter P. Intracellular signaling from the endoplasmic reticulum to the nucleus: the unfolded protein response in yeast and mammals. *Curr Opin Cell Biol.* juin 2001;13(3):349-55.
5. Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response. *Nat Rev Mol Cell Biol.* juill 2007;8(7):519-29.
6. Khan MM, Yang W-L, Wang P. ENDOPLASMIC RETICULUM STRESS IN SEPSIS. *Shock.* oct 2015;44(4):294-304.
7. Endo M, Oyadomari S, Suga M, Mori M, Gotoh T. The ER stress pathway involving CHOP is activated in the lungs of LPS-treated mice. *J Biochem.* oct 2005;138(4):501-7.
8. Ma T, Han L, Gao Y, Li L, Shang X, Hu W, et al. The endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis signal pathway is involved in sepsis-induced abnormal lymphocyte apoptosis. *Eur Surg Res.* 2008;41(2):219-25.
9. Kim HJ, Jeong JS, Kim SR, Park SY, Chae HJ, Lee YC. Inhibition of endoplasmic reticulum stress alleviates lipopolysaccharide-induced lung inflammation through modulation of NF- κ B/HIF-1 α signaling pathway. *Sci Rep.* 2013;3:1142.
10. Ferlito M, Wang Q, Fulton WB, Colombani PM, Marchionni L, Fox-Talbot K, et al. Hydrogen sulfide [corrected] increases survival during sepsis: protective effect of CHOP inhibition. *J Immunol.* 15 févr 2014;192(4):1806-14.
11. Okada K, Minamino T, Tsukamoto Y, Liao Y, Tsukamoto O, Takashima S, et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction: possible contribution of endoplasmic reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis. *Circulation.* 10 août 2004;110(6):705-12.
12. Shu S, Zhu J, Liu Z, Tang C, Cai J, Dong Z. Endoplasmic reticulum stress is activated in post-ischemic kidneys to promote chronic kidney disease. *EBioMedicine.* 9 oct 2018;37:269-80.

13. Liu L, Wu H, Zang J, Yang G, Zhu Y, Wu Y, et al. 4-Phenylbutyric Acid Reveals Good Beneficial Effects on Vital Organ Function via Anti-Endoplasmic Reticulum Stress in Septic Rats. *Crit Care Med.* 2016;44(8):e689-701.
14. Galán M, Kassan M, Kadowitz PJ, Trebak M, Belmadani S, Matrougui K. Mechanism of endoplasmic reticulum stress-induced vascular endothelial dysfunction. *Biochim Biophys Acta.* juin 2014;1843(6):1063-75.
15. Smith JA. Regulation of Cytokine Production by the Unfolded Protein Response; Implications for Infection and Autoimmunity. *Front Immunol* [Internet]. 5 mars 2018 [cité 3 sept 2019];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5844972/>
16. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee A-H, Iwakoshi NN, Ozdelen E, et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science.* 15 oct 2004;306(5695):457-61.
17. Andreozzi F, Laratta E, Procopio C, Hribal ML, Sciacqua A, Perticone M, et al. Interleukin-6 Impairs the Insulin Signaling Pathway, Promoting Production of Nitric Oxide in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Molecular and Cellular Biology.* 15 mars 2007;27(6):2372-83.
18. Villalobos-Labra R, Subiabre M, Toledo F, Pardo F, Sobrevia L. Endoplasmic reticulum stress and development of insulin resistance in adipose, skeletal, liver, and foetoplacental tissue in diabetes. *Molecular Aspects of Medicine.* 1 avr 2019;66:49-61.
19. Kaplon RE, Chung E, Reese L, Cox-York K, Seals DR, Gentile CL. Activation of the Unfolded Protein Response in Vascular Endothelial Cells of Nondiabetic Obese Adults. *None.* 1 sept 2013;98(9):E1505-9.
20. Groenendyk J, Agellon LB, Michalak M. Coping with endoplasmic reticulum stress in the cardiovascular system. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:49-67.
21. Chen AC, Burr L, McGuckin MA. Oxidative and endoplasmic reticulum stress in respiratory disease. *Clin Transl Immunology* [Internet]. 13 juin 2018 [cité 3 sept 2019];7(6). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5999202/>
22. Tanjore H, Blackwell TS, Lawson WE. Emerging evidence for endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 15 avr 2012;302(8):L721-729.
23. Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology. *Annu Rev Pathol.* 2015;10:173-94.

24. Cai Y, Arikkath J, Yang L, Guo M-L, Periyasamy P, Buch S. Interplay of endoplasmic reticulum stress and autophagy in neurodegenerative disorders. *Autophagy*. 22 févr 2016;12(2):225-44.
25. Fernandez PM, Tabbara SO, Jacobs LK, Manning FC, Tsangaris TN, Schwartz AM, et al. Overexpression of the glucose-regulated stress gene GRP78 in malignant but not benign human breast lesions. *Breast Cancer Res Treat*. janv 2000;59(1):15-26.
26. Luo B, Lee AS. The critical roles of endoplasmic reticulum chaperones and unfolded protein response in tumorigenesis and anticancer therapies. *Oncogene*. 14 févr 2013;32(7):805-18.
27. Pyrko P, Schönthal AH, Hofman FM, Chen TC, Lee AS. The unfolded protein response regulator GRP78/BiP as a novel target for increasing chemosensitivity in malignant gliomas. *Cancer Res*. 15 oct 2007;67(20):9809-16.
28. Shuda M, Kondoh N, Imazeki N, Tanaka K, Okada T, Mori K, et al. Activation of the ATF6, XBP1 and grp78 genes in human hepatocellular carcinoma: a possible involvement of the ER stress pathway in hepatocarcinogenesis. *J Hepatol*. mai 2003;38(5):605-14.
29. Mohanan Nair M, Zhao R, Xie X, Shen GX. Impact of glycated LDL on endothelial nitric oxide synthase in vascular endothelial cells: involvement of transmembrane signaling and endoplasmic reticulum stress. *J Diabetes Complicat*. avr 2016;30(3):391-7.
30. Zhu S, Wang Y, Jin J, Guan C, Li M, Xi C, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates aristolochic acid I-induced apoptosis in human renal proximal tubular epithelial cells. *Toxicology in Vitro*. 1 août 2012;26(5):663-71.
31. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. févr 2002;21(2):232-44.
32. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. juill 2002;97(1):215-52.
33. Esper SA, Subramaniam K, Tanaka KA. Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass: Current Strategies for the Prevention and Treatment of Anemia, Coagulopathy, and Organ Dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. juin 2014;18(2):161-76.
34. Semler MW, Wheeler AP. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery: time for a change. *Chest*. juin 2014;145(6):1181-2.

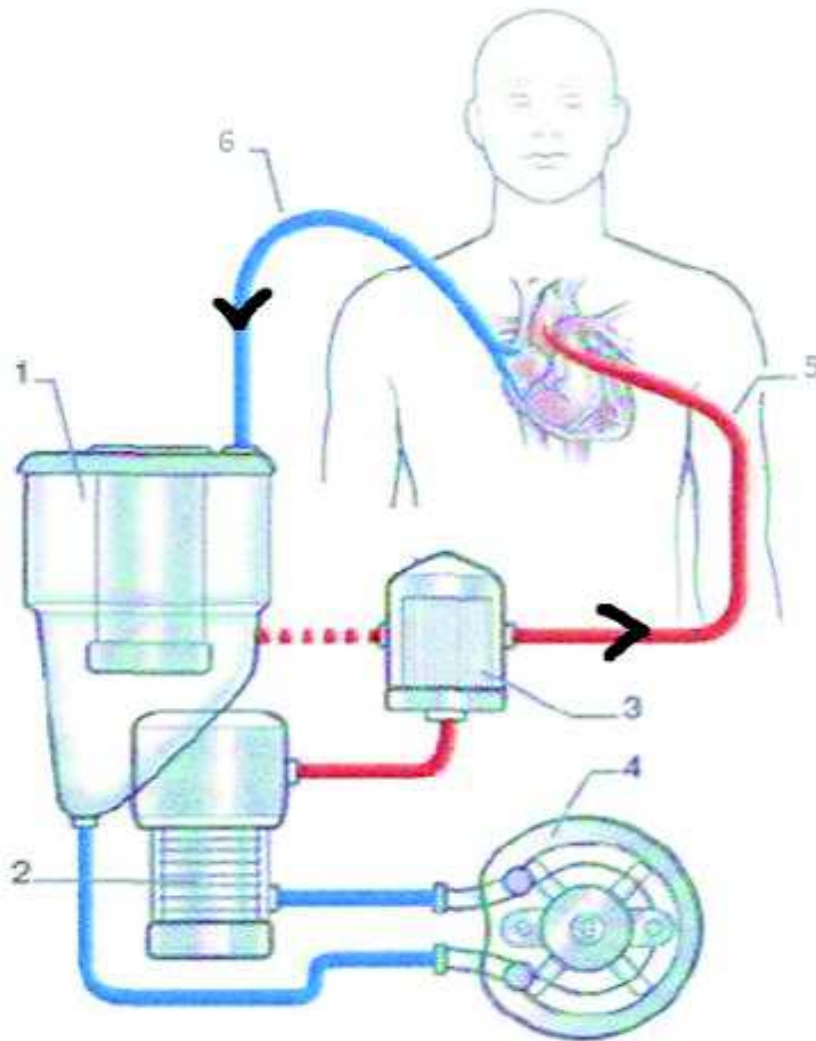
35. Fischer GW, Levin MA. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;22(2):140-4.
36. Smiley RM, Vulliamoz Y. Cardiac surgery causes desensitization of the beta-adrenergic receptor system of human lymphocytes. *Anesth Analg.* févr 1992;74(2):212-8.
37. Royster RL. Myocardial dysfunction following cardiopulmonary bypass: recovery patterns, predictors of inotropic need, theoretical concepts of inotropic administration. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* août 1993;7(4 Suppl 2):19-25.
38. Maslow AD, Regan MM, Panzica P, Heindel S, Mashikian J, Comunale ME. Precardiopulmonary bypass right ventricular function is associated with poor outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular systolic dysfunction. *Anesth Analg.* déc 2002;95(6):1507-18, table of contents.
39. Netgen. Conséquences physiopathologiques de la circulation extracorporelle en chirurgie cardiaque [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* [cité 9 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2344/21329>
40. Stephens RS, Shah AS, Whitman GJR. Lung injury and acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* mars 2013;95(3):1122-9.
41. Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adýbelli Z, Giuliani A, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Blood Purif.* 2014;37 Suppl 2:34-50.
42. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation.* 12 mai 2009;119(18):2444-53.
43. Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. *Nat Rev Nephrol.* nov 2017;13(11):697-711.
44. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
45. Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 1 mai 1999;14(5):1158-62.
46. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth.* déc 2016;19(4):687-98.
47. Van Dijk D, Keizer AM, Diephuis JC, Durand C, Vos LJ, Hijman R. Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg.* oct 2000;120(4):632-9.

48. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 19 janv 2012;366(3):250-7.
49. Hogue CW, Sundt T, Barzilai B, Schecthman KB, Dávila-Román VG. Cardiac and neurologic complications identify risks for mortality for both men and women undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology*. nov 2001;95(5):1074-8.
50. Tarakji KG, Sabik JF, Bhudia SK, Batizy LH, Blackstone EH. Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *JAMA*. 26 janv 2011;305(4):381-90.
51. Adamik B, Kübler A, Gozdzik A, Gozdzik W. Prolonged Cardiopulmonary Bypass is a Risk Factor for Intestinal Ischaemic Damage and Endotoxaemia. *Heart Lung Circ*. juill 2017;26(7):717-23.
52. Nomoto S, Shimahara Y, Kumada K, Okamoto Y, Ban T. Influence of hepatic mitochondrial redox state on complement biosynthesis and activation during and after cardiopulmonary bypass operations. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10(4):273-8.
53. Collins JD, Bassendine MF, Ferner R, Blesovsky A, Murray A, Pearson DT, et al. Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *Lancet*. 21 mai 1983;1(8334):1119-23.
54. Thorén A, Elam M, Ricksten SE. Jejunal mucosal perfusion is well maintained during mild hypothermic cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg*. janv 2001;92(1):5-11.
55. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The Surgically Induced Stress Response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. sept 2013;37(5 0):21S-29S.
56. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 22 déc 1993;270(24):2957-63.
57. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 20 juin 2012;307(23):2526-33.
58. Ledderose C, Heyn J, Limbeck E, Kreth S. Selection of reliable reference genes for quantitative real-time PCR in human T cells and neutrophils. *BMC Res Notes*. 20 oct 2011;4:427.

59. Jian B, Hsieh C-H, Chen J, Choudhry M, Bland K, Chaudry I, et al. Activation of Endoplasmic Reticulum Stress Response Following Trauma-Hemorrhage. *Biochim Biophys Acta*. nov 2008;1782(11):621-6.
60. Duan S-R, Wang J-X, Wang J, Xu R, Zhao J-K, Wang D-S. Ischemia induces endoplasmic reticulum stress and cell apoptosis in human brain. *Neurosci Lett*. 21 mai 2010;475(3):132-5.
61. Feezor RJ, Baker HV, Mindrinos M, Hayden D, Tannahill CL, Brownstein BH, et al. Whole blood and leukocyte RNA isolation for gene expression analyses. *Physiol Genomics*. 2004;19:247–54.
62. Giridharan GA, Lee TJ, Ising M, Sobieski MA, Koenig SC, Gray LA, et al. Thoughts and Progress. *Artif Organs* [Internet]. août 2012 [cité 10 juin 2019];36(8). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3810069/>
63. Thiebaut P-A, Delile E, Coquerel D, Brunel J-M, Renet S, Tamion F, et al. Protein tyrosine phosphatase 1B regulates endothelial endoplasmic reticulum stress; role in endothelial dysfunction. *Vascular Pharmacology*. 1 oct 2018;109:36-44.
64. Han S, Bal NB, Sadi G, Usanmaz SE, Tuglu MM, Uludag MO, et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress protected DOCA-salt hypertension-induced vascular dysfunction. *Vascular Pharmacology*. 1 févr 2019;113:38-46.

ANNEXES

Annexe 1 : Circuit de CEC



- 1 - réservoir veineux
- 2 - oxygénateur / échangeur thermique
- 3 - filtre artériel
- 4 - pompe
- 5 - canule artérielle
- 6 - canule veineuse

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)

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

SCORE IGS II (Indice de gravité simplifié II)

Variable	26	13	12	11	9	7	6	5	4	3	2	0	1	2	3	4	6	7	8	9	10	12	15	16	17	18	
Age (an)												≤ 40						40-59				60-70	70-75			> 80	
FC (b · min ⁻¹)				40												120-159		> 160									
PAS (mmHg)		> 70				70 99						100 120		> 200													
T (°C)												< 39			> 39												
PaO ₂ /FIO ₂ Si VAUCPAP				< 100	100-99		> 200																				
Diurèse L · l ⁻¹			< 0,5					0,5-0,99				≥ 1															
Urée mmol · L ⁻¹ g · L ⁻¹												< 10 0,6					10-29,9 0,6-1,79				> 30 > 1,8						
Globules blancs /1 000			< 1,0									1,0-19,9		> 20													
Kaliémie mmol · L ⁻¹										< 3		3,0-4,9			> 5												
Natrémie mmol · L ⁻¹								< 125				125-144	≥ 145														
HCO ₃ mmol · L ⁻¹						< 15				15-19		≥ 20															
Bilirubine mmol · L ⁻¹ mg · L ⁻¹												< 68,4 < 40				68,4-102				> 102 > 60							
Glasgow (points)	< 6	6 à 8				9 à 10						14-15															
Maladies chroniques												Chirurgie programmée					Medical		Chirurgie urgente		Metastases Hématologie					sida	
Type d'admission																											
Total																											

RÉSUMÉ

Introduction : Au cours des états inflammatoires, l'accumulation de protéines mal conformées dans le réticulum endoplasmique (RE) induit le stress du RE (SRE). Le SRE est impliqué dans de nombreuses pathologies humaines inflammatoires aiguës et chroniques. La circulation extra corporelle (CEC), bien que nécessaire à la chirurgie cardiaque à cœur arrêté, entraîne une réponse inflammatoire systémique importante. Notre objectif était de décrire les variations de la *Glucose Related Protein* de 78 kDa (GRP78) plasmatique, effecteur final du SRE, au cours d'une chirurgie cardiaque sous CEC.

Matériel et méthodes : Nous avons conduit une étude prospective monocentrique incluant des patients bénéficiant de chirurgie cardiaque sous CEC. Deux prélèvements (tube PAXGene® + tube EDTA) étaient réalisés à trois temps : avant CEC, 2h après la fin de CEC (H2-CEC) et 24h après la fin de CEC (H24-CEC). Après extraction des ARN totaux circulants et transcription inverse, nous avons réalisé une PCR quantitative du gène codant GRP78 et dosé la GRP78 circulante par technique ELISA. Notre objectif principal était l'étude de la variation de la GRP78 entre les prélèvements pré-CEC et H2-CEC. Notre objectif secondaire était l'étude de la morbidité postopératoire.

Résultats : Nous avons inclus 46 patients dont l'âge médian était de 70 [63;75] ans. Nous avons montré une augmentation de l'expression génique de la GRP78 à H2-CEC ($p < 0,0001$) et une diminution de son taux plasmatique à H2-CEC (4540 [2519;7575] ng/mL vs. 1902 [939;3133] ng/mL; $p < 0,0001$). Les niveaux de GRP78 à H24-CEC étaient significativement plus bas par rapport à leur niveau de base chez les patients présentant une défaillance d'organe persistante à 24h (-37 [-61;-18] % vs. 0,33[-29;43] %; $p < 0,01$). Nous avons retrouvé une corrélation inverse entre la troponinémie à H2 et la GRP78 plasmatique à H2 ($r = -0,29$; IC95%[-0,56 ; -0,14] ; $p = 0,0345$) ainsi qu'une corrélation positive entre le rapport PaO₂/FiO₂ à H2 et la GRP78 plasmatique à H2 ($r = 0,37$; IC95%[0,10 ; 0,59] ; $p = 0,0064$).

Conclusion : Nous avons évalué pour la première fois la cinétique du SRE chez l'Homme après CEC. Nous avons montré une augmentation de l'expression génique et une diminution de la concentration plasmatique de GRP78 2h après CEC, ainsi qu'une association entre la variation de la concentration plasmatique de GRP78 et la défaillance d'organe post-opératoire. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires du SRE impliqués dans la défaillance d'organe aiguë d'origine inflammatoire.

Mots-clés : Stress du réticulum endoplasmique; GRP78; Circulation extra corporelle; Chirurgie cardiaque; Syndrome de réponse inflammatoire systémique.