



**HAL**  
open science

# Effacité du traitement de l'hypertension artérielle précoce au sevrage des vasopresseurs après un choc septique au sein d'une cohorte rétrospective

Younes El Boustani

► **To cite this version:**

Younes El Boustani. Effacité du traitement de l'hypertension artérielle précoce au sevrage des vasopresseurs après un choc septique au sein d'une cohorte rétrospective. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02946703

**HAL Id: dumas-02946703**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02946703>**

Submitted on 23 Sep 2020

**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.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2020

Thèse n°3068

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement

Par Younes Jeremy EL BOUSTANI

Né le 07/08/1990 à Paris

Le 06/07/2020

**Efficacité du traitement de l'hypertension artérielle précoce  
au sevrage des vasopresseurs après un choc septique au sein d'une  
cohorte rétrospective.**

Sous la direction du Dr Antoine DEWITTE

**Membres du jury :**

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA, Président.

Monsieur le Professeur Alexandre BOYER, Rapporteur.

Monsieur le Professeur Christian COMBE, Examineur.

Monsieur le Professeur Matthieu BIAIS, Examineur.

Monsieur le Docteur Sébastien RUBIN, Examineur.

Monsieur le Docteur Antoine DEWITTE, Directeur.



## **Remerciements**

### **Monsieur le Professeur Ouattara, Président du jury,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Vous avez été coordinateur du DES durant l'essentiel de mon internat et je vous remercie des efforts que vous avez déployés pour notre formation. Vous m'avez permis de m'initier à la recherche fondamentale et m'avez fait confiance pour mener à bien certaines étapes d'un projet. Pour cela, pour vos enseignements, pour m'avoir accueilli dans vos équipes,

Veillez trouver ici la marque de ma plus grande gratitude et de ma profonde considération.

### **Monsieur le Professeur Boyer, rapporteur,**

Vous me faites l'honneur de rapporter et juger ce travail dans un délai extrêmement court. Pour le temps que vous y avez consacré et vos conseils,

Veillez recevoir toute ma reconnaissance et mon profond respect.

### **Monsieur le Professeur Combe, Juge,**

Vous faites l'honneur à un interne qui vous inconnu de participer à son jury de thèse, et ce malgré un préavis très court. Pour cela,

Veillez trouver ici le témoignage de mes remerciements sincères.

### **Monsieur le Professeur Biais, Juge,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie. J'ai pu bénéficier en plusieurs occasions de vos qualités de pédagogue et vous remercie de l'enseignement que vous m'avez transmis. Pour tout cela,

Veillez trouver ici la marque de ma profonde considération.

### **Monsieur le Docteur Rubin, Juge,**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Pour avoir été un des déclencheurs de ce projet, pour la clarté et l'apport de vos présentations auxquelles j'ai pu assister et pour avoir été le néphrologue d'astreinte lors d'une de mes gardes,

Veillez recevoir ici toute ma considération et ma profonde gratitude.

### **Monsieur le Docteur Dewitte, Juge et Directeur,**

Je vous remercie pour l'encadrement dont j'ai bénéficié. Votre disponibilité, votre énergie et vos conseils avisés m'ont permis de mener à bien ce travail dans les délais que l'on sait. Pour ce que vous m'avez appris et m'apprenez, pour votre ouverture d'esprit et pour votre refus de tout dogmatisme,

je suis ravi de rejoindre votre équipe et vous exprime ici ma considération et ma profonde gratitude.

**A Pierre Khan** que j'ai rejoint à la mine. Merci d'avoir rendu cette thèse possible et bon courage pour la dernière ligne droite !

**Aux services qui m'ont formé, merci.**

**Anesthésie Dax :** Pour avoir accompagné mes premiers pas et pour son équipe d'IADE exceptionnelle. A son équipe médicale malheureusement aujourd'hui dispersée, que j'ai recroisé et recroiserai toujours avec plaisir.

**Anesthésie Pau :** Pour tout ce que j'ai appris dans le plus polyvalent des services d'anesthésie. Pour son équipe à qui je dois beaucoup et le plaisir que j'ai eu à la côtoyer. Pour la confiance que vous m'avez accordée, pour ces améliorés du dimanche.

**CFXM :** Pour m'avoir permis de me perfectionner en ALR et anesthésie pédiatrique.

**Réanimation Pau :** Pour avoir durablement influencé mon parcours. Pour ce stage où j'allais tous les jours avec le sourire et où j'ai tant appris. A une équipe médicale parmi les plus compétentes que j'ai pu côtoyer. A une équipe paramédicale que je suis loin d'être le seul à encenser.

**A/R Thoracique Magellan :** Pour ce premier contact avec Magellan qui m'a visiblement donné envie d'y revenir. Pour votre patience et votre pédagogie avec le gang des Kevins malgré les difficultés liées au changement de locaux.

**Maternité/Pédiatrie :** Pour ce terrain de stage et de garde que j'ai vu changer radicalement au cours de mon internat grâce aux efforts constants de l'équipe. Pour ces discussions ou ces relèves en nuit profonde. Pour m'avoir permis de progresser dans ces anesthésies particulières et indispensables.

**A/R des Cardiopathies acquises :** Pour ces situations improbables qui n'arrivent qu'au cardio. Pour votre expertise et l'autonomie contrôlée que vous savez nous accorder. Pour m'avoir initié à la Swan et au VD. Pour la fifine.

**HIA Robert Picqué :** Pour votre rigueur et votre niveau d'exigence dans la bonne humeur, pour ce qui aura été l'un des stages les plus formateurs de mon internat. Pour la confiance que vous nous accordez au bloc. Pour m'avoir permis de réaliser qu'il fallait vraiment que je travaille mon revers à une main.

**Réanimation Digestive :** Pour cette équipe que je suis ravi de retrouver. Pour vos connaissances que vous avez plaisir à partager.

**Réanimation Saint André :** Pour m'avoir permis de progresser dans leurs champs d'expertise bien particuliers. Pour leur organisation et leur gestion de la période covid. Pour m'avoir soutenu pendant le sprint final de cette thèse.

**Nicolas B,** nous avons certainement formé le binôme d'anatomie le plus efficace de tous les temps, tu refaisais mes dessins je recopiais tes notes... Merci pour ces allers-retours pour du beurre à DK à la recherche de l'ultime irish coffee, et au fait on t'attend toujours en Aquitaine !

**A Antoine L,** co-fondateur de la Ligue de l'Antre, qui pourrait être homme au foyer à Monaco s'il avait consenti à m'écouter. Merci pour ta bonne humeur, ton aptitude à citer les meilleurs auteurs et ces discussions improbables que nous avons eues (#Arte). Je ne pense pas que nous résoudrons un jour le mystère du miel mais au moins tu sais quoi dire à Hugues de ma part.

**A Antoine B,** qui manie aussi bien la fourchette qu'un humour bien à lui. Personne n'est parfait cependant et il faut bien reconnaître qu'en Italie tu suis plus scrupuleusement les règles de l'élégance que le code de la route, te connaissant cela ne me surprend pas, tu n'as jamais été attiré par la solution de facilité. Rendez-vous à Copenhague !

**A Nicolas P**, avec qui j'ai pu constater qu'on peut vivre de magret et d'eau fraîche. Qui ne passe pas un mois sans nous surprendre et se trouve toujours où on ne l'attend pas, il est bien loin Pagescu... Je te souhaite le meilleur, continue à nous faire du grand Mendès. Quo non ascendet ;)

**A Kevin**, mon co-interne pendant deux ans qui n'a jamais pu se faire au climat aquitain. Merci de ta bonne humeur constante, merci pour tous ces trajets en Kangoo ! A bientôt pour une session de pêche sous-marine où tu me raconteras tes sessions de para-ski. Je vous souhaite le meilleur à Margaux et à toi pour la grande aventure où vous vous engagez, je suis sûr que tu seras le plus extrême des papas poule.

**A Anissa**, jeune maman et futur collègue. **A Emeline** qui avec son emploi du temps de ministre n'a fait que des passages de comète dans mon internat mais toujours très appréciés. **A Stefano**, pour sa verve et ses tirades qui vont me manquer, pour vouloir toujours aller de l'avant. **A Guillaume** pour son humour décapant et ses qualités médicales. **A Florian** pour ses aventures improbables et son calme inébranlable. **A Laura** que j'ai trop peu croisée. **A Jonathan** qui a aussi décidé d'aller à Venise au bon moment. **A Thibaud, Emilie, Gregoire**.

**Aux co-internes** : **A Joffrey** pour sa culture et les minutes Lemeux, **A Romain B** qui semble avoir enterré Noupri et que je croise tellement souvent en garde que ça va en devenir suspect, **A Audrey D** pour Giorgio et pour avoir su prendre sur elle malgré une thèse difficile (je t'admire a posteriori), **A Nicolas B** que je retrouve avec plaisir à Magellan. **A Hendrik, Jean et Claire** collègues de nuits blanches à la mat', **A Elsa et Adelaïde** avec qui j'ai affronté les petits monstres. **Aux clan des Suricates**, certainement mon semestre le plus intelligent, à ces images qui resteront gravées sur ma rétine et à ces grands moments d'humanité. **A Xavier**, pour son calme en toutes circonstances et pour avoir impressionné Cavallo. **Aux spécialistes du PRH**, **A David** dont le sommeil était aussi léger que son appétit frugal, **A Elsa** focalisée sur la beauté intérieure et non les biceps et qui laissait parfois son lobe frontal à la maison je suis content que tu reviennes, **A Marion** pour nos visions sociétales quelques peu différentes et les débats qui s'ensuivirent, pour rester patiente au milieu de trolls, bon courage à Lyon. **A Marcel**, qui confirme après des débuts tonitruants mais qui refuse toujours de dire où il achète ses supers tee-shirts. **A Chan**, pour ses Channismes inimitables et pour avoir su aller à contre-courant de la propagande périnatale. **A Johanna** pour ses week-ends de chirurgien en décapotable rouge sur le bassin d'Arcachon. **Aux parents adoptifs de Frenchy**, **A Thylbus** qui pèse « dans le game bordelais » – pour citer les meilleurs auteurs- et aux trop nombreux croissants tombés dans la lutte contre le virus. **A Rocky** pour son sourire malicieux, pour sa patience même face aux croquettes et blanquettes. **Au Mountazer**, pour l'ensemble de son œuvre, pour l'invention de la SqueezieTherapy, pour avoir poussé le dévouement jusqu'à aider l'équipe à chercher du matériel dans la réserve en nuit profonde, pour sa thèse –la roue tourne ;) . **A Gomar**, pour ses transhumances interrompues, pour n'avoir pas remplacé le cadre et pour avoir douté à voix haute d'avoir deux fois 5 doigts. **Au chef des internes**, dit La Praline, pour son évaluation de stage anticipée, pour ses poules – celles à plumes comme celles à 16-, pour n'être pas devin et autres punchlines et pour ses sorties à la catapulte.

**A la team brebis. Forza pecora !**

**A Martine Roux, Philippe Badia et Julien Gaubert** pour associer à leurs compétences médicales certaines une humilité et des qualités humaines peu communes.

**A mes parents, A Clémence**, vous êtes ce que j'ai de plus cher.

**A ma famille.**

**A mes collocs.** A BigD, poète devant l'éternel et fondateur du Shark, à qui je rappelle ici qu'on n'a toujours pas fini Braveheart, force et honneur, et à Miss Brockers que j'ai été ravi de rencontrer et que je remercie d'avoir fait l'effort d'installer le décodeur à younès. A MissD pour ces fameux week-ends à la Deneuch et pour avoir DSM-IVisé tout le paf français. A GoMar, avec qui on réussira bien à faire cette recette pompette. A France, pour ces fous rires et pour m'avoir permis d'aiguiser mon sens clinique avec les signes de la butte et le VdW nasal, qui me servent quasi-quotidiennement.

**Aux amis d'enfance**, Isma, Mehdi et Nassim. Les liens sont tenus mais on ne s'est pas perdus de vus ! A bientôt !



## TABLE DES MATIERES

I-ABREVIATIONS .....	9
II-INTRODUCTION .....	10
1 Le choc septique en réanimation .....	10
2 Analyse de l'article "Early hypertension after vasopressor weaning during septic shock" .....	11
1. Schéma de l'étude .....	11
2. Résultats .....	11
3. Questions soulevées .....	12
3 De la vasoplégie à l'hypertension aigüe : un effet rebond ?.....	13
1. Hémodynamique du choc septique .....	13
2. La vasoplégie septique .....	13
3. SRAA dans le choc septique.....	14
4 Néphropathie septique et SRAA.....	15
1. Hypothèse classique .....	15
2. IRA et SRAA dans les modèles expérimentaux .....	17
3. Données cliniques .....	18
5 Les HTA post-choc septique .....	20
6 Pathogénicité de l'hypertension artérielle systémique .....	21
1. En chronique.....	21
2. En aigu .....	22
3. Au décours du choc septique .....	23
7 Antihypertenseurs en réanimation .....	24
8 Objectifs du travail de thèse et constitution de la cohorte bordelaise .....	25
III-Article original .....	26



Abbreviations .....	27
Abstract.....	28
Background: .....	28
Patients and method: .....	28
Results:.....	28
Conclusion:.....	28
Introduction.....	29
<i>Methods</i> .....	30
<i>Patients and Setting</i> .....	30
<i>Definitions</i> .....	30
<i>Outcome measures</i> .....	31
<i>Data collection</i> .....	32
<i>Statistical analysis</i> .....	32
Results.....	33
<i>Patient Characteristics</i> .....	33
<i>Hypertension Characteristics</i> .....	33
<i>Outcomes</i> .....	34
<i>Blood pressure control according to type of treatment and adverse events</i> .....	34
<i>Factors associated with uncontrolled blood pressure</i> .....	35
Discussion.....	35
Conclusion .....	39
Figures and table .....	40
IV-Discussion.....	48
V-Conclusion .....	53
VI-Références bibliographiques.....	54
VII-Annexes.....	62
VIII-Serment d’Hippocrate.....	63



## **I-ABREVIATIONS**

**SSC** : Surviving Sepsis Campaign

**HTA** : Hypertension artérielle

**SCA** : Syndrome coronarien aigu

**AVC** : Accident vasculaire cérébral

**AOMI** : Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

**PAS** : Pression artérielle systolique

**OAP** : Œdème aigu pulmonaire

**IRA** : insuffisance rénale aigue

**IRC** : insuffisance rénale chronique

**DFG** : débit de filtration glomérulaire

**EER** : Epuration extra-rénale

**SRAA** : Système rénine-angiotensine-aldostérone

**AT I/II** : Angiotensine I ou II

**KDIGO** : Kidney Disease Improving Global Outcome

**SOFA** : Sepsis-related Organ Failure Assessment score

**AKIN** : Acute Kidney Injury Network

**IEC** : Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine

**ARAII** : Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine

## II-INTRODUCTION

### 1 Le choc septique en réanimation

La part du choc septique dans les admissions en réanimation est en augmentation constante. Elle est passée en France de 8,2% à 15,4% entre 1993 et 2010 d'après une base de donnée regroupant plus de 60000 chocs septiques (1). Cette base qui est la source française la plus exhaustive a été analysée avant la publication de la nouvelle définition du choc septique selon la Surviving Sepsis Campaign (SSC) (2) mais cette tendance est retrouvée dans des études internationales appliquant cette définition (3,4). La population concernée évolue aussi, devenant entre 1993 et 2010 plus comorbide (67% contre 42%) et plus immunodéprimée (32,2% contre 21,9%) (1). La sévérité du tableau semble évoluer dans le même sens avec des IGS II moyens à l'admission passant de 57 pour la période 1993-2000 à 68 pour la période 2009-2011 (1).

Malgré cela, la mortalité du choc septique en réanimation est en diminution constante passant toujours selon le même registre de 60,1% en 1993 à 39,5% en 2010 (1). Plusieurs facteurs ont contribué à cette amélioration, on peut citer à titre d'exemple la dynamique de la « Golden Hour » initiée par les travaux de Rivers (5) ou la diffusion et l'appropriation par les équipes des publications de la Sepsis Surviving Campaign (6).

Ces progrès certains ne font pas oublier que la mortalité du choc septique en réanimation reste élevée et que la morbidité l'est tout autant, tant sur le plan psychologique avec par exemple dans la cohorte BRAIN-ICU 33% de dépressions et 7% de syndromes de stress post-traumatique à 12 mois de la sortie (7) que sur celui de l'autonomie avec une altération des activités de la vie courante (ADL; activities of daily living) et des activités instrumentales de la vie courante (IADL; instrumental activities of daily living) chez 26% et 23% des patients à 1 an (7). Les séquelles organiques ne sont pas en reste avec par exemple dans une étude monocentrique récente (8) 30% d'altération de la fonction rénale à 1 an chez des patients ayant présenté une insuffisance rénale aigüe résolutive à la phase aigüe du choc septique.

Les efforts de recherche se sont ainsi dirigés aussi bien vers la phase aigüe du choc que vers le post-choc immédiat et la réhabilitation précoce qui participent également à une réduction des séquelles de la réanimation. C'est dans ce contexte que Gaci et al publient en 2018 une étude observationnelle sur la survenue d'une hypertension artérielle (HTA) dans les 24 heures suivant le sevrage du support vasopresseur (9).

## 2 Analyse de l'article "Early hypertension after vasopressor weaning during septic shock"

### 1. Schéma de l'étude

Cette étude rétrospective menée dans un service de réanimation médicale du CHU de Nancy a inclus les patients admis pour choc septique entre 2013 et 2014. Trente patients ont été exclus essentiellement pour données manquantes, limitation des thérapeutiques actives mise en place à l'admission et choc septique antérieur à la période d'inclusion. L'évènement étudié était la survenue ou non d'une HTA au cours des 24h suivant le sevrage en amines vasopressives. Seuls les patients ayant effectivement reçu un traitement antihypertenseur étaient considérés hypertendus. Sa fréquence au sein de la cohorte constituée, les caractéristiques et le devenir des patients selon qu'ils aient présenté ou non un épisode hypertensif étaient les questions principales posées par cette étude descriptive. Ses résultats ont été surprenants à plus d'un titre.

### 2. Résultats

L'HTA à la résolution d'un choc septique n'avait jusqu'à cette étude jamais fait l'objet d'une publication et pourtant le phénomène semble fréquent : 22% des patients inclus survivant lors du sevrage des amines vasopressives ont reçu un traitement antihypertenseur dans les 24 heures suivant le sevrage, avec un délai médian d'introduction de 9h après le sevrage. Les indications de traitement étaient une pression artérielle systolique (PAS) > 150 mmHg durant plus de deux heures ou une détresse respiratoire aiguë attribuée à un œdème aigu pulmonaire (OAP).

Les groupes étaient comparables notamment en ce qui concerne la défaillance hémodynamique à la phase aiguë du choc (durées, posologies moyennes et maximales du support vasopresseur, cortisolémie à l'admission), l'expansion volémique (solutés, quantité, prise de poids et remplissage dans les 12h précédant le sevrage, variations de la protidémie) et les scores de gravité (IGS II/SOFA). Les différences principales relevées en analyse multivariée étaient une cardiopathie ischémique et la nécessité d'un support par ventilation mécanique au cours du séjour, plus fréquents au sein du groupe HTA. Les deux groupes comportaient le même nombre d'hypertendus chroniques traités. Les créatininémies étaient significativement plus élevées dans le groupe HTA avec un recours semblant plus fréquent à l'épuration extra-rénale (EER) (25,6% contre 15,3%,  $P=0,06$ ), le sevrage de l'EER a été significativement plus long dans le groupe HTA et l'EER a dû être poursuivie chez un plus grand nombre de patients HTA après la sortie de réanimation (13,9% contre 2,9%,  $p<0,001$ ). Le traitement antihypertenseur instauré était maintenu chez 76,7% des patients du groupe HTA à leur sortie du service.

Le devenir des patients semblait aussi différent au sein des deux groupes : si le séjour en réanimation était significativement plus long dans le groupe HTA (8 jours contre 4 jours,  $P=0,002$ ) la

survie à J30 était meilleure (OR=0,03, P=0,03) et cet effet perdurait dans le temps avec un temps de survie moyen de 860 jours (+/- 50,56) dans le groupe HTA contre 680,1 (+/- 33) dans l'autre.

Ainsi, le constat paradoxal de cette étude est le suivant : au sein de cette cohorte de chocs septiques les patients nécessitant un traitement antihypertenseur dans les 24h suivant le sevrage du support vasopresseur (dont près de 43% pour OAP) bien qu'ayant plus souvent nécessité la mise sous ventilation mécanique à la phase aiguë et ayant un moins bon devenir rénal en post-choc immédiat (récupération plus longue) présentaient une meilleure survie à J30 et J90.

### 3. Questions soulevées

Cette étude bien qu'ayant quelques limitations, les principales étant son caractère rétrospectif et la définition de l'HTA basée uniquement sur l'emploi de médicaments anti-hypertenseurs conduisant à une sous-estimation probable de l'incidence des accès hypertensifs, soulève deux questions intéressantes qui sont la signification de cette HTA et sa physiopathologie dans ce contexte. Elle reste un phénomène pathologique, en témoignent les OAP, et si elle est associée à un meilleur pronostic c'est probablement en étant associée à d'autres mécanismes à l'origine de cette meilleure survie. Dans leur discussion les auteurs explorent plusieurs pistes physiopathologiques. Une hypervolémie par remplissage excessif ou contemporaine d'un retour en intravasculaire de l'œdème interstitiel à la résolution du choc semble écartée par la similarité des prises de poids, des variations de la protidémie et des bilans entrée-sortie. Les sevrages en amines vasopressives étaient comparables et un sevrage plus tardif, c'est-à-dire à une phase plus avancée de la récupération de la vasoplégie septique semble aussi exclu. Enfin, un changement du régime de pression intrathoracique secondaire au sevrage de la ventilation mécanique n'a eu lieu que chez 2 patients du groupe HTA dans les 24h entourant le sevrage.

Ces hypothèses n'apportant ainsi pas pleine satisfaction les auteurs avancent deux autres propositions : une origine rénale, avec pour arguments principaux le rôle pivot du rein dans de nombreuses formes d'hypertension et la plus grande fréquence au sein du groupe HTA d'insuffisances rénales chroniques et d'insuffisances rénales aiguës nécessitant la mise sous EER, ou celui d'une poussée d'HTA témoignant d'une récupération complète de la vasoréactivité et d'un retour rapide à l'état basal. Ce sont ces hypothèses, en plus de l'étonnante prévalence de cette HTA précoce, qui ont retenu notre attention et motivé nos travaux. Ceux-ci seront sous-tendus par la proposition suivante : il y aurait bien une association entre HTA précoce en post-choc et meilleur pronostic mais sans causalité. Simple reflet d'une « récupération » plus rapide du système cardio-vasculaire elle pourrait garder son caractère néfaste, fût-elle transitoire.

Après avoir abordé les physiopathologies respectives de la défaillance hémodynamique à la phase aiguë du choc septique, de la régulation de la tension artérielle systémique et de l'atteinte rénale septique avec la fragilité rénale qui en découle nous détaillerons les effets délétères de l'hypertension

artérielle que ce soit en aigu ou en chronique nous reviendrons sur les médicaments antihypertenseurs à la disposition du réanimateur et présenterons le travail faisant l'objet de ce manuscrit.

### **3 De la vasoplégie à l'hypertension aigüe : un effet rebond ?**

#### **1. Hémodynamique du choc septique**

La défaillance macrocirculatoire est indissociable du choc septique : c'est elle qui associée à l'hyperlactatémie sépare les sepsis des chocs septiques (2). Elle est multifactorielle associant hypovolémie, défaillance myocardique et vasoplégie.

La dysfonction myocardique est un phénomène prouvé (10) qui semble fréquent à la phase aigüe du choc septique. Son incidence précise reste difficile à évaluer, les définitions utilisées étant très hétérogènes (marqueurs échographiques, thermodilution, prise en compte de la dysfonction diastolique...). Son importance en clinique est cependant probablement moindre que sa fréquence ne le laisse présager et ne justifie pas un traitement spécifique systématique (11,12), celle-ci reste souvent modérée et les thérapeutiques de première lignes suffisent généralement : traitement de l'infection causale et restauration d'une pression de perfusion satisfaisante (expansion volémique et noradrénaline), la noradrénaline ayant en plus un effet inotrope modéré (11,13,14).

Plusieurs mécanismes concourent à l'hypovolémie, les principaux étant une fuite du compartiment vasculaire vers l'interstitium secondaire à l'hyperperméabilité vasculaire induite par le sepsis (15) et une hypovolémie relative induite par la vasoplégie. Aussi la définition de la SSC ne laisse que peu de place au doute : on ne peut évoquer un choc septique qu'après correction de l'hypovolémie (temporaire au vu de la fuite capillaire) et, les rares défaillances myocardiques majeures mises à part, c'est donc la vasoplégie qui est le mécanisme central de l'hypotension observée. Une précision semble nécessaire avant de détailler plus avant les mécanismes de cette vasoplégie : son rôle dans la symptomatologie observée et la morbi-mortalité du choc septique sont incontestables mais celui-ci reste une entité bien plus vaste impliquant entre autres une perturbation du métabolisme cellulaire, une dysfonction de la microcirculation, de la coagulation et du système immunitaire. Le traitement étiologique et la normalisation des paramètres macrocirculatoires ne garantissent malheureusement pas une issue favorable.

#### **2. La vasoplégie septique**

Deux mécanismes conduisent à la vasoplégie septique : l'effet direct de certains médiateurs de l'inflammation et une désensibilisation vasculaire aux vasoconstricteurs endogènes. La reconnaissance par le système immunitaire d'un agent infectieux bactérien entraîne entre autres la sécrétion de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et facteurs de transcription. L'un de ces facteurs, NFκB, favorise l'expression vasculaire de la NO-synthase inductible qui va augmenter la concentration

cellulaire de monoxyde d'azote entraînant l'activation de la guanylate cyclase soluble (GMPc) qui permettra via l'effet de la GMPc une baisse de la calcémie cytosolique et une relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires (16). La voie de la NO synthase est la principale et la plus décrite des voies responsables de la vasoplégie inflammatoire mais d'autres existent, comme celle induite par COX-2 (17) ou l'effet direct d'une activation excessive des canaux potassiques ATP-dépendants des cellules musculaires lisses vasculaires (18). C'est cependant le second mécanisme qui retiendra plus notre attention par son interaction directe avec un des principaux systèmes de régulation de la tension artérielle, le système rénine-angiotensine aldostérone.

Les principaux systèmes impliqués dans la régulation de la tension artérielle sont le système nerveux autonome qui exerce un contrôle direct sur le tonus vasculaire ainsi que sur le débit cardiaque avec ses effets sur la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique, le système hypothalamo-hypophysaire sécrétant l'hormone anti-diurétique associant un effet vasoconstricteur direct et un effet sur la balance hydrique avec une augmentation de la recapture d'eau au niveau du tube collecteur et enfin le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Le premier agent de ce système est la rénine produite et sécrétée par des cellules de l'appareil juxta-glomérulaire en réponse à une activation du système sympathique (via des récepteurs  $\beta_1$ ), une hypotension signalée par les barorécepteurs de l'artériole efférente glomérulaire ou via le rétrocontrôle tubulo-glomérulaire régulé par les concentrations en sodium et chlore au sein de la branche large ascendante de l'anse de Henlé mesurées par les osmorécepteurs de la macula densa. La rénine produit de l'angiotensine I à partir d'un précurseur produit par le foie, l'angiotensinogène. L'angiotensine I (AT-I) est elle-même transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion de l'angiotensine. L'angiotensine II (AT-II) est le pivot du SRAA et ses actions sont multiples (19) : vasculaire (vasoconstriction systémique), rénaux (effet vasoconstricteur artériolaire glomérulaire prédominant sur l'efférente aidant au maintien de la pression de filtration, stimulation de l'échangeur  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  du tubule proximal), endocrine (stimule la libération d'aldostérone, de vasopressine et de noradrénaline (20)) et pro-inflammatoire (activation des oxydases vasculaires (21) et favorise la libération de cytokines pro-inflammatoires (22)) et enfin favorise l'adhésion leucocytaire à l'endothélium via l'expression de protéines d'adhésion (23,24). Le dernier intervenant est l'aldostérone dont l'effet principal est de favoriser la réabsorption sodée au niveau du tube rénal distal, l'angiotensine II est avec l'ACTH et l'élévation de la kaliémie plasmatique le principal régulateur de sa sécrétion.

### **3. SRAA dans le choc septique**

Tous ces systèmes sont perturbés par le choc septique. L'activation importante du système sympathique a été abondamment décrite (25) mais est associée à une régulation négative de l'expression des récepteurs cibles (26,27). La voie de la vasopressine est aussi perturbée avec une baisse des taux plasmatiques de vasopressine (28) et une régulation négative de ses récepteurs (29). Le



fonctionnement du SRAA est également altéré, à tous les niveaux. Il existe à la phase aiguë du choc septique un hyperréninisme (30–33) qui semble persister après la résolution du choc, il était en effet constamment retrouvé à J1 de l'admission par Doerschung et al (32) et J7 de l'admission par Chung et al (33). Les taux d'AT-I sont également élevés (32,34). L'élévation des taux de rénine et d'AT-I circulants est une réponse adaptée et attendue de l'organisme à la phase aiguë du choc mais est en soi dénuée d'effet direct, les effecteurs du système étant l'angiotensine II et l'aldostérone. Or, le choc septique semble pouvoir perturber la conversion d'AT-I en AT-II avec dans une population de patients en choc septique réfractaire un ratio AT-I/AT-II à 1.63 contre 0.4 chez les sujets sains (34,35). De plus l'effet de l'AT-II est médié par deux récepteurs qui subissent une régulation négative au cours du sepsis (22,29,36,37) et une inhibition de leur voie de transduction intra-cellulaire rendant leur activation moins efficace (38). Concernant l'aldostérone les données sont moins homogènes les auteurs retrouvant des taux d'aldostérone anormalement normaux ou élevé de manière adaptée à l'activité rénine plasmatique (33) ou de manière moindre que le réninisme ne le voudrait (30,31), le caractère adapté étant évalué par le rapport aldostérone/activité rénine plasmatique.

Ainsi, le choc septique s'accompagne de perturbations profondes des systèmes participants à la régulation de la tension artérielle qui persistent à distance de la phase aiguë du choc. L'hyperréninisme, la récupération des capacités de clivage de l'angiotensine I et la probable régulation positive de l'expression des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques, à la vasopressine et à l'angiotensine II faisant suite à l'inhibition de leur expression à la phase aiguë créent un environnement favorable à un épisode hypertensif. L'HTA précoce observée par Gaci et al (9) est dans cette optique adaptée mais ne pourrait être observée que chez des patients ayant récupéré leurs capacités vasomotrices, de transduction des signaux hormonaux etc... L'hypertension artérielle précoce pourrait ainsi être observée que chez les patients ayant rapidement retrouvé une certaine homéostasie, rendant intelligible son association avec un meilleur pronostic telle que décrite par Gaci.

## **4 Néphropathie septique et SRAA**

### **1. Hypothèse classique**

Une autre observation faite par Gaci était celle d'une défaillance rénale semblant plus sévère chez les patients qui présentaient une HTA précoce avec des clairances de créatinine plus faibles à l'inclusion (MDRD moyen à 29 contre 44) avec un recours à l'épuration extra-rénale plus fréquent (25,6% contre 15,3%) et plus long (durée moyenne de 15 jours contre 3). Le groupe des hypertendus précoce présentait cependant une proportion plus importante d'insuffisants rénaux chroniques (16,3% contre 8,7%), significative sur le plan statistique. Le rein, pivot du SRAA, joue un rôle central dans la régulation de la tension artérielle et on peut donc légitimement suspecter une participation rénale à

cette HTA. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) est fréquente à la phase aiguë du choc septique indépendamment d'un quelconque tropisme rénal du pathogène, son incidence est de 51% chez les patients en choc septique de la cohorte européenne SOAP regroupant les patients admis dans 198 services de réanimation sur une période de 15 jours (39), et des travaux récents permettent de penser que les séquelles de l'agression aiguë pourrait perturber durablement les mécanismes de régulation de la tension artérielle.

L'hypoperfusion rénale à la phase aiguë du choc a longtemps été considérée comme le mécanisme principal de cette IRA. Initialement fonctionnelle elle pouvait se compliquer d'une nécrose tubulaire aiguë si l'hypoperfusion persistait. Le tableau est probablement plus complexe. La perfusion rénale est difficile à évaluer à la phase aiguë. Brenner et al (40) en mesurant le débit sanguin rénal chez 7 patients à la phase aiguë d'un choc septique par thermodilution réalisée à partir d'un cathéter placé dans une des veines rénales retrouvaient une forte hétérogénéité avec des débits allant de 0.1 L/min à 1,8L/min (pour un débit normal moyen à 0,7 à 1L/min), de manière intéressante on ne retrouvait pas de corrélation entre les paramètres macrocirculatoires (débit cardiaque, résistances vasculaires ou pression artérielle) et le débit sanguin rénal, pas plus qu'entre ce même débit et la clairance de la créatinine déterminée par la clairance de l'inuline. Ce modèle invasif n'a pas été reproduit depuis mais deux autres études méritent d'être citées : celle de Prowles et al (41) qui en utilisant une technique IRM de quantification des flux en contraste de phase retrouvait des débits sanguins rénaux globalement abaissés et à l'instar de Brenner ne retrouvait pas de corrélation entre le débit sanguin et la clairance de créatinine flash mesurée sur les urines produites au cours des 4 heures suivant l'examen, et celle de Harrois et al (42) basée sur l'évaluation par échographie de contraste de la perfusion corticale rénale à la phase aiguë d'un choc septique qui retrouvait des perfusion très variables allant de l'hypoperfusion franche à l'hyperémie sans corrélation retrouvée avec le débit cardiaque, la pression artérielle ou la posologie de vasopresseurs. L'échographie de contraste évalue le versant microcirculatoire de la perfusion rénale (43) et l'étude de Harrois et al retrouvait une tendance à l'hypoperfusion corticale chez les patients développant une IRA, indépendamment donc des paramètres macrocirculatoires. Dans une méta-analyse compilant les analyses histologiques rénales pratiquées sur 1004 animaux inclus dans des modèles d'IRA septique Kosaka et al (44) ne retrouvaient des lésions de nécrose tubulaire aiguë que chez 32,4% des animaux et uniquement chez ceux issus des modèles impliquant un bas débit cardiaque et rénal. Plus récemment Aslan et al (45) ont analysés des prélèvements issus de biopsies rénales pratiquées dans les 30 min suivant le décès de 27 patients en choc septique dont 12 avaient bénéficié d'épuration extra-rénale et ont retrouvé des lésions diverses et variables d'un patient à l'autre (apoptose tubulo-interstitielle, dépôts de fibrine capillaires périrubulaires, infiltrat de neutrophiles et macrophages...) sans que semble se dégager un mécanisme lésionnel unique. Ainsi la physiopathologie de l'IRA du choc septique est un phénomène très complexe.

## 2. IRA et SRAA dans les modèles expérimentaux

Concernant le SRAA, bien que l'on ne dispose pas de données spécifiques à l'IRA du choc septique des modèles expérimentaux tendraient à prouver son implication dans d'autres formes d'IRA et dans l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique au décours de l'épisode aigu.

Cheng et al (46) ont mis au point un modèle murin permettant d'étudier la récupération rénale après ischémie-reperfusion. Trois groupes étaient étudiés : un groupe contrôle, un groupe chez qui était réalisée une néphrectomie droite et un groupe chez qui était réalisée une néphrectomie droite suivie deux semaines plus tard de 28 minutes d'ischémie du rein gauche. Le suivi des animaux à 4 mois de l'ischémie rénale retrouvait des chiffres d'urée et de créatinine plasmatique comparables dans les 3 groupes, avec cependant des tensions artérielles statistiquement plus élevées dans le groupe ischémié et une protéinurie débutante. Ces tendances se confirmeront à 5 mois avec dans le groupe ayant subi l'ischémie une franche élévation des urée/créatinines plasmatiques et tensions artérielles, une majoration de la protéinurie et une mortalité de 30% (nulle dans les autres groupes). Des biopsies pratiquées à 1 mois de l'ischémie ont révélé une franche surexpression dans le groupe ischémié des gènes codant pour la rénine, l'enzyme de conversion de l'angiotensine, et le récepteur de type I à l'angiotensine traduisant l'activation du SRAA ainsi que de gènes pro-inflammatoires et pro-fibrotiques traduisant la persistance de processus pathologiques à distance de l'agression. Pour étudier plus avant le rôle de celui-ci les auteurs ont débuté à 1 mois de l'évènement ischémique chez des souris des groupes néphrectomie et néphrectomie-ischémie un traitement par losartan ou hydralazine ou placebo. Les deux anti-hypertenseurs ont permis un contrôle tensionnel satisfaisant chez les souris du groupe ischémie, cependant seul le losartan a permis une baisse de la mortalité, un contrôle de la protéinurie et empêché l'élévation de l'urée et de la créatinine plasmatique. Cette étude a de nombreuses limites ; le modèle est animal, l'IRA non septique et le schéma de l'étude n'exclut pas l'hypothèse que le bénéfice du losartan soit seulement dû au contrôle de la protéinurie, indépendamment de son effet sur le SRAA. Elle a toutefois le mérite de retrouver une activation persistante et pathologique du SRAA à distance de l'IRA associée à une élévation de la pression artérielle et à la présence de médiateurs inflammatoires et pro-fibrotiques sur fond d'évolution à bas bruit vers une insuffisance rénale chronique. Dans une autre étude Rodriguez-Romo et al (47) étudiaient l'effet d'une agression rénale ischémique (45 min d'ischémie bilatérale) chez des rats traités ou non par losartan. Il est intéressant de constater que le losartan n'avait aucun effet protecteur à la phase aiguë, les groupes étant comparables en termes de réduction de la clairance de la créatinine, marqueurs de stress oxydatif et en termes d'ampleur des lésions observées sur des biopsies réalisées à 24h de l'ischémie. Le devenir des groupes sera en revanche différent à 9 mois avec chez les rats non traités l'apparition progressive d'une protéinurie, une élévation significative de la créatinine plasmatique et une expression moindre de marqueurs inflammatoires et pro-fibrotiques dans le groupe losartan. Barrera-Chimal et al (48) retrouvait, toujours sur un modèle ischémique, un effet protecteur similaire de la spironolactone. Dans un autre modèle murin destiné à étudier l'insuffisance rénale aiguë à la cisplatine Zhang et al (49)

retrouvaient que l'inactivation des récepteurs rénaux à l'AT atténuait la toxicité rénale et l'inflammation systémique associée à l'administration de cisplatine. Ainsi le SRAA semble dans ces modèles jouer un rôle à la phase aiguë de l'IRA et dans la progression des lésions rénales à distance de l'épisode. On remarque une fréquente tendance à l'HTA chez les animaux des groupes interventionnels. Dans trois études (50–52) également basées sur des modèles animaux cette HTA était en partie due à une perte des capacités adaptatives aux charges sodées par altération de la natriurèse de pression et une activation rénale du SRAA, inadaptée.

### 3. Données cliniques

L'extrapolation est limitée par le caractère strictement animal de ces modèles et par leurs mécanismes non septique (ischémique ou toxique) mais plusieurs résultats semblent retrouvés en clinique.

#### *Progression vers l'insuffisance rénale chronique*

Le premier est la progression de l'atteinte rénale à distance de l'IRA. Horne et al (53) ont mené une étude prospective étudiant le devenir rénal à 3 ans d'une insuffisance rénale aiguë de 300 patients ayant présentés une IRA lors d'une hospitalisation en secteur, chaque patient étant apparié à un patient d'âge et de fonction rénale basale similaires ayant consulté aux urgences. Les IRA étaient généralement modérées (70% de stade I AKIN) et les étiologies fréquemment multifactorielles avec cependant 13% d'IRA septiques pures et 7% associées à une néphropathie sous-jacente. Avoir présenté un épisode d'IRA était associé à un sur-risque d'évolution vers une maladie rénale chronique à 3 ans, ce résultat était retrouvé en ne prenant en compte que les IRA de stade I avec une évolution vers l'IRC à 3 ans chez 24,1% de ces patients contre 7,4% dans le groupe contrôle. L'évolution vers l'IRC était définie dans cette étude comme une baisse de 25% du DFG (débit de filtration glomérulaire) estimé associée à un changement de stade de la maladie rénale chronique. Des résultats similaires seront retrouvés dans une cohorte de 1583 patients à 5 ans de l'IRA (54), les auteurs notant en plus un effet pronostique de la microalbuminurie à 3 mois de l'IRA. Chua et al (8) ont quant à eux constitué une cohorte monocentrique prospective de 207 patient de réanimation ayant présenté une IRA à la phase aiguë d'un état septique (apparue dans les 24h suivant l'admission en réanimation) et étudié entre autres le devenir rénal à 1 an. Une dégradation de la fonction rénale à 1 an était observée malgré une récupération apparente chez 20% des patients étant sortis du stade AKIN 1 dans les 5 jours suivant l'inclusion et chez 30% de ceux étant sortis du stade AKIN 1 à la sortie de l'hôpital. Cette étude est particulièrement intéressante de par son recrutement (IRA septique en réanimation) et par l'association qu'elle retrouve entre une IRA même fugace et l'entrée dans l'insuffisance rénale chronique. Cette étude présente un certain nombre de limitations : le suivi est court, certaines données ont été examinées en rétrospectif, l'emploi des critères AKIN en 2018 est discutable et un groupe contrôle sepsis non IRA apparié sur certains facteurs de progression de la maladie rénale chronique

(protéinurie, diabète compliqué...) aurait été intéressant. Dans une étude menée par Rubin et al (55) sur une cohorte de 232 patients non insuffisants rénaux chroniques ayant présenté une IRA KDIGO I ou II au cours d'un séjour en réanimation, des résultats similaires sont retrouvés par les auteurs avec 22% des patients étant entrés dans la maladie rénale chronique à 3 ans. Si l'IRA n'y est pas de mécanisme exclusivement septique le critère de jugement principal évaluant le devenir rénal est plus robuste (insuffisance rénale chronique stade 3 ou supérieur) et évalué de manière exclusivement prospective avec plus de recul (3ans).

#### *HTA au décours de l'agression rénale*

L'association entre un épisode d'IRA et le développement d'une HTA est également retrouvé. Hsu et al (56) ont analysé une cohorte monocentrique de 43611 patients non hypertendus hospitalisés en comparant le devenir tensionnel à 2 an des 2451 patients ayant présenté une IRA aux autres. Le taux d'insuffisants rénaux chroniques de la cohorte était inférieur à 1%, et les IRA était souvent modérées (71% de stade KDIGO I contre 13.7% de stade III). Les patients du groupe IRA avaient un sur-risque de 22% d'avoir au moins une mesure de TA >140/90 au cours du suivi. Cet effet était observé dès le 6ème mois et persistait tout au long du suivi. Dans une étude de cohorte réalisée dans deux réanimations non cardiaques pédiatriques Hessey et al (57) retrouvaient aussi un sur-risque d'HTA à 5 ans chez les patients ayant présenté un épisode d'IRA au cours du séjour (OR :2,19). Les auteurs avaient exclu de la cohorte les hypertendus avant le séjour et les patients hospitalisés pour glomérulonéphrite et syndrome hémolytique et urémique.

#### *Rôle controversé des bloqueurs du SRAA*

Si une activation pathologique du SRAA participe à la progression des lésions rénales à distance de l'IRA un effet positif des IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine) et ARAI (sartan) sur le devenir rénal est attendu. La littérature est cependant hétérogène à ce sujet. Gayat et al (58) ont constitué une cohorte de 2087 admissions consécutives dans 21 réanimations et se sont intéressés au devenir rénal et à la survie à 1 an des 1551 survivants pour lesquels on disposait de données sur l'exposition aux bloqueurs du SRAA. 40% des patients de ce groupe ont présenté une IRA au cours du séjour en réanimation, dont 54% de stade KDIGO III. 30% des IRA de cette cohorte se faisaient en contexte septique. Dans le groupe IRA la mortalité à 1 an des patients pour lesquels un IEC ou un sartan étaient présents sur l'ordonnance de sortie était moindre (31% contre 18%, P=0,01), il s'agissait pour 32% d'entre eux d'un traitement débuté lors du séjour. Ces résultats n'ont cependant pas été retrouvés par Scarton et al (59) qui ont réalisé une analyse post hoc sur la cohorte de l'étude AKIKI en ne conservant que les 348 survivants ayant présenté une IRA KDIGO III, 12.5% de ces patients avaient un IEC ou sartan sur l'ordonnance de sortie de réanimation. Les analyses ne retrouvaient pas de différence significative concernant la mortalité toute cause à 2 ans. Cette analyse a cependant pu manquer de puissance, la cohorte étant plus petite et les auteurs n'ayant à leur

disposition que la présence d'IEC/ARAII sur l'ordonnance de sortie de réanimation alors que Gayat et al se basaient sur l'ordonnance de sortie de l'hôpital.

Malgré des signaux encourageants et un rationnel physiopathologique le bénéfice des IEC/ARAII au décours d'une IRA n'est pas donc pas prouvé. Leur potentiel iatrogénique rénal peut également freiner leur prescription. A leur effet hypotenseur s'ajoute une inhibition de la vasoconstriction de l'artériole efférente, un des mécanismes de l'autorégulation du débit sanguin rénal. Le rein est alors plus vulnérable et leur introduction en situation non équilibrée notamment si la volémie n'est pas optimale peut s'accompagner d'une baisse délétère du débit sanguin rénal. La difficulté de prescription de ces deux classes médicamenteuses tient au fait que la baisse du débit sanguin rénal et donc du débit de filtration glomérulaire en est un effet attendu qui participerait à leur effet protecteur rénal, notamment en réduisant le débit de protéinurie. L'ESC dans ses recommandations (60) considère comme acceptable une hausse de 20% de la clairance estimée de créatinine suite à l'introduction du traitement anti-hypertenseur, mais il s'agit ici d'une introduction à l'état stable et non au décours d'une IRA. Deux études se sont intéressées à cette problématique. Hsu et al (61) ont suivi une cohorte de 10 242 patients non cardiaques et non exposés antérieurement aux IEC/ARAII hospitalisés pour une IRA inaugurale entre 2006 et 2013. Le critère de jugement principal était la survenue d'au moins une IRA entre la sortie et le 31 décembre 2015. Les patients pour lesquels un IEC/ARAII avait été introduit ne présentaient pas plus d'épisode d'IRA (5,6 [4,9-6,5] contre 6,1 [5,9-6,4]) sur la période étudiée. Brar et al (62) en utilisant un registre de 46253 patients ayant présenté une IRA au cours d'une hospitalisation comparaient le devenir à 2 ans des 22 193 patients pour lesquels un IEC ou un ARAII avait été introduit dans les six mois suivant l'IRA. Les patients chez qui un de ces traitements avait été introduit présentaient une mortalité moindre OR 0,85 [0,81-0,89] avec cependant un sur-risque d'hospitalisation pour IRA 1,28 [1,12-1,46].

L'insuffisance rénale aigüe du choc septique est donc de physiopathologie complexe. Les processus lésionnels enclenchés par l'épisode persistent et une progression vers la maladie rénale chronique est possible malgré une récupération rénale apparente. Les lésions rénales ainsi constituées semblent pouvoir favoriser la survenue d'une HTA. Celle-ci survient après plusieurs semaines et ne peut donc participer aux épisodes hypertensifs précoces décrits par Gaci.

## **5 Les HTA post-choc septique**

Ainsi l'observation d'une HTA au décours d'un choc septique peut relever de plusieurs mécanismes, potentiellement intriqués. Le plus évident est un retour à l'état précédant le choc septique chez un sujet déjà hypertendu. Les sujets hypertendus représentaient 56% de la cohorte de Gaci et al (9) et cette proportion est probablement sous-estimée : dans l'étude Esteban de Perrine et al (63) étudiant entre autre la prévalence de l'HTA en France en 2015-2016, 50% des hypertendus

s'ignoraient et seul 47% recevaient un traitement anti-hypertenseur. Les proportions d'hypertendus chroniques connus étant cependant strictement comparables entre les deux groupes de l'étude de Gaci, ce premier mécanisme ne peut suffire à expliquer le phénomène décrit dans cette étude et intervient probablement dans les HTA observées à plus de 24h du sevrage en amines vasopressives. Le second serait lié à un effet rebond au décours de la vasoplégie septique favorisé par les perturbations des systèmes assurant l'homéostasie tensionnelle (hyperréninisme, surexpression des récepteurs...) et rend probablement compte d'une partie des HTA observées : on attendrait des HTA fugaces résolues au retour à l'équilibre or le traitement anti-hypertenseur introduit sera arrêté chez 23% des patients avant même leur sortie de réanimation, le taux de poursuite du traitement à la sortie de l'hôpital aurait été intéressant mais n'est pas fourni par les auteurs. Le dernier mécanisme serait le développement d'une HTA chez des patients à risque favorisé par les séquelles du choc avec en premier lieu la néphropathie septique et les perturbations probables du SRAA induites associées à une diminution des capacités adaptatives aux charges sodées même si au vu des modèles animaux et données cliniques le processus est probablement trop lent pour être observé lors de l'hospitalisation initiale et si la majeure partie des HTA découvertes lors du séjour sont probablement des HTA méconnues révélées par la médicalisation (63) .

L'hypertension artérielle n'a pour l'instant été abordée que comme un symptôme, mais indépendamment de sa physiopathologie elle reste avant tout un phénomène délétère.

## **6 Pathogénicité de l'hypertension artérielle systémique**

### **1. En chronique**

La morbi-mortalité de l'HTA est bien décrite en chronique comme en aigu et les organes concernés nombreux. La cardiomyopathie hypertensive est fréquemment associée à une hypertrophie ventriculaire gauche qui, bien corrélée à la durée et au grade de l'HTA (64), peut partiellement régresser avec le contrôle de l'HTA (65) et semble être un marqueur pronostic intéressant (66). L'hypertrophie favorise la constitution d'une dysfonction diastolique gauche qui est fréquente et directement impliquée dans une partie non négligeable des décompensation cardiaques de l'hypertendu chronique (67,68). Des altérations de la fonction systolique du ventricule gauche sont également observées ainsi qu'un sur-risque rythmique, auriculaire ou ventriculaire (69). L'atteinte neurologique est aussi polymorphe : l'HTA est l'un des principaux facteurs de risque associé à la survenue d'un accident vasculaire cérébral qu'il soit ischémique ou hémorragique (70) mais est aussi associée à un sur-risque de troubles cognitifs et de démence (71,72). L'atteinte vasculaire est diffuse intéressant aussi bien la macrocirculation (sténoses athéroscléroseuses, anévrysmes...) que la microcirculation (artériolosclérose et raréfaction microvasculaire cérébrale, rétinienne ou rénale).

Le retentissement rénal de l'HTA est lui plus complexe à cerner. Elle est un facteur de risque indiscutable de maladie rénale chronique. Hsu et al (73) ont repris les données de suivi sur 20 ans de 316 675 patients dont le DFG estimé était supérieur à 60 ml/min au début du suivi. Les patients hypertendus avaient un sur-risque d'évolution vers une insuffisance rénale chronique terminale (RR 1,62 [1,27-2,07]), cet effet persistait même après ajustement sur l'âge, les comorbidités cardiovasculaires et le diabète. L'insuffisance rénale chronique terminale restait cependant un évènement rare dans cette population avec une incidence chez les hypertendus de stade II et III de 4,3 pour 10000 personnes-années. Les lésions retrouvées à la ponction-biopsie rénale varient. On retrouvera plutôt chez l'hypertendu essentiel une sclérose et un épaissement artériolaire isolés mais on pourra aussi retrouver des lésions de glomérulosclérose notamment si une autre pathologie est associée (diabète par exemple). Un cas extrême est la néphroangiosclérose maligne que l'on peut observer au décours d'une HTA maligne avec une nécrose fibrinoïde des artères de petit calibres, artérioles et capillaires glomérulaires associée à des lésions glomérulaires diffuses.

Pour expliquer ces différences Griffin (74) émet l'hypothèse que les capacités d'autorégulation des résistances artériolaires rénales sont le principal déterminant de la topographie lésionnelle et le barotraumatisme microvasculaire et glomérulaire le mécanisme lésionnel principal de la néphropathie hypertensive. Chez l'hypertendu essentiel « simple », l'autorégulation est longtemps préservée et l'élévation de la pression artérielle entraîne une vasoconstriction des vaisseaux afférents : le glomérule et ses capillaires sont préservés et le fardeau tensionnel est supporté par les vaisseaux résistifs, ce qui rend bien compte de l'atteinte essentiellement vasculaire observée en anatomopathologie. A l'inverse, une altération de l'autorégulation a été décrite aussi bien dans la néphropathie diabétique (75) que non-diabétique (76) (toutes causes de néphropathies glomérulaires dans cette étude), et dans ce cas le glomérule qui n'est plus protégé est le siège essentiel des lésions. Cette hypothèse élégante ne rend cependant pas entièrement compte de l'hétérogénéité du devenir rénal au sein de la population des hypertendus et d'autres mécanismes sont impliqués. On peut citer par exemple certains variants du gène de l'apolipoprotéine1 qui sont associés chez les hypertendus homozygotes à un net sur-risque d'entrée dans la maladie rénale chronique.

## 2. En aigu

En plus des atteintes secondaires à l'élévation chronique de la TA, les élévations aiguës de la tension artérielle ont leur morbidité propre. Dans une étude multicentrique menée par Pinna et al (77) dans 10 services d'urgences italiens les crises hypertensives (définies par une PAS>220 ou une PAD>120) représentaient 5% des admissions et 25,3% d'entre elles étaient associées à une atteinte d'organe engageant directement le pronostic fonctionnel ou vital. Nous retrouvons dans l'étude de Pinna et al les mêmes organes cibles qu'en chronique, notamment le système cardio-vasculaire (OAP, dissection aortique et syndrome coronarien aigu dans cette cohorte) et la sphère neuro-



ophtalmologique (hémorragies rétiniennes et œdème papillaire, accident vasculaire cérébral ou PRES). Une atteinte endothéliale peut également être observée, elle est secondaire entre autre à la majoration des contraintes de cisaillement et à l'activation pathologique du SRAA et associe des lésions directes exposant le sous-endothélium et une activation de voies pro-inflammatoires et pro-coagulantes (78,79). L'atteinte rénale est là encore complexe. Dans un certain nombre de cas, l'HTA s'intègre dans un tableau plus large (états éclamptiques, MAT...) où coexistent différents mécanismes lésionnels rénaux et sa pathogénicité directe est d'évaluation difficile. Dans le cadre de l'HTA maligne l'atteinte rénale est fréquente avec dans une cohorte monocentrique (80) 45% d'insuffisance rénale aiguë selon la classification KDIGO (81), mais avec une présentation non strictement comparable d'un patient à l'autre. La protéinurie était par exemple inconstante et des analyses histologique (non exhaustives au sein de la cohorte) ne retrouvaient les classiques lésions de néphroangiosclérose maligne que chez 54,5% des patients contre 27% de lésions vasculaires aspécifiques. On peut cependant objecter ici que la durée d'évolution de l'épisode avant prise en charge n'étant pas connue, les différences observées pourraient être simplement liées à une progression plus ou moins avancée de l'atteinte rénale. En dehors de ces cas particuliers il semble cependant également exister une souffrance rénale aiguë : en reprenant leur cohorte (79) composée de trois groupes de patients (admissions consécutives aux urgences pour crise hypertensive, urgence hypertensive ou autre motif pour le groupe contrôle) Derhaschnig *et al.* (82) ont retrouvé une élévation statistiquement significative de la créatinine et de l'urée plasmatiques dans le groupe des urgences comparé aux crises simples et aux non hypertendus (37%  $P < 0,001$  et 42%  $P = 0,002$ ) ainsi qu'une élévation significative des taux de NGAL et Cystatine C, marqueurs d'agression rénale aiguë. Les urgences étaient liées à une atteinte cardiaque dans 63% des cas et neurologiques pour les 37% restants, l'analyse statistique ne retrouvant pas de différence significative entre ces deux groupes à l'exception d'une élévation plus marquée des NGAL dans le cadre de l'atteinte cardiaque. Il paraît difficile d'évoquer un simple syndrome cardio-rénal et il semble donc bien exister une atteinte rénale hypertensive en aigu indépendamment de la néphro-angiosclérose maligne, d'une éventuelle atteinte spécifique de la pathologie causant l'épisode hypertensif ou d'un syndrome cardio-rénal.

### 3. Au décours du choc septique

Dans les suites immédiates du choc septique de nombreux organes cibles sont fragilisés. Au niveau vasculaire par exemple, l'inflammation endothéliale a favorisé l'expression de médiateurs et d'effecteurs prothrombotiques (83). La crise hypertensive est elle-même associée à une augmentation des contraintes mécaniques endothéliales et à un effet pro-inflammatoire et pro-thrombotique (78,79), sa survenue sur un endothélium déjà fragilisé par le choc est donc particulièrement à risque d'évènement aigu (rupture de plaque par exemple). Le retentissement rénal potentiel d'une crise hypertensive dans ce contexte est également préoccupant. L'autorégulation rénale joue un rôle important dans l'adaptation rénale aux variations tensionnelles. Si les données manquent dans le choc

septique, l'autorégulation rénale semble altérée au décours d'un choc hémorragique ou cardiogénique (84). Les barotraumatismes et les lésions d'ischémie-reperfusion associées aux variations tensionnelles rapides sont autant de nouvelles agressions rénales potentielles. Ainsi si les épisodes hypertensifs aigus ont leur morbidité propre celle-ci pourrait être majorée par les séquelles du choc septique.

## **7 Antihypertenseurs en réanimation**

Les principaux antihypertenseurs disponibles et utilisés au sein des services étudiés sont la nicardipine et l'urapidil.

La nicardipine est un inhibiteur calcique de la famille des dihydropyridines. Sa position en tant qu'antihypertenseur de première intention dans les urgences hypertensives est communément acceptée dans la littérature et son utilisation documentée dans de nombreuses situations cliniques (pré-éclampsie, insuffisance cardiaque aigüe...) (85). Son action est rapide avec un pic d'effet 5 à 15 min après administration. Les principales limites à son utilisation sont la tachycardie réflexe entraînée par la vasodilatation induite qui peut être néfaste dans certaines situations. Dans une cohorte de patients hospitalisés pour pathologie aortique aigüe son utilisation était associée à une plus grande utilisation de bêtabloquants et à un séjour en réanimation plus long malgré un contrôle tensionnel obtenu plus rapidement qu'avec l'urapidil (86). Son effet n'est pas limité aux artères systémiques et elle dispose d'un effet vasodilatateur artériel pulmonaire pouvant inhiber la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (87–89). Chez certains patients de réanimation cette inhibition en majorant le shunt intra pulmonaire pourrait s'accompagner d'une dégradation de l'hématose. Enfin certains inhibiteurs calciques (la nifédipine) (90) perturbent les capacités d'autorégulation rénale en limitant les capacités de vasoconstriction de l'artériole afférente rendant le rein plus vulnérable aux à-coups tensionnels. Cet effet n'a cependant pas été recherché pour la nicardipine et sa significativité clinique reste à prouver.

L'urapidil associe un effet antagoniste alpha-1 périphérique et un effet anti-sérotoninergique central. Ce dernier diminue le tonus sympathique central et permet de limiter la tachycardie réflexe entraînée par la vasodilatation. L'urapidil respecte la vasoconstriction pulmonaire hypoxique (91). Le pic d'effet est attendu à 15-20 min mais l'effet semble un peu plus lent en pratique clinique, la tension cible était atteinte 20 à 30 minutes plus tard qu'avec la nicardipine dans l'étude précédemment citée (86). La vitesse de correction d'une HTA aigüe doit cependant dans de nombreuses situations être progressive et sauf de rares situations une baisse de 20% doit être obtenue dans l'heure. Sa sécurité d'emploi a été établie dans des populations fragiles (92,93).

D'autres molécules disposent de formulations intraveineuses mais leur utilisation est plus ponctuelle. Le labétalol qui est un bêtabloquant avec activité alpha-1 antagoniste périphérique

associée. Son effet est également rapide avec un pic à 10-15 minutes. Une méta-analyse récente réunissant les données de dix études le comparant à la nicardipine retrouvaient une efficacité plus constante de cette dernière (94), il garde cependant une place de choix dans certaines indications comme la pré-éclampsie. Les diurétiques peuvent être intéressants en complément en situation d'inflation hydrosodée. Les dérivés nitrés peuvent également être utilisés dans certaines situations, notamment les OAP cardiogéniques compliquant une crise hypertensive.

## **8 Objectifs du travail de thèse et constitution de la cohorte bordelaise**

Gaci et al (9) ont été les premiers à décrire une association entre une HTA précoce au sevrage des amines et meilleur pronostic à J30. L'HTA dans les suites d'un choc septique est un phénomène peu décrit jusqu'à cette étude où son incidence était de 22% dans les 24h suivant le sevrage en amines. La description de cette HTA était cependant parcellaire avec une définition employée basée uniquement sur l'administration d'un traitement antihypertenseur dans un délai de 24h et non sur les chiffres tensionnels.

Ces résultats soulèvent des hypothèses intéressantes mais doivent être confirmés. Pour ce faire une cohorte rétrospective de patients en chocs septiques issus de deux réanimations du CHU de Bordeaux a été constituée avec les objectifs suivants :

- Préciser les caractéristiques de l'HTA au décours du choc septique : incidence, moment de survenue et durée et préciser les caractéristiques des épisodes hypertensifs associés à un meilleur pronostic ;

- Décrire la prise en charge médicale des épisodes hypertensifs en réanimation : taux de traitement, stratégies choisies et leur efficacité.

- Confirmer une association entre HTA précoce et meilleur pronostic. Une définition plus large de l'HTA sera employée basée sur les chiffres tensionnels tels que définis dans les recommandations (60) et s'intéressant aux 7 jours suivant le sevrage des vasopresseurs ;

- Rechercher une association entre les épisodes hypertensifs et un moins bon devenir rénal.

Notre manuscrit rapporte les résultats d'un travail ancillaire sur cette cohorte qui s'attache à l'analyse exclusive du groupe des patients hypertendus.

### III-Article original

**EFFICACY OF TREATMENT OF EARLY ARTERIAL HYPERTENSION AFTER  
WITHDRAWAL FROM VASOPRESSOR THERAPY IN SEPTIC INTENSIVE CARE PATIENTS.**

## Abbreviations

**MAP:** Mean Arterial Pressure

**ICU:** Intensive Care unit

**ESC/ESH:** European Society of cardiology/European Society of Hypertension

**AKI:** Acute Kidney injury

**KDIGO:** Kidney Disease: Improving Global Outcome

**RRT:** Renal Replacement Therapy

**GFR:** Glomerular Filtration Rate

**MAKE<sup>30</sup>:** Major Adverse Kidney Event

**AKD:** Acute Kidney Disease

**CKD:** Chronic Kidney Disease

**ACEI:** Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor

**ARB:** Angiotensin Receptor Blocker

## Abstract

### Background:

The onset of hypertension after withdrawal of vasopressor following septic shock is poorly described in intensive care but appears to be frequent, early and associated with better outcome. The main objective of this study was to analyse the efficacy of antihypertensive treatments prescribed to intensive care patients and their prognosis.

### Patients and method:

Retrospective cohort including patients admitted for septic shock in two resuscitations at Bordeaux University Hospital between 2016 and 2019 with a diagnosis of hypertension defined by the introduction of an intravenous antihypertensive maintained at least 24 hours or by a 24-hour average blood pressure greater than 140mmHg (systolic) or 90mmHg (diastolic) occurring within 7 days of norepinephrine withdrawal.

### Results:

Two hundred and thirty-eight patients were included in the analysis, of which 141 (68%) were treated with an antihypertensive drug ( $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonist (urapidil), calcium channel blockers (nicardipine) or their combination in 33%, 31% and 22% of cases respectively). Only 46 (28%) of the patients had their blood pressure controlled on the third day after the onset of hypertension. No difference in efficacy or tolerance was found between nicardipine and urapidil. There was no difference in renal events between treated and untreated patients, but major cardiovascular events were more frequent among treated patients (26% vs 8%,  $P=0.001$ ).

### Conclusion:

Hypertension following septic shock is a common phenomenon after norepinephrine withdrawal. Blood pressure control is rarely achieved with comparable inefficacy of nicardipine and urapidil, even in combination. The short-term outcome of treated patients was similar to that of untreated patients, without any benefit found for any type of antihypertensive drug commonly used in the ICU. The value of a strategy to control blood pressure after septic shock in intensive care remains to be defined.

## Introduction

In patients with septic shock, the Surviving Sepsis Campaign guidelines (6) recommend an initial target MAP of 65 mm Hg. There are, however, no recommendations for hemodynamic management at the cessation of shock, and the occurrence of hypertension after withdrawal from vasopressor amines is an event that appears to be very common in clinical practice, although very little has been described in the scientific literature. Gaci et al (9) were the first to show an association between early hypertension at weaning from vasopressor amines and a better outcome. It is still unclear at the present time whether or not these post septic shock hypertensions should be treated. There are also currently no studies comparing the efficacy or impact on the prognosis of the first line antihypertensive agents in ICU, the most common being  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonist and calcium channel blockers.

The morbidity of septic shock is significant. 40% of the survivors will be rehospitalized during the 3 months following discharge (95). They also present an increased risk of major cardiovascular events (96,97) and those who suffered from acute renal failure, even transient, have a higher risk of developing chronic kidney disease (8,55). Acute arterial hypertension has its own morbidity. In an Italian series 25% of the hypertensive crises admitted to the emergency department were complicated by an organ failure engaging functional or vital prognosis (77,98). A hypertensive crisis occurring in an organism weakened by septic shock appears therefore to be particularly at risk of complication, and blood pressure control might seem desirable.

We conducted the current trial to investigate the efficacy of antihypertensive treatments commonly prescribed to intensive care patients after norepinephrine withdrawal in the course of septic shock. The main secondary objectives were to describe the incidence and characteristics of hypertension in this setting and its prognosis, including cardiovascular and renal events.

## *Methods*

### *Patients and Setting*

This retrospective study included consecutive patients > 18 years of age hospitalized in two separate ICU at Bordeaux University Hospital (medical and medico-surgical units) from January 2016 to December 2019. Patients were eligible for inclusion if they were 18 years of age or older, had septic shock and hypertension within 7 days of norepinephrine withdrawal. Exclusion criteria were death within 24 hours of admission, death without withdrawal from norepinephrine or within 24 hours of withdrawal, and insufficient blood pressure data available after withdrawal from norepinephrine.

The authorisation was granted to waive informed consent because the patients were treated according to standard procedures and the data were analysed retrospectively. The attending physician treated patients in accordance with the recommendations of the Surviving Sepsis Campaign (6). Initial management included fluid challenges to achieve a minimum of 30 mL/kg crystalloids and avoid excessive vasoconstriction in hypovolemic patients. Fluid administration was continued if there was haemodynamic improvement. The administration of norepinephrine was performed to reach an initial MAP target of 65 mmHg. All patients were included after norepinephrine withdrawal and the antihypertensive treatment proposed the ICU was left to the discretion of the attending physician.

### *Definitions*

Septic shock was defined in accordance with the Sepsis-3 criteria by the association in an infectious context of hyperlactatemia and hypotension requiring vasopressor support despite well-managed volume expansion (6).

Hypertension was defined as a systolic blood pressure greater than 140mmHg or a diastolic pressure greater than 90mmHg for more than 24 hours. The patient was also considered hypertensive if intravenous anti-hypertensive therapy was introduced and maintained for more than 24 hours. The threshold used here was similar to the threshold proposed for chronic hypertension as defined by the European Societies of Cardiology and Hypertension (ESC/ESH) (60). We considered exclusively hypertension occurring in ICU within 7 days of withdrawal from vasopressor therapy using an arterial



sensor. For patients with iterative shock while in ICU the period following the last septic shock onset was alone eligible.

Acute Kidney Injury (AKI) was defined using the KDIGO criteria (81), i.e. for stage 1 a creatinine measured at 1.5-1.9 times the baseline, an elevation of  $26.5\mu\text{mol/l}$  or a diuresis of less than  $0.5\text{ ml/kg/h}$  for 6 to 12 hours, for stage 2 a creatinine at 2-2.9 times the baseline or a diuresis of less than  $0.5\text{ ml/kg/day}$  for more than 12 hours and for stage 3 a tripling of the baseline creatinine, a creatinine level of more than  $354\mu\text{mol/l}$ , renal replacement therapy (RRT), a diuresis of less than  $0.3\text{ ml/kg/h}$  for more than 24 hours or an anuria of more than 12 hours. Baseline creatinine at steady state was systematically searched in the last 3 months and the glomerular filtration rate (GFR) was calculated with the CKD-EPI formula. Patients for whom a reliable baseline creatinine was not obtained were not included in the renal outcome analysis.

Patients considered immunocompromised included HIV+ patients regardless of CD4 count, oncology patients undergoing chemotherapy, patients being followed for hematologic malignancies, patients with a history of hematopoietic stem cell transplant and patients undergoing immunosuppressive treatment. Prolonged corticosteroid therapy was considered significant if ongoing or recent (discontinuation  $<15$  days) at more than  $10\text{mg/day}$  of prednisone equivalent for more than 30 days or in the previous month if the cumulative dose was greater than  $700\text{mg}$  of prednisone equivalent.

#### *Outcome measures*

The primary endpoint was the efficacy of antihypertensive treatment defined as achieving blood pressure control by day three of the hypertensive episode. Blood pressure control was defined as 24-hour mean arterial blood pressures of less than  $140\text{mmHg}$  (systolic) and  $90\text{mmHg}$  (diastolic) on the third day after diagnosis.

Secondary endpoints were blood pressure control on day 7 of the hypertensive episode and persistence of hypertension at discharge defined by the presence of at least one antihypertensive medication on the discharge order. The impact of hypertension was assessed by analyzing the occurrence of major cardiovascular event (a composite endpoint combining acute coronary syndrome,

acute pulmonary oedema, stroke, atrial fibrillation or a reversible posterior encephalopathy syndrome) within 7 days of the onset of the hypertensive episode. Renal recovery was analyzed and defined by the resolution of AKI according to KDIGO criteria at discharge censored at 30 days. Renal outcome was analyzed using the Major adverse Kidney Events composite endpoint (MAKE<sup>30</sup>) defined as in-hospital mortality, new RRT, or persistent renal dysfunction (99,100). In-hospital mortality was defined as death from any cause prior to hospital discharge, censored at 30 days. New renal replacement therapy was defined as receipt of RRT at any point between ICU admission and hospital discharge, censored at 30 days. Persistent renal dysfunction was defined as a creatinine at discharge or day 30  $\geq$  200% of the baseline serum creatinine value. The respiratory tolerance of the treatment was also assessed by looking for an increase in oxygen levels ( $+3\text{L}/\text{min}$ , introduction of non-invasive ventilation (sequential or non-sequential), high-flow oxygen therapy or an inspired fraction of oxygen to be increased by 10% or more) or the use of invasive mechanical ventilation.

### *Data collection*

Characteristics of shock (initial lactate levels, minimum mean arterial pressure and duration of hypotension, dosage of norepinephrine) and hypertension (date of onset after norepinephrine withdrawal, duration) were collected. Patient monitoring software was used to continuously record and average all blood pressure values obtained from an arterial sensor. Pain at the onset of the hypertensive episode was assessed by collecting the values of the numerical scale or behavior pain scale according to the patient's ability. All antihypertensive therapies introduced (date of introduction of treatment and classes used) were collected. All data was collected from Metavision (IMDSOFT, Wakefield, Massachusetts) and DxCare (Dedalus, Le Plessis Robinson, France) software.

### *Statistical analysis*

Quantitative parameters are reported as medians and interquartile ranges, and qualitative parameters are expressed as numbers and percentages. Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  test, and continuous variables were compared using the Mann–Whitney *U*-test or the Kruskal–Wallis test. Logistic regression models were generated to assess the values of all factors associated

with blood pressure control. Factors that exhibited P-values < 0.2 in univariate analyses were included in a multivariate logistic regression model featuring backward elimination. All tests were two-sided, and a P-value < 0.05 was considered significant. The statistical analyses were performed using SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) and GraphPad Prism version 6.00 software (GraphPad Software, La Jolla CA, USA).

## Results

### *Patient Characteristics*

Of the 917 patients admitted for septic shock during the study period, 238 meeting the inclusion criteria were included in the analysis. Among them, 163 (68%) received antihypertensive in the ICU (Figure 1). One hundred and forty-one (87%) patients were treated with  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonist (urapidil) or calcium channel blocker (nicardipine) by continuous intravenous administration. These two treatments were given in similar proportions (33% and 31% respectively) and used in combination for 22% of the patients (Table 1).

The comparative analysis of the demographic characteristics found more comorbidities in the group of treated hypertensive patients with more neurovascular history, chronic hypertension and chronic kidney disease. The different stages of chronic kidney disease were equally represented in both groups. Patients receiving antihypertensive treatment for hypertension in the ICU were more frequently previously treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) and angiotensin II receptor blockers (ARB) (65 (40%) vs. 18 (24%); P=0.02) or diuretics (54 (33%) vs. 12 (16%); P<0.001).

### *Hypertension Characteristics*

Post-septic shock hypertension characteristics are shown in table 2. Higher mean blood pressure values during the first 24 hours of onset of hypertension were found in the treated group with 126 (77%) of patients with systolic or diastolic blood pressure greater than 160/100 respectively compared to 26 (34%) in the untreated group (P<0.0001). Hypertensive episodes in the treated group

occurred earlier after norepinephrine weaning. Hypertension preceded extubation in both groups and occurred earlier in the treated group.

### *Outcomes*

Blood pressure was controlled on the third day after the onset of the hypertensive episode in 46 (28%) patients in the treated group, while it was spontaneously normalized in 41 (55%) patients in the untreated group ( $P<0.0001$ ) (table 3). The difference in mean blood pressure at day 3 after the onset of hypertension between the treated and untreated groups was only significant for the mean systolic blood pressure, which was significantly lower in the untreated group (138 [131-145] versus 143 [138-150]  $p<0.0001$ ) (figure 2).

This trend persisted at 7 days with blood pressure control in 59 (39%) patients in the treated group versus 38 (65%) in the untreated group ( $P=0.007$ ). The difference in mean blood pressure at the seventh day after the onset of hypertension between the treated and untreated groups was also only significant for the mean systolic blood pressure, which was significantly lower in the untreated group (134 [126-139] versus 142 [135-149];  $P<0.0001$ ).

Major cardiovascular events occurred in more patients in the treatment group. The hypertension persisted at hospital discharge more frequently in the treated group. The groups were comparable in terms of renal recovery, use of RRT or MAKE<sup>30</sup>. The duration of mechanical ventilation was not statistically significantly longer in the treated group. Mortality censored at day 30 was comparable in both groups but the ICU length of stay was longer in the treated patients.

### *Blood pressure control according to type of treatment and adverse events*

Hypertension was controlled within 3 days in 16 (30%) of patients treated with calcium channel blockers, 12 (24%) of patients treated with  $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist and 6 (17%) of patients on combination therapy ( $P=0.4$ ). Hypertension was controlled within 7 days in 16 (33%) of patients treated with calcium channel blockers, 20 (41%) of patients treated with  $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist and 11 (31%) of patients on combination therapy ( $P=0.6$ ). Prescription of an  $\alpha 1$ -

adrenoceptor antagonist or calcium channel blockers or their combination was not associated with better blood pressure control at the third day following the onset of hypertension (figure 3).

The incidence of adverse events was similar between both groups, with no difference in incidence of atrial fibrillation. Notably, the use of calcium channel blockers was associated with an alteration in gas exchange that did not reach statistical significance (27 (33%) versus 14 (20%) patients;  $P=0.0.7$ )).

#### *Factors associated with uncontrolled blood pressure*

Hypertensive control was only associated with a lower incidence of hypertension at the discharge from ICU (Sup table 1).

Factors associated with uncontrolled blood pressure within 72 hours in univariate analysis were age, a history of chronic hypertension or autoimmune disease, mean arterial pressures greater than 160 mmHg (systolic) or 100 mmHg (diastolic) during the first 24 hours of the hypertensive episode. The earliness of hypertension onset after vasopressor weaning was associated with better control (table 4).

In multivariate analysis, the only significant predictors of uncontrolled hypertension within 72 hours were age, mean initial systolic and diastolic pressures greater than 160 and 100 mmHg respectively, and early onset of hypertension after norepinephrine withdrawal.

## **Discussion**

The main finding of our study is the high incidence of hypertensive episodes of at least 24 hours in the week following the withdrawal of norepinephrine after septic shock, affecting 61% of the patients. Of these patients, 68% received antihypertensive treatment consisting in 87% of cases of calcium channel blockers and/or  $\alpha$ 1-adrenoceptor antagonist. However, the efficacy of antihypertensive treatment was low, with a satisfactory blood pressure control obtained in only 28% of patients at the third day after the onset of hypertension. Prescribing antihypertensive treatment or blood pressure control did not appear to be associated with a better short-term outcome. Chronic hypertension was not a factor associated with poor blood pressure control in ICU.

Gaci et al (9) have recently described this phenomenon of early hypertension in the aftermath of septic shock after weaning from vasopressive support, highlighting an association with a better outcome. These results have not yet been confirmed by other studies and it only provides a patchy view of intensive care hypertension with a definition used based solely on the administration of antihypertensive treatment. Our results confirm this phenomenon of early hypertension after septic shock with a much higher incidence (61% versus 22%). However, the definitions used were not comparable: the period of interest was longer in our study and we used blood pressure values in addition to the use of antihypertensive medication to define hypertension. These hypertensive phenomena in ICU are probably complex and multifactorial. However, it can be noted that pain and discomfort as assessed by the numerical scale and BPS were very low in hypertensive patients and that the majority of hypertensive episodes occurred in patients prior to extubation, making it unlikely that extubation-induced sympathetic discharge and increased respiratory work would be significantly involved in its genesis. Although many of these hypertensions are probably a return to usual blood pressure regimen for known or unknown chronically hypertensive patients, we hypothesize that some of them may be a transient hypertensive rebound following the sepsis-induced disruption of blood pressure homeostasis effectors and regulators (29,32,33,36). Two characteristics of the observed hypertensions are compatible with such a rebound: their early onset after norepinephrine withdrawal and their transient nature, as shown by a median episode duration of 3 days in the untreated group and the absence of antihypertensive therapy on the hospital discharge prescription for 47% of the hypertensive patients.

The question of initiating antihypertensive treatment frequently arises in ICU. The severity of hypertension is an obvious prescription trigger with an average arterial pressure over the first 24 hours of the episode greater than 160/100mmHg in 77% of patients in the treated group. It is likely that patient history also plays a role with a significantly higher proportion of patients in the treated group having chronic hypertension, stroke history or chronic kidney disease. The clinician's perceived risk/benefit ratio of introducing antihypertensive therapy so soon after norepinephrine withdrawal may be better in a patient with known high cardiovascular risk. The first line antihypertensive strategy used

in our institution involving mainly nicardipine or urapidil monotherapy does not appear to be very effective with hypertension being uncontrolled at day 3 for 72% of treated patients. Despite the accumulated data in chronic hypertension (superior efficacy of low-dose dual therapy compared to maximum-dose monotherapy, good safety and tolerance profile) that led the ESC/ESH to recommend dual therapies even at the initiation of treatment (60), combination therapy was rarely used in our cohort. It is also interesting to note that chronic hypertension is not one of the factors associated with failure to control hypertension. However, 50% of chronic hypertension cases are unknown according to a recent French prospective study (63) and many chronic hypertensive patients may not have been identified and therefore not analyzed as such.

The lack of prognostic impact of the treatment or control of post septic shock hypertension in ICU also raises the question of the relevance of its treatment. The more frequent occurrence of major cardiovascular events in the group of treated patients is also a surprising result of this study. This group, which in addition to presenting more severe hypotensions and an increased cardiovascular risk, gives an impression of greater severity (greater weight gain during shock, longer stays in intensive care). However, this explanation alone is not satisfactory, and the construction of the cohort does not rule out the hypothesis of a deleterious effect of antihypertensive treatments. Correcting high blood pressure too quickly can indeed be harmful and a gradual and cautious lowering of blood pressure is recommended in many hypertensive emergencies (101). Too abrupt a correction can lead to organ hypoperfusion, especially in this high-risk population with vascular self-regulation inducing comorbidities.

The incidence of septic AKI among hypertensive patients in our cohort is also very high, reaching 87%. Its incidence is rather close to 50% in most studies (39). This difference is probably due to our inclusion criteria combining the exclusion of the mildest (able to get discharged from ICU within 3 days after vasopressor weaning) and the worst septic shocks (deceased within the first 24h after admission and often too fast to meet KDIGO criteria). It is now well established that AKI, AKD and CKD are interconnected diseases (8,53). In a study by Chua et al (7) involving a cohort of septic AKI, 20% of patients with stage I AKI resolving within 5 days had impaired renal function at 1 year,

defined by a composite endpoint of baseline creatinine levels greater than 125% of baseline creatinine, entry into chronic dialysis and death after hospital discharge. Following a broader cohort consisting in non CKD moderate AKI (KDIGO I or II) ICU patients Rubin et al (55) found similar results with 22% of their patients meeting stage 3 or higher CKD criteria three years after the initial AKI. Nevertheless, we have not been able to demonstrate that antihypertensive treatment has a short-term effect on renal recovery or MAKE<sup>30</sup>. Our evaluation of the effect of blood pressure control on renal recovery and renal outcome was probably too early and limited by the small differences in blood pressure between the controlled and uncontrolled patients.

This study has many limitations, mainly due to its retrospective and monocentric design. The definition of blood pressure control may be questionable as the threshold used was chosen by analogy with the threshold used in chronic hypertension. There are no data to support its relevance in acute cases, but with the exception of a few specific situations such as stroke, the recommended blood pressure targets and correction rate in the acute phase of hypertensive emergencies (101) are mainly consensual. We also chose to use the average of the pressures on the 3rd and 7th day to evaluate blood pressure control in a period close to the start of treatment. However, this definition does not take into account another potential injury mechanism of high blood pressure: blood pressures peaks and rapid variations. Furthermore, the clinical relevance of the difference in blood pressure between patients considered to be controlled or uncontrolled observed in our study is debatable. However, the benefits on cardiovascular morbidity and mortality of a 10 mmHg reduction in systolic blood pressure in chronic cases are supported by robust data (102). Furthermore, the treatment group is marked by a selection bias, with practitioners being more inclined to treat the most severe hypertensive episodes in the most vulnerable patients. Non-protocolization of antihypertensive treatment led to an overrepresentation of the most severe hypertensive episodes and certain comorbidities associated with increased cardiovascular risk in the treated group. Lastly, assessment of renal outcome was made difficult by the absence of basal creatinine for several patients (13%) and the absence of urinary sediment analysis.



This study including severe septic shock confirms the frequency and non-optimal management of hypertension occurring after septic shock. Although this work does not provide an argument for the treatment of episodes of hypertension, it raises the interest of another therapeutic approach with other classes of drugs. More frequent use of diuretics would be readily available from intensivists accustomed to handling them and would make sense in a recovery period for septic shock frequently associated with hypervolemia. Labetalol, a vasodilating beta-blocker, is also part of the classic resuscitation pharmacopoeia and could probably be integrated into first-line strategies. The most controversial classes are ACEI and ARB. Their use is appealing in more than one way: their efficacy is known, their action synergistic with many classes and their mechanism of action is particularly well adapted considering the hyperreninism which seems to persist after septic shock (31,33). However, the data in the literature are heterogeneous and their use is hampered by the fear of nephrotoxicity. Furthermore, optimal control of hypertension remains problematic even in chronic cases, with in France in 2016 satisfactory control of blood pressure obtained in only 55% of patients treated (63). Part of the hypertension observed in this study is likely to be an unknown chronic condition that was discovered during the patient's stay in the ICU. This could mark the beginning of the management of hypertension with specialized post-resuscitation care or more simply by relaying information to the patient's GP. The same is true for renal outcome, a remote specialist consultation could be scheduled for the high-risk patients.

## Conclusion

Hypertension following septic shock is a common phenomenon in the week following withdrawal from norepinephrine. Regardless of the mechanisms involved blood pressure control is rarely achieved. Nicardipine and urapidil, the two most used molecules, have shown comparable efficacy and even when used in combination hypertension remains mostly uncontrolled. The short-term outcome of patients treated was similar to that of untreated patients, with no benefit found for any type of treatment. The value of a strategy to control blood pressure after septic shock in intensive care remains to be defined.

## Figures and table

**Table 1: patient characteristics**

	Overall (n=238)	Treated (n=163)	Untreated (n=75)	P Value
<b>Demographic characteristics</b>				
Age	65 [58-73]	68 [58-74]	65 [57-72]	0.2
Male gender	165 (60)	116 (71)	49 (65)	0.4
Body Mass Index	22 [20-28]	22 [20-29]	24 [20-28]	0.9
Baseline creatininemia	68 [55-85]	70 [57-90]	64 [51-74]	0.01
Baseline GFR <sup>a</sup>	93 [74-106]	90 [70-105]	98 [85-112]	0.01
<b>Comorbidities</b>				
Alcoholic	53 (22)	36 (22)	17 (23)	0.9
Chronic hypertension	135 (57)	105 (65)	30 (40)	0.0004
Smoker	115 (48)	79 (48)	36 (48)	0.9
Diabetes mellitus	59 (25)	45 (28)	14 (19)	0.1
Autoimmune disease	23 (10)	19 (12)	4 (5)	0.1
Dyslipidemia	78 (33)	59 (36)	19 (25)	0.1
Atrial fibrillation	28 (12)	21 (13)	7 (9)	0.4
Stroke	31 (13)	27 (17)	4 (5)	0.02
Coronary Heart Disease	42 (18)	32 (20)	10 (13)	0.2
Peripheral artery disease	28 (12)	19 (12)	9 (12)	0.9
Immunosuppression	46 (19)	29 (18)	17 (23)	0.4
Chronic Kidney Disease	50 (19)	40 (25)	10 (13)	0.01
<b>Type of treatment</b>				
				NA
Calcium channel blockers	54 (33)	54 (33)	0 (0)	
$\alpha$ -adrenoceptor antagonist	51 (31)	51 (31)	0 (0)	
Both calcium channel blockers and $\alpha$ -adrenoceptor antagonist	36 (22)	36 (22)	0 (0)	
Other	22 (13)	22 (13)	0 (0)	
<b>Septic shock characteristics</b>				
SOFA score	12 [9-13]	12 [10-13]	11 [9-13]	0.4
IGS II score	63 [50-78]	63 [49-78]	63 [53-77]	0.7
Maximum lactate level	3.4 [2.5-5.2]	3.4 [2.5-5.2]	3.5 [2.6-6.3]	0.6
Vasopressor treatment duration (days)	3 (1-5)	3 [2-4]	3 [2-5]	0.8
Minimal MAP (mmHg)	50 [45-55]	50 [46-55]	50 [45-55]	0.01
MAP<65mmHg duration (hours)	3 [2-5]	3 [2-5]	3 [2-7]	
Maximum norepinephrine dose ( $\mu$ g/kg/min)	0.53 [0.30-1.03]	0.50 [0.29-1.02]	0.56 [0.33-1.1]	0.5
Change in weight at norepinephrine discontinuation (kg)	6 [2-10]	7 [4-13]	5 [0.6-7]	0.0008
Sedation duration	2 [1-5]	3 [1-5]	2 [1-4]	0.01
Mechanical Ventilation	193 (81)	136 (83)	57 (77)	0.2
AKI	205 (86)	140 (86)	65 (87)	0.9
KDIGO stage :				0.6
KDIGO 1	31 (15)	24 (15)	7 (9)	
KDIGO 2	56 (27)	35 (21)	21 (28)	
KDIGO 3	118 (58)	81 (50)	37 (49)	

Data are expressed as the median [interquartile range] or number (%).

<sup>a</sup>Calculated using the CKD-EPI formula.

AKI. Acute Kidney Injury; MAP, mean arterial pressure;

**Table 2: Post-septic shock hypertension characteristics**

	<b>Overall (n=238)</b>	<b>Treated (n=163)</b>	<b>Untreated (n=75)</b>	<b>P Value</b>
Hypertension stage :				<0.0001
Stage 1	86 (36)	37 (23)	49 (65)	
Stage 2	99 (42)	77 (47)	22 (29)	
Stage 3	53 (22)	49 (30)	4 (5)	
Maximum systolic arterial pressure	190 [178-203]	195 [184-206]	180 [173-190]	<0.0001
Maximum mean arterial pressure	125 [114-133]	127 [115-135]	121 [110-129]	0.009
Maximum diastolic arterial pressure	89 [80-100]	90 [80-102]	87 [80-95]	0.2
Delay between onset of hypertension and norepinephrine withdrawal (days)	1 [0-2]	1 [0-1]	1 [1-2]	0.02
Delay between onset of hypertension and morphine withdrawal (days)	1 [0-3]	1 [0-2]	2 [1-3]	0.04
Delay between onset of hypertension and sedative withdrawal (days)	1 [0-3]	1 [0-2]	2 [1-3]	0.003
Delay between onset of hypertension and weaning from mechanical ventilation(days)	-3 [-9--1]	-4 [-9- -1]	-2 [-7-1]	0.02
Delay between onset of hypertension onset and the introduction of a treatment (days)	1 [0-2]	1 [0-2]	NA	NA
Pain evaluation at the onset of hypertension (NS/BPS)	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.6

Data are expressed as the median [interquartile range] or number ().

**Table 3: Primary and Secondary Outcomes**

	<b>Overall (n=238)</b>	<b>Treated (n=163)</b>	<b>Untreated (n=75)</b>	<b>P Value</b>
<b>Primary outcome</b>				
Hypertension controlled within 3 days	87 (37)	46 (28)	41 (55)	<0.0001
<b>Secondary outcomes</b>				
Hypertension controlled within 7 days	97 (41)	59 (39)	38 (64)	0.0007
Major Cardiovascular Events	49 (20)	43 (26)	6 (8)	0.001
Paroxysmal atrial fibrillation	65 (27)	48 (29)	17 (23)	0.3
Hypertension at discharge	122 (53)	99 (63)	23 (31)	<0.0001
Renal Replacement Therapy	74 (31)	54 (33)	20 (27)	0.3
Renal Replacement Therapy duration	5 [2-11]	5 [3-11]	4 [1-30]	1
Renal recovery	130 (77)	93 (77)	37 (76)	0.8
MAKE <sup>30</sup>	106 (45)	76 (47)	30 (40)	0.3
Mechanical ventilation duration (days)	6 [3-13]	7 [3-14]	5 [2-10]	0.1
ICU length of stay	12 [7-22]	14 [8-22]	9 [5-22]	0.01
Mortality	47 (20)	33 (21)	14 (19)	0.7

Data are expressed as the median [interquartile range] or number (.).  
 MAKE<sup>30</sup>: Major Adverse Kidney events

**Table 4: Predictive factors for blood pressure uncontrol within 72 hours of post-septic shock hypertension according to Univariate and Multivariate Analysis**

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
<b>No hypertension control vs hypertension control</b>						
Age	1.03	1-1.05	0.007	1.03	1-1.05	0.02
History of hypertension			0.05			
Yes	1.7	1-2.9				
No	0.59	0.34-1				
History of autoimmune disease			0.03			0.09
Yes	3.01	1.08-10.65		2.76	0.95-10.2	
No	0.33	0.09-0.92		0.36	0.1-1.06	
History of dyslipidemia			0.07			
Yes	1.71	0.96-3.12				
No	0.58	0.32-1.04				
History of stroke			0.07			
Yes	2.18	0.94-5.68				
No	0.46	0.18-1.06				
History of Peripheral Artery Disease			0.09			
Yes	2.2	0.9-6.19				
No	0.46	0.16-1.11				
SOFA score	0.94	0.86-1.01	0.09	0.93	0.85-1.01	0.1
Time from norepinephrine withdrawal to onset of hypertension	0.75	0.59-0.93	0.009	0.76	0.6-0.96	0.02
Hypertension stage			0.003			0.01
Stage 1	0.43	0.25-0.74		0.47	0.26-0.84	
Stage 2-3	2.32	1.34-4.04		2.12	1.19-3.78	
Sedation time	0.96	0.91-1	0.06			
Mechanical ventilation time	0.98	0.96-1	0.1			
Acute Kidney Injury			0.4			
Yes	1.4	0.65-2.96				
No	0.72	0.34-1.55				

**Sup Table 1: Outcomes according to the control of hypertension by the third day after its onset**

	<b>Controlled (n=87)</b>	<b>Uncontrolled (n=150)</b>	<b>P Value</b>
Major Cardiovascular Events	16 (18)	33 (22)	0.5
Paroxysmal atrial fibrillation	27 (31)	37 (25)	0.3
Hypertension at discharge	31 (36)	91 (62)	<0.0001
Renal Replacement Therapy	28 (32)	46 (31)	0.8
Renal Replacement Therapy duration	7 [2-20]	4 [2-10]	0.2
Renal recovery	45 (73)	84 (78)	0.5
MAKE <sup>30</sup>	38 (44)	67 (45)	0.9
Mechanical ventilation duration (days)	8 [3-15]	6 [2-12]	0.06
ICU length of stay	14 [6-26]	12 [8-21]	0.7
Mortality	17 (20)	29 (20)	1

Data are expressed as the median [interquartile range] or number ().  
 MAKE<sup>30</sup>:Major Adverse Kidney events

**Figure 1: Flow chart**

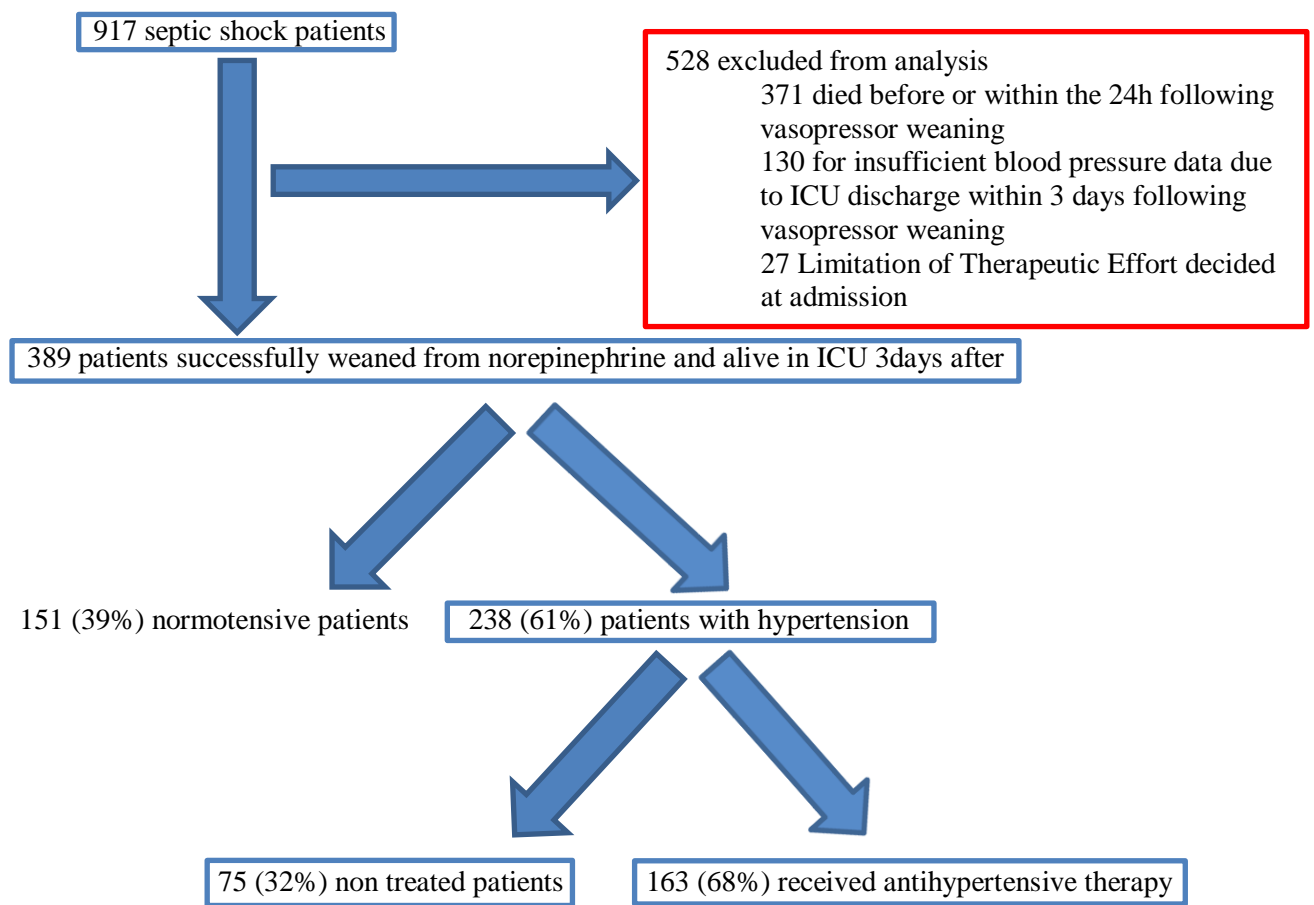


Figure 2: Mean pressures at day 3 treated vs untreated

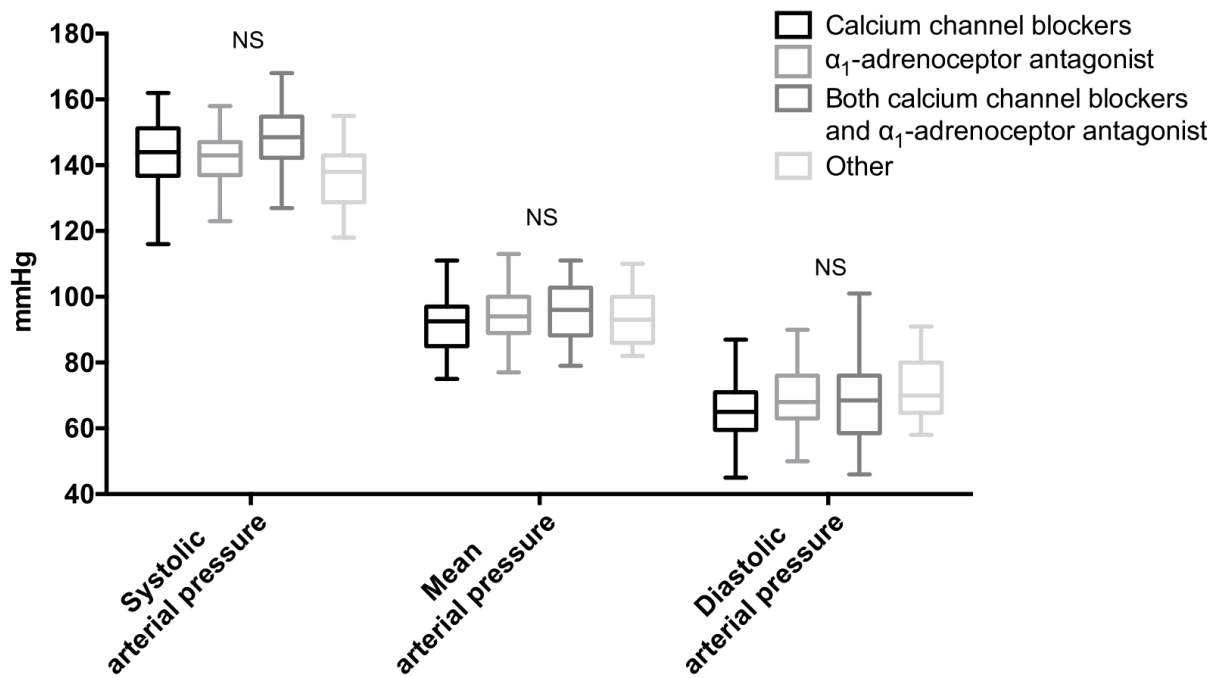
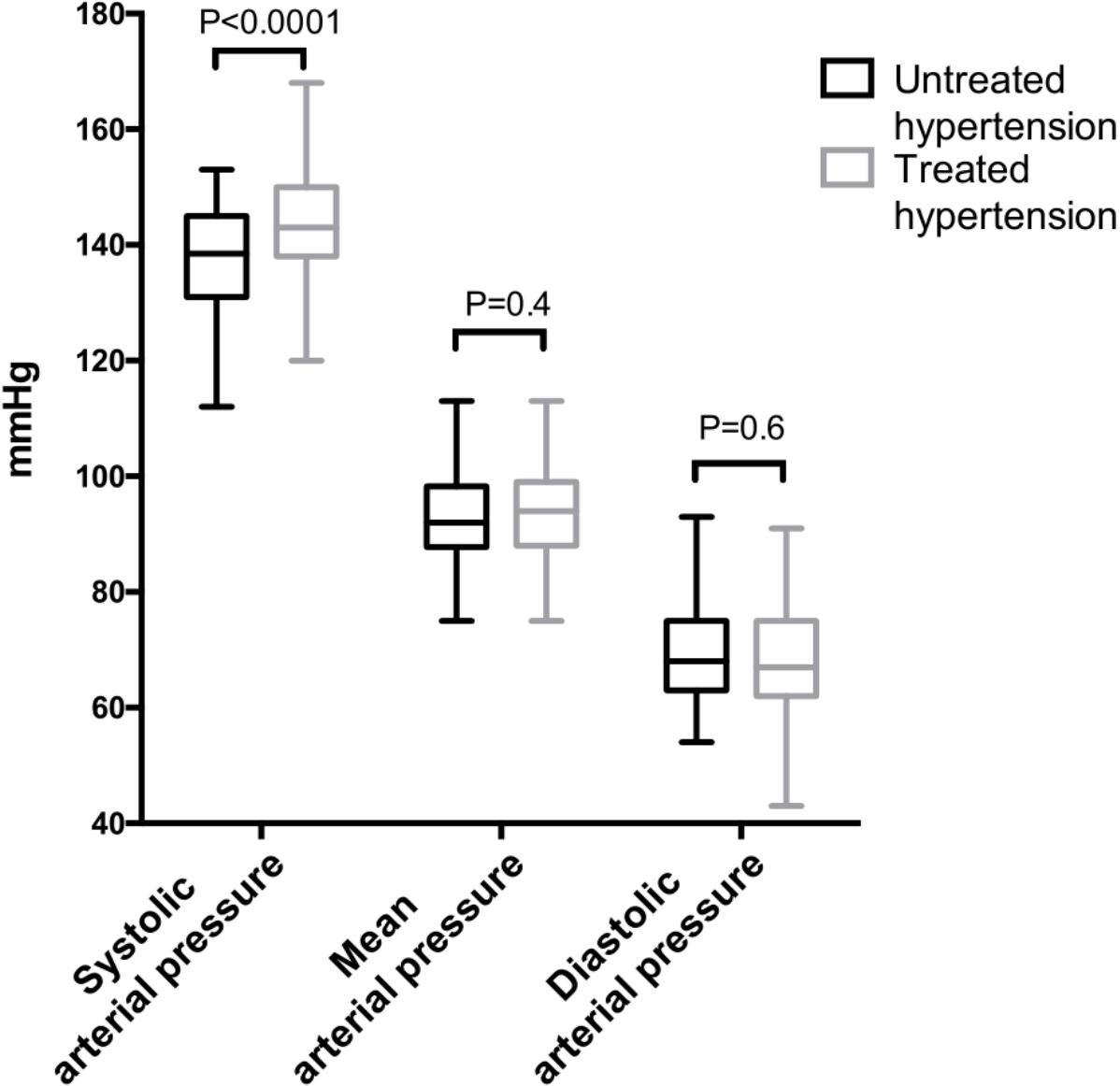




Figure 3: Mean pressure at day 3 according to treatment



## IV-Discussion

61% des 389 patients de notre cohorte monocentrique rétrospective ont présenté un épisode hypertensif d'au minimum 24h dans la semaine suivant le sevrage de la noradrénaline au décours d'un choc septique. 68% de ces patients ont reçu un traitement anti-hypertenseur, les principales molécules utilisées étaient l'urapidil et/ou la nifédipine (87%). L'efficacité du traitement était faible avec un contrôle satisfaisant chez seulement 28% des patients traités à 72h du début de l'épisode hypertensif malgré une prise en charge débutant pour 75% des patients avant la 48ème heure. Le contrôle tensionnel ne semblait cependant pas associé à une réduction de la mortalité à 1 mois de l'inclusion ou à un meilleur devenir rénal. Au contraire on notait plus d'évènements cardiovasculaires majeurs dans le groupe des patients traités 26% contre 8% ( $p=0,001$ ).

Nous retrouvons donc dans notre cohorte ce phénomène d'hypertension précoce dans les suites d'un choc septique décrit initialement par Gaci et al (9). L'incidence y est beaucoup plus importante (61% contre 22%) mais cela était attendu, les définitions employées n'étant pas comparables : la période d'intérêt est plus longue dans notre étude (7 jours contre 24h) et nous avons utilisé les chiffres tensionnels en plus de l'emploi d'anti-hypertenseur pour définir l'hypertension.

Cette HTA est probablement un phénomène complexe, relevant de plusieurs mécanismes potentiellement intriqués. L'ensemble des données recueillies permettront de rechercher une association avec le sevrage en sédatifs et morphiniques, la prise de poids et la variation du bilan entrée-sortie lors des analyses portant sur l'intégralité de la cohorte. On peut cependant déjà noter que la douleur et l'inconfort évalués à l'aide de l'échelle numérique et du BPS étaient très faibles chez les hypertendus (0 IC 75% [0-0]) et que la majorité des accès hypertensifs survenant chez des patients ayant été intubés-ventilés a débuté avant l'extubation, rendant peu probable une participation significative du stress et de la décharge sympathique induits par l'extubation et l'augmentation du travail respiratoire à ces épisodes hypertensifs. Une hypothèse que nous avons évoqué dans l'introduction était celle d'un rebond hypertensif transitoire secondaire à la perturbation des effecteurs et des régulateurs de l'homéostat tensionnel. Deux observations faites au sein de notre cohorte sont compatibles avec les caractéristiques attendues de tels épisodes : une survenue précoce au sevrage des amines avec un délai médian de survenue d'un jour après le sevrage et un caractère transitoire objectivé par une durée médiane des épisodes de 3 jours dans le groupe non traité associée au fait que 47% (111) des patients hypertendus de la cohorte ne prenaient pas d'antihypertenseurs à la sortie de l'hôpital.

La prescription d'anti-hypertenseurs n'était pas protocolisée ou systématisée au sein des services étudiés et les différences entre les deux groupes mettent en avant les déclencheurs de prescription chez les cliniciens, qui sont autant de biais de sélection potentiels. La sévérité de l'HTA est un déclencheur évident, la moyenne des pressions artérielles sur les premières 24 heures de

l'épisode était supérieure à 160/100mmHg chez 77% des patients du groupe traité contre 34% des patients du groupe non traité et la valeur maximale de PAS atteinte au cours des 7 jours du suivi était significativement plus élevée dans le groupe traité que non traité 195 [184-206] contre 180 [173-190] ( $p < 0,0001$ ). Le groupe traité comprenait une proportion significativement plus importante d'hypertendus chroniques, d'insuffisants rénaux et de patients avec des antécédents neuro-vasculaires ou présentant des apnées du sommeil. Il est probable que les antécédents du patient jouent aussi un rôle dans le déclenchement de la prescription, le rapport bénéfice/risque perçu par le clinicien de l'introduction d'un traitement hypotenseur aussi peu de temps après le sevrage de la noradrénaline paraît meilleur chez un patient au risque cardio-vasculaire connu.

Ainsi, la non-protocolisation du traitement a favorisé au sein du groupe traité une surreprésentation des épisodes hypertensifs les plus sévères et de certaines comorbidités associées à un risque cardio-vasculaire augmenté. Ce biais permet de fournir une explication partielle à un résultat surprenant de ce travail : la survenue plus fréquente d'événements cardio-vasculaires majeurs dans le groupe des patients traités, 26% contre 8% ( $p = 0,001$ ). Groupe qui en plus de présenter des hypertension plus sévères et un risque cardio-vasculaire basal supérieur dégage une impression de plus grande fragilité (prise de poids supérieure au cours du choc, durées de séjour en réanimation plus longue...). Cette explication seule n'est cependant pas satisfaisante et la construction du recueil ne permet pas d'écarter l'hypothèse d'un effet délétère des traitements antihypertenseurs. La correction trop rapide d'une HTA peut en effet se révéler néfaste et une baisse progressive et prudente de la tension artérielle est recommandée dans de nombreuses urgences hypertensives (101). Une correction trop brutale peut entraîner une hypoperfusion, surtout si l'autorégulation est perturbée. Or la population du groupe traité présente de nombreuses comorbidités favorisant les perturbations chroniques de l'autorégulation vasculaire auxquelles s'ajoutent les séquelles de l'épisode septique récent : l'épisode d'hypertension-hypotension agirait comme un second hit sur un organisme déjà fragilisé. Nous n'avons pas recueilli les épisodes hypotensifs sous traitement antihypertenseur, notamment lors de son instauration, pas plus que la vitesse de correction de l'HTA. Cela constitue donc une des principales interrogations et limites de ce travail.

Le taux de non-contrôle chez les patients traités est de 72% à 72 heures et il est probablement sous-estimé. Nous l'avons vu dans le groupe non traité de nombreux épisodes hypertensifs sont transitoires : 55% des patients de ce groupe ne sont spontanément plus hypertendus à 72 heures. Il est donc très probable qu'une partie des patients du groupe traité ait présenté des épisodes similaires qui ont été considérés « contrôlés » sur les premières 72 heures. La définition du contrôle peut être discutée. Le seuil utilisé a été choisi par analogie avec le seuil utilisé en hypertension chronique, mais nous n'avons pas trouvé de données pour appuyer sa pertinence en aigu. Mis à part quelques situations

particulières comme les accidents vasculaires cérébraux, les cibles tensionnelles et vitesse de correction recommandées à la phase aigüe des urgences hypertensives (101) sont consensuelles et l'on dispose rarement d'essais interventionnels randomisés. Nous avons également choisi d'utiliser la moyenne des pressions au 3<sup>ème</sup> et au 7<sup>ème</sup> jour pour évaluer le contrôle tensionnel, cette définition ne rend pas compte d'un autre mécanisme lésionnel de l'HTA : les pics tensionnels et variations rapides. Nous n'avons pas recueilli le nombre ou l'importance des à-coups tensionnels survenant au cours des épisodes hypertensifs étudié. La variabilité des pressions systolique, diastolique et moyenne a elle été recueillie mais sera analysée dans un prochain travail. Enfin, la pertinence clinique de la différence de pression artérielle entre les patients considérés contrôlés ou non peut se discuter. Elle n'est significative que pour les pressions artérielles systoliques moyennes avec des médianes relativement proches (136 mmHg contre 145 mmHg) et comme souligné précédemment si en chronique les bénéfices sur la morbi-mortalité cardiovasculaire d'une baisse de 10 mmHg de la PAS sont étayés par des données robustes (102) il n'en est pas de même en aigu. 25% des patients du groupe non contrôlé ont cependant des PAS moyennes supérieure à 150 mmHg au troisième jour et c'est probablement à ce groupe qu'il faudrait comparer les patients à l'HTA contrôlée. L'étude a possiblement manqué de puissance et une piste pour des travaux futurs serait de dichotomiser plus clairement les groupes contrôlés et non contrôlés pour limiter le chevauchement des populations des deux groupes.

Malgré les limites de cette étude en ce qui concerne l'évaluation du contrôle tensionnel, la stratégie médicamenteuse choisie privilégiant la nicardipine et l'urapidil apparaît peu efficace, même lors de leur utilisation combinée. Les facteurs associés à un non-contrôle, l'âge et les chiffres tensionnels initiaux sont non modifiables. Aussi, deux stratégies semblent possibles pour optimiser le contrôle tensionnel : un recours plus fréquent à la bithérapie et l'emploi d'autres classes médicamenteuses. Le traitement pourrait en effet être plus intensif. Malgré le fréquent non-contrôle la bithérapie n'est employée que chez 22% des patients hypertendus traités. Le taux de contrôle des patients sous bithérapie reste non satisfaisant, mais dans notre cohorte et en l'absence de protocole elle a probablement été réservée aux accès les plus sévères et aurait certainement pu permettre de contrôler une partie des hypertensions sous monothérapie. Les données accumulées en hypertension chronique (efficacité supérieure de la bithérapie faible dose comparée à la monothérapie à dose maximale, bon profil de tolérance..) ont conduit l'ESC/ESH à recommander de privilégier les bithérapies, même à l'initiation du traitement (60). Il est intéressant de constater que l'hypertension chronique ne fait pas partie des facteurs de non-contrôle en analyse multivarié. Cependant, 50% des hypertensions chroniques étaient non connues d'après une étude prospective française récente (63) aussi de nombreux hypertendus chroniques n'ont probablement pas été inclus dans l'analyse. De plus l'antécédent « hypertension chronique » regroupe des patients très différents allant de l'hypertendu essentiel sous monothérapie au patient non équilibré sous-trithérapie. Il semble illusoire de vouloir contrôler une HTA habituellement sous bi ou trithérapie avec de l'urapidil en monothérapie. Il aurait

été intéressant de recueillir le nombre de traitements antihypertenseurs habituellement pris par le patient pour pouvoir intégrer ces données à l'analyse multivariée.

Une autre approche thérapeutique serait d'employer d'autres classes médicamenteuses. Les classes employées en chronique sont les IEC, les sartans, les inhibiteurs calciques, les diurétiques et les bêtabloquants. Les inhibiteurs calciques sont déjà employés en première intention. Un emploi plus fréquent des diurétiques serait aisé à obtenir des réanimateurs habitués à les manipuler et ferait sens, la période de récupération du choc septique est fréquemment associée à une inflation hydrosodée (+6 kgs chez les hypertendus de notre cohorte à l'arrêt de la noradrénaline). Le labétalol, bêtabloquant vasodilatateur, fait aussi partie de la pharmacopée classique de réanimation et pourrait probablement être intégré aux molécules de première intention. Les classes les plus sujettes à controverse sont les IEC et les sartans. Leur emploi est intellectuellement séduisant à plus d'un titre : leur efficacité est connue, leur action synergique avec de nombreuses classes et leur mécanisme d'action est particulièrement adapté à l'hyperréninisme qui semble perdurer après le choc septique. Cependant, les données de la littérature sont hétérogènes et leur emploi freiné par la crainte d'un second hit rénal iatrogène. Les HTA observées dans notre cohorte survenaient pour beaucoup dans les 48 heures suivant le sevrage de la noradrénaline, donc à proximité de l'agression systémique. Si ces deux classes ont probablement leur place dans l'HTA post septique leur emploi reste limité à ce jour par la question non résolue du moment optimal de leur introduction. On terminera cette partie sur le contrôle tensionnel en rappelant que le contrôle optimal de l'HTA reste même en chronique problématique avec en France en 2016 un contrôle satisfaisant de la tension artérielle obtenu chez seulement 55% des patients traités (63).

L'incidence de l'insuffisance rénale aigüe septique varie selon les séries du fait de populations et de définitions hétérogènes (inclusion de sepsis et sepsis sévère, définitions de l'IRA variable) mais même pour des patients en choc septique est généralement proche de 50%. Elle est au sein des hypertendus de notre cohorte beaucoup plus importante (87%). Cela est essentiellement dû à nos critères d'inclusion. Nous n'avons retenu que les chocs septiques selon sepsis-3. Les patients les moins graves c'est-à-dire ceux sortant rapidement du service après sevrage de la noradrénaline n'étaient pas inclus (on devait disposer des données tensionnelles en réanimation des trois jours suivant le sevrage), il en était de même pour les patients décédés dans les 24 heures suivant l'admission qui n'ont souvent pas le temps de développer une IRA selon les critères KDIGO. Le traitement était sans effet sur la récupération rénale évalué selon les critères KDIGO ou sur le devenir rénal évalué par le MAKE<sup>30</sup>. L'évaluation du devenir rénal est cependant difficile surtout en rétrospectif. La clairance estimée de la créatinine est un des critères que nous avons utilisés mais elle est soumise à un biais majeur du fait de notre recrutement (population de réanimation avec des durées médianes de séjour de 9 jours pour le groupe non traité et 14 jours pour le groupe traité) et de la précocité de l'évaluation : la sarcopénie. Les clairances estimées pouvaient être ici faussement rassurantes. Par ailleurs, comme évoqué dans l'introduction les séquelles et les processus pathologiques enclenchés par l'épisode d'insuffisance

rénale aigue peuvent favoriser l'évolution vers la maladie rénale chronique. Cette évolution se fait à bas bruit et les bilans initiaux surtout s'ils se limitent à la clairance estimée de la créatinine sont faussement rassurants. Dans l'étude de Chua et al (8) s'intéressant à une cohorte d'AKI septique, 20% des patients ayant présenté une AKI stade I résolutive en moins de 5 jours présenteront une altération de la fonction rénale à 1 an, définie par un critère composite associant créatininémie supérieure à 125% de la créatininémie basale, entrée en dialyse chronique et décès après la sortie de l'hôpital. Hsu et al (54) en s'intéressant à une cohorte de 769 patients ayant présenté une IRA avec appariement à des patients non IRA (ratio 1 :1) suivie sur 5 ans ont retrouvé à 3 mois de l'épisode une meilleure performance pour la prédiction de l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique du ratio albumine/créatinine urinaire par rapport au DFG estimé. Ainsi, l'évaluation de l'effet du contrôle tensionnel sur la récupération et le devenir rénal a probablement été trop précoce dans ce travail et limitée par les données à disposition voire par les faibles différences de pressions artérielle entre le groupe contrôlé et non contrôlé telles que discutées précédemment.

La plupart des limites de ce travail ont déjà été évoquées et tiennent essentiellement à son caractère rétrospectif et monocentrique. De nombreux patients ont été exclus pour données manquantes. La définition des seuils de contrôle de l'HTA s'est faite par analogie avec le chronique sans pouvoir s'appuyer sur des données robustes et il existe un probable chevauchement entre les populations HTA contrôlées et HTA non contrôlée. Le groupe traité est marqué par un biais de sélection certain, les praticiens étant plus enclins à traiter les épisodes hypertensifs les plus graves chez les patients les plus fragiles. L'évaluation précise du retentissement des épisodes hypertensifs et de la tolérance du traitement antihypertenseur était difficile et limitée par les données enregistrées et les observations médicales. L'évaluation du devenir rénal est rendue difficile par l'absence de créatininémie basale chez un certain nombre de patients (13%), une évaluation probablement trop précoce et une rare étude du sédiment urinaire.

Malgré ces limites, cette cohorte est parvenue à réunir des chocs septiques graves, en témoignent les comorbidités des patients, les caractéristiques des chocs (SOFA médian à 12, IGS-II à 63) et les très fréquentes défaillances d'organes (81% d'intubés-ventilés, 87% d'IRA). Elle a permis de confirmer la fréquence et la prise en charge non optimale de l'hypertension survenant peu après la résolution d'un choc septique. Si ce travail ne fournit pas d'arguments en faveur d'un traitement des épisodes hypertensifs, il reste cependant intéressant de par ses potentielles implications en chronique. En effet, une partie des HTA observées sont probablement des HTA chroniques méconnues découvertes à l'occasion de la médicalisation du patient et le séjour peut marquer le début de la prise en charge de l'HTA avec une hospitalisation en médecine polyvalente ou spécialisée dans les suites, ou plus simplement par un relais de l'information au médecin traitant du patient. Il en est de même

pour le devenir rénal pour lequel le séjour de réanimation peut s'inscrire dans la prise en charge chronique, que ce soit par un courrier au médecin traitant proposant une surveillance rénale rapprochée ou en programmant directement une consultation spécialisée à distance pour les patients les plus à risque (protéinurie, non récupération partielle...).

## **V-Conclusion**

L'HTA survenant au décours du choc septique est un phénomène fréquent dans la semaine suivant le sevrage des amines vasopressives. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués les deux principaux étant probablement une HTA « rebond » transitoire secondaire aux perturbations des régulateurs et effecteurs de l'homéostasie tensionnelle et un retour à l'état habituel chez les hypertendus chroniques. Quelques soient les mécanismes impliqués le contrôle tensionnel n'est pas satisfaisant dans notre centre. Les deux principales molécules utilisées la nicardipine et l'urapidil sont d'efficacité comparable et même leur emploi combiné reste grevé d'un taux de non-contrôle important. La morbidité à court terme de l'HTA au sein de cette cohorte était cependant faible, sans bénéfice retrouvé au traitement de l'HTA. Même si les limites de ce travail empêchent toute conclusion robuste quant à l'intérêt d'une stratégie de contrôle tensionnel, il en ressort que si l'on venait à chercher à obtenir un contrôle tensionnel satisfaisant en réanimation un changement des pratiques paraît nécessaire avec l'emploi d'autres classes, dont la place et la sécurité d'emploi en réanimation reste pour certaines à définir.

## VI-Références bibliographiques

1. Quenot JP, Pavon A, Fournel I, Barbar SD, Bruyère R. Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques. *Réanimation*. 1 mai 2015;24(3):303-9.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
3. SepNet Critical Care Trials Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*. 1 déc 2016;42(12):1980-9.
4. De La Rica AS, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Ann Transl Med*. 13 sept 2016;4(17):2.
5. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 8 nov 2001;345(19):1368-77.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. mars 2017;45(3):486-552.
7. Jackson JC, Pandharipande PP, Girard TD, Brummel NE, Thompson JL, Hughes CG, et al. Depression, Posttraumatic Stress Disorder, and Functional Disability in Survivors of Critical Illness: results from the BRAIN ICU (Bringing to light the Risk Factors And Incidence of Neuropsychological dysfunction in ICU survivors) Investigation: A Longitudinal Cohort Study. *Lancet Respir Med*. mai 2014;2(5):369-79.
8. Chua H-R, Wong W-K, Ong VH, Agrawal D, Vathsala A, Tay H-M, et al. Extended Mortality and Chronic Kidney Disease After Septic Acute Kidney Injury. *J Intensive Care Med*. 1 juin 2020;35(6):527-35.
9. Gaci R, Lemarie J, Conrad M, Cravoisy A, Bollaert PE, Gibot S. Early hypertension after vasopressor weaning during septic shock: associated factors and prognostic significance. *Minerva Anesthesiol*. 2018;84(2):8.
10. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med*. juin 2008;36(6):1701-6.
11. Arfaras-Melainis A, Polyzogopoulou E, Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Ikonomidis I, Mebazaa A, et al. Heart failure and sepsis: practical recommendations for the optimal management. *Heart Fail Rev*. 1 mars 2020;25(2):183-94.
12. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RML, Santhakumaran S, et al. Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med*. 27 oct 2016;375(17):1638-48.



13. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, Morichau-Beauchant T, Leone M, Frederique G, et al. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 10 2018;72(2):173-82.
14. Hamzaoui O, Jozwiak M, Geffriaud T, Sztrymf B, Prat D, Jacobs F, et al. Norepinephrine exerts an inotropic effect during the early phase of human septic shock. *Br J Anaesth.* 1 mars 2018;120(3):517-24.
15. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability. *Crit Care [Internet].* 2015 [cité 12 mai 2020];19(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4308932/>
16. Lambden S. Bench to bedside review: therapeutic modulation of nitric oxide in sepsis—an update. *Intensive Care Med Exp [Internet].* 2 déc 2019 [cité 12 mai 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6888802/>
17. Burgdorff A-M, Bucher M, Schumann J. Vasoplegia in patients with sepsis and septic shock: pathways and mechanisms. *J Int Med Res.* avr 2018;46(4):1303-10.
18. Wei-Wei S, Yang Y, Yun S, Chun J. KATP channel action in vascular tone regulation: from genetics to diseases. *Sheng Li Xue Bao.* 25 févr 2012;64(1):1-13.
19. Hall A, Busse LW, Ostermann M. Angiotensin in Critical Care. *Crit Care.* 20 mars 2018;22(1):69.
20. Martineau D, Lamouche S, Briand R, Yamaguchi N. Functional involvement of angiotensin AT2 receptor in adrenal catecholamine secretion in vivo. *Can J Physiol Pharmacol.* mai 1999;77(5):367-74.
21. Touyz RM. Oxidative stress and vascular damage in hypertension. *Curr Hypertens Rep.* févr 2000;2(1):98-105.
22. Guo F, Chen X-L, Wang F, Liang X, Sun Y-X, Wang Y-J. Role of angiotensin II type 1 receptor in angiotensin II-induced cytokine production in macrophages. *J Interferon Cytokine Res Off J Int Soc Interferon Cytokine Res.* avr 2011;31(4):351-61.
23. Mateo T, Abu Nabah YN, Abu Taha M, Mata M, Cerdá-Nicolás M, Proudfoot AEI, et al. Angiotensin II-induced mononuclear leukocyte interactions with arteriolar and venular endothelium are mediated by the release of different CC chemokines. *J Immunol Baltim Md 1950.* 1 mai 2006;176(9):5577-86.
24. Pastore L, Tessitore A, Martinotti S, Toniato E, Alesse E, Bravi MC, et al. Angiotensin II stimulates intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression by human vascular endothelial cells and increases soluble ICAM-1 release in vivo. *Circulation.* 12 oct 1999;100(15):1646-52.
25. Ferreira JA, Bissell BD. Misdirected Sympathy: The Role of Sympatholysis in Sepsis and Septic Shock. *J Intensive Care Med.* févr 2018;33(2):74-86.
26. Schmidt C, Kurt B, Höcherl K, Bucher M. Inhibition of NF-kappaB activity prevents downregulation of alpha1-adrenergic receptors and circulatory failure during CLP-induced sepsis. *Shock Augusta Ga.* sept 2009;32(3):239-46.
27. Bucher M, Kees F, Taeger K, Kurtz A. Cytokines down-regulate alpha1-adrenergic receptor expression during endotoxemia. *Crit Care Med.* févr 2003;31(2):566-71.

28. Landry Donald W., Levin Howard R., Gallant Ellen M., Ashton Robert C., Seo Susan, D'Alessandro David, et al. Vasopressin Deficiency Contributes to the Vasodilation of Septic Shock. *Circulation*. 4 mars 1997;95(5):1122-5.
29. Bucher M, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A. Cytokine-mediated downregulation of vasopressin V1A receptors during acute endotoxemia in rats. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 1 avr 2002;282(4):R979-84.
30. Findling JW, Waters VO, Raff H. The dissociation of renin and aldosterone during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 1987;64(3):592-5.
31. du Cheyron D, Lesage A, Daubin C, Ramakers M, Charbonneau P. Hyperreninemic hypoaldosteronism: a possible etiological factor of septic shock-induced acute renal failure. *Intensive Care Med*. oct 2003;29(10):1703-9.
32. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Ashare A. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis. *Crit Care*. 2010;14(1):R24.
33. Chung KS, Song JH, Jung WJ, Kim YS, Kim SK, Chang J, et al. Implications of Plasma Renin Activity and Plasma Aldosterone Concentration in Critically Ill Patients with Septic Shock. *Korean J Crit Care Med*. 31 mai 2017;32(2):142-53.
34. Bellomo R, Wunderink RG, Szerlip H, English SW, Busse LW, Deane AM, et al. Angiotensin I and angiotensin II concentrations and their ratio in catecholamine-resistant vasodilatory shock. *Crit Care [Internet]*. 6 févr 2020 [cité 13 mai 2020];24. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006163/>
35. Khanna A, English SW, Wang XS, Ham K, Tumlin J, Szerlip H, et al. Angiotensin II for the Treatment of Vasodilatory Shock. *N Engl J Med*. 3 août 2017;377(5):419-30.
36. Bucher M, Ittner KP, Hobbhahn J, Taeger K, Kurtz A. Downregulation of angiotensin II type 1 receptors during sepsis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. août 2001;38(2):177-82.
37. Schmidt C, Höcherl K, Kurt B, Moritz S, Kurtz A, Bucher M. Blockade of multiple but not single cytokines abrogates downregulation of angiotensin II type-I receptors and anticipates septic shock. *Cytokine*. janv 2010;49(1):30-8.
38. Mederle K, Schweda F, Kattler V, Doblinger E, Miyata K, Höcherl K, et al. The angiotensin II AT1 receptor-associated protein Arap1 is involved in sepsis-induced hypotension. *Crit Care*. 2013;17(4):R130.
39. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. févr 2006;34(2):344-53.
40. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, Suffredini AF, Parrillo JE. Detection of Renal Blood Flow Abnormalities in Septic and Critically Ill Patients Using a Newly Designed Indwelling Thermodilution Renal Vein Catheter. *Chest*. juill 1990;98(1):170-9.
41. Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, Bellomo R. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: A pilot investigation\*. *Crit Care Med*. juin 2012;40(6):1768-76.

42. Harrois A, Grillot N, Figueiredo S, Duranteau J. Acute kidney injury is associated with a decrease in cortical renal perfusion during septic shock. *Crit Care* [Internet]. 15 juin 2018 [cité 24 mai 2020];22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6002990/>
43. Schneider AG, Hofmann L, Wuerzner G, Glatz N, Maillard M, Meuwly J-Y, et al. Renal perfusion evaluation with contrast-enhanced ultrasonography. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* févr 2012;27(2):674-81.
44. Kosaka J, Lankadeva YR, May CN, Bellomo R. Histopathology of Septic Acute Kidney Injury: A Systematic Review of Experimental Data. *Crit Care Med.* sept 2016;44(9):e897-903.
45. Aslan A, van den Heuvel MC, Stegeman CA, Popa ER, Leliveld AM, Molema G, et al. Kidney histopathology in lethal human sepsis. *Crit Care.* 27 déc 2018;22(1):359.
46. Cheng S-Y, Chou Y-H, Liao F-L, Lin C-C, Chang F-C, Liu C-H, et al. Losartan reduces ensuing chronic kidney disease and mortality after acute kidney injury. *Sci Rep* [Internet]. 28 sept 2016 [cité 27 mai 2020];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5039710/>
47. Rodríguez-Romo R, Benítez K, Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Gómez A, Aguilar-León D, et al. AT1 receptor antagonism before ischemia prevents the transition of acute kidney injury to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 1 févr 2016;89(2):363-73.
48. Barrera-Chimal J, Pérez-Villalva R, Rodríguez-Romo R, Reyna J, Uribe N, Gamba G, et al. Spironolactone prevents chronic kidney disease caused by ischemic acute kidney injury. *Kidney Int.* 1 janv 2013;83(1):93-103.
49. Zhang J, Rudemiller NP, Patel MB, Wei Q, Karlovich NS, Jeffs AD, et al. Competing Actions of Type 1 Angiotensin II Receptors Expressed on T Lymphocytes and Kidney Epithelium during Cisplatin-Induced AKI. *J Am Soc Nephrol JASN.* août 2016;27(8):2257-64.
50. Pechman KR, De Miguel C, Lund H, Leonard EC, Basile DP, Mattson DL. Recovery from renal ischemia-reperfusion injury is associated with altered renal hemodynamics, blunted pressure natriuresis, and sodium-sensitive hypertension. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* nov 2009;297(5):R1358-63.
51. Spurgeon-Pechman KR, Donohoe DL, Mattson DL, Lund H, James L, Basile DP. Recovery from acute renal failure predisposes hypertension and secondary renal disease in response to elevated sodium. *Am J Physiol Renal Physiol.* juill 2007;293(1):F269-278.
52. Mehrotra P, Patel JB, Ivancic CM, Collett JA, Basile DP. Th-17 cell activation in response to high salt following acute kidney injury is associated with progressive fibrosis and attenuated by AT-1R antagonism. *Kidney Int.* 1 oct 2015;88(4):776-84.
53. Horne KL, Packington R, Monaghan J, Reilly T, Selby NM. Three-year outcomes after acute kidney injury: results of a prospective parallel group cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 29 mars 2017 [cité 28 mai 2020];7(3). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372023/>
54. Hsu C, Chinchilli VM, Coca S, Devarajan P, Ghahramani N, Go AS, et al. Post-Acute Kidney Injury Proteinuria and Subsequent Kidney Disease Progression: The Assessment, Serial Evaluation, and Subsequent Sequelae in Acute Kidney Injury (ASSESS-AKI) Study. *JAMA Intern Med.* 1 mars 2020;180(3):402-10.
55. Rubin S, Orioux A, Clouzeau B, Rigotherier C, Combe C, Gruson D, et al. The Incidence of Chronic Kidney Disease Three Years after Non-Severe Acute Kidney Injury in Critically Ill

- Patients: A Single-Center Cohort Study. *J Clin Med* [Internet]. 14 déc 2019 [cité 1 juin 2020];8(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6947258/>
56. Hsu C, Hsu RK, Yang J, Ordonez JD, Zheng S, Go AS. Elevated BP after AKI. *J Am Soc Nephrol JASN*. mars 2016;27(3):914-23.
  57. Hessey E, Perreault S, Roy L, Dorais M, Samuel S, Phan V, et al. Acute kidney injury in critically ill children and 5-year hypertension. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. juin 2020;35(6):1097-107.
  58. On behalf of FROG-ICU investigators, Gayat E, Hollinger A, Cariou A, Deye N, Vieillard-Baron A, et al. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med*. mai 2018;44(5):598-605.
  59. Scarton M, Oppenheimer A, Chaïbi K, Dreyfuss D, Gaudry S. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers after KDIGO stage 3 acute kidney injury: use and impact on 2-year mortality in the AKIKI trial. *Crit Care*. déc 2019;23(1):148.
  60. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J*. 1 sept 2018;39(33):3021-104.
  61. Hsu C, Liu KD, Yang J, Glidden DV, Tan TC, Pravoverov L, et al. Renin-Angiotensin System Blockade after Acute Kidney Injury (AKI) and Risk of Recurrent AKI. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 janv 2020;15(1):26-34.
  62. Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Outcomes After Acute Kidney Injury. *JAMA Intern Med*. déc 2018;178(12):1681-90.
  63. Perrine AL, Lecoffre C, Blacher J, Olié V. NATIONAL PREVALENCE OF HYPERTENSION, TREATMENT AND CONTROL, IN FRANCE IN 2015 AND TEMPORAL TRENDS SINCE 2006. *J Hypertens*. juin 2018;36:e227.
  64. Levy D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drugs*. 1988;35 Suppl 5:1-5.
  65. Schmieder RE, Schlaich MP, Klingbeil AU, Martus P. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a meta-analysis of all randomized double-blind studies until December 1996). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. mars 1998;13(3):564-9.
  66. Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J*. mars 2001;141(3):334-41.
  67. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Med Clin North Am*. janv 2017;101(1):7-17.
  68. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med*. 4 janv 2001;344(1):17-22.
  69. Lip GYH, Coca A, Kahan T, Boriani G, Manolis AS, Olsen MH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and

ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE). *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 1 juin 2017;19(6):891-911.

70. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet Lond Engl.* 10 juill 2010;376(9735):112-23.
71. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 15 sept 1993;138(6):353-64.
72. The Association Between Midlife Blood Pressure Levels and Late-Life Cognitive Function. The Honolulu-Asia Aging Study - PubMed [Internet]. [cité 31 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7500533/>
73. Hsu C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated Blood Pressure and Risk of End-stage Renal Disease in Subjects Without Baseline Kidney Disease. *Arch Intern Med.* 25 avr 2005;165(8):923.
74. Griffin Karen A. Hypertensive Kidney Injury and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Hypertension.* 1 oct 2017;70(4):687-94.
75. Christensen PK, Hansen HP, Parving HH. Impaired autoregulation of GFR in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Kidney Int.* nov 1997;52(5):1369-74.
76. Christensen PK, Hommel EE, Clausen P, Feldt-Rasmussen B, Parving HH. Impaired autoregulation of the glomerular filtration rate in patients with nondiabetic nephropathies. *Kidney Int.* oct 1999;56(4):1517-23.
77. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, Arras S, Piras C, Panzarasa P, et al. Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter Italian study. *PloS One.* 2014;9(4):e93542.
78. van den Born B-JH, Löwenberg EC, van der Hoeven NV, de Laat B, Meijers JC, Levi M, et al. Endothelial dysfunction, platelet activation, thrombogenesis and fibrinolysis in patients with hypertensive crisis: *J Hypertens.* mai 2011;29(5):922-7.
79. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, Aschauer S, Wolzt M, Jilma B. Hypertensive emergencies are associated with elevated markers of inflammation, coagulation, platelet activation and fibrinolysis. *J Hum Hypertens.* juin 2013;27(6):368-73.
80. Rubin S, Cremer A, Boulestreau R, Rigotherier C, Kuntz S, Gosse P. Malignant hypertension: diagnosis, treatment and prognosis with experience from the Bordeaux cohort. *J Hypertens.* 2019;37(2):316-24.
81. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-184.
82. Derhaschnig U, Testori C, Riedmueller E, Hobl EL, Mayr FB, Jilma B. Decreased renal function in hypertensive emergencies. *J Hum Hypertens.* juill 2014;28(7):427-31.
83. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. THE ENDOTHELIUM IN SEPSIS. *Shock Augusta Ga.* mars 2016;45(3):259-70.

84. Post EH, Vincent J-L. Renal autoregulation and blood pressure management in circulatory shock. *Crit Care* [Internet]. 22 mars 2018 [cité 31 mai 2020];22. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5865356/>
85. Marik PE, Rivera R. Hypertensive emergencies: an update. *Curr Opin Crit Care*. déc 2011;17(6):569-80.
86. Wu K-S, Zhou J-C, Li H-Y, Gu D-Y, Pan K-H, Li W-D, et al. Antihypertensive therapy with nicardipine for patients with aortic disease is associated with more esmolol usage than urapidil. *J Thorac Dis*. déc 2014;6(12):1765-71.
87. Cotte J, D'Aranda E, Esnault P, Bordes J, Meaudre E. [Nicardipine induced hypoxia: role of hypoxic pulmonary vasoconstriction]. *Rev Pneumol Clin*. juin 2012;68(3):221-4.
88. Nakazawa K, Amaha K. Effect of nicardipine hydrochloride on regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Br J Anaesth*. avr 1988;60(5):547-54.
89. Mishra A, Reed RM, Eberlein M. Severe, Rapidly Reversible Hypoxemia in the Early Period after Bilateral Lung Transplantation. *Ann Am Thorac Soc*. juin 2016;13(6):979-85.
90. Kvam FI, Ofstad J, Iversen BM. Effects of antihypertensive drugs on autoregulation of RBF and glomerular capillary pressure in SHR. *Am J Physiol*. 1998;275(4):F576-584.
91. Bopp C, Auger C, Mebazaa A, Joshi GP, Schini-Kerth VB, Diemunsch P. Urapidil, but not dihydropyridine calcium channel inhibitors, preserves the hypoxic pulmonary vasoconstriction: an experimental study in pig arteries. *Fundam Clin Pharmacol*. oct 2019;33(5):527-34.
92. Shi J, Li Y, Xing C, Peng P, Shi H, Ding H, et al. Urapidil, compared to nitroglycerin, has better clinical safety in the treatment of hypertensive patients with acute heart failure: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:161-72.
93. YANG W, ZHOU Y-J, FU Y, QIN J, TAN S, CHEN X-M, et al. Therapeutic effects of intravenous urapidil in elderly patients with hypertension and acute decompensated heart failure: A pilot clinical trial. *Exp Ther Med*. juill 2016;12(1):115-22.
94. Peacock WF, Hilleman DE, Levy PD, Rhoney DH, Varon J. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. *Am J Emerg Med*. juill 2012;30(6):981-93.
95. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *JAMA*. 02 2018;319(1):62-75.
96. Wu M-H, Tsou P-Y, Wang Y-H, Lee M-TG, Chao CCT, Lee W-C, et al. Impact of post-sepsis cardiovascular complications on mortality in sepsis survivors: a population-based study. *Crit Care Lond Engl*. 2 sept 2019;23(1):293.
97. Ou S-M, Chu H, Chao P-W, Lee Y-J, Kuo S-C, Chen T-J, et al. Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 2016;194(2):209-17.
98. Peixoto AJ. Acute Severe Hypertension. Solomon CG, éditeur. *N Engl J Med*. 7 nov 2019;381(19):1843-52.

99. Palevsky PM, Molitoris BA, Okusa MD, Levin A, Waikar SS, Wald R, et al. Design of Clinical Trials in Acute Kidney Injury: Report from an NIDDK Workshop on Trial Methodology. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 mai 2012;7(5):844-50.
100. Semler MW, Rice TW, Shaw AD, Siew ED, Self WH, Kumar AB, et al. Identification of Major Adverse Kidney Events Within the Electronic Health Record. *J Med Syst*. juill 2016;40(7):167.
101. van den Born B-JH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 01 2019;5(1):37-46.
102. Ettihad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. mars 2016;387(10022):957-67.

## VII-Annexes

### Définition ESC/ESH de l'HTA

**Table 3** Classification of office blood pressure<sup>a</sup> and definitions of hypertension grade<sup>b</sup>

Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension <sup>b</sup>	≥140	and	<90

BP = blood pressure; SBP = systolic blood pressure.

<sup>a</sup>BP category is defined according to seated clinic BP and by the highest level of BP, whether systolic or diastolic.

<sup>b</sup>Isolated systolic hypertension is graded 1, 2, or 3 according to SBP values in the ranges indicated.

The same classification is used for all ages from 16 years.

©ESC/ESH 2018

### Définitions AKIN et KDIGO de l'insuffisance rénale aiguë

Criteria	AKIN Creatinine definition	Criteria	KDIGO Creatinine definition	Urine output*
Stage 1	≥0.3 mg/dL increase or ≥1.5-fold increase from baseline SCr within 48 hrs	Stage 1	≥0.3 mg/dL increase within 48 hrs or 1.5–1.9 times baseline within 7 days	<0.5 mL/kg/h for >6 hours
Stage 2	≥2-fold increase from baseline SCr	Stage 2	2.0–2.9 times baseline within 7 days	<0.5 mL/kg/h for 12 hours
Stage 3	≥3-fold increase from baseline SCr or increase to ≥4.0 mg/dL with an acute increase of >0.5 mg/dL or initiation of RRT	Stage 3	≥3 times baseline within 7 days or increase to ≥4.0 mg/dL with an acute increase of >0.5 mg/dL or initiation of RRT	<0.3 mL/kg/h for 24 hours or anuria for >12 hours



## VIII-Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis 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.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu 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 déshonoré et méprisé si j'y manque.



## RESUME

**Introduction :** La survenue d'une hypertension artérielle en réanimation au sevrage du support vasopresseur après un choc septique a été peu décrite mais semble fréquente, précoce et associée à un meilleur devenir. L'objectif principal de notre étude était d'analyser l'efficacité du traitement antihypertenseur administré en réanimation et de rechercher son effet sur le devenir. **Patients et méthodes :** Cohorte rétrospective incluant des patients admis pour choc septique entre 2016 et 2019 dans deux réanimations du CHU de Bordeaux et présentant dans les 7 jours suivant le sevrage en noradrénaline une hypertension définie par l'introduction d'un traitement antihypertenseur intraveineux ou des pressions artérielles sanglantes moyennées supérieures à 140mmHg (systolique) ou 90mmHg (diastolique) sur au moins 24h. **Résultats :** Sur les deux cent trente-huit patients inclus, 141 (68%) ont été traités dont 33% par un antagoniste  $\alpha 1$  (urapidil), 31% par un inhibiteur calcique (nicardipine) et 22% par leur association. L'hypertension était contrôlée au troisième jour pour 46 (28%) des patients. Les antihypertenseurs étaient d'efficacité et de tolérance comparable. Le devenir rénal à 1 mois était similaire entre patients traités et non traités, mais on notait plus d'évènements cardio-vasculaires majeurs dans le groupe traité (26% vs 8%,  $P=0,001$ ). **Conclusion :** La survenue d'une hypertension en réanimation est fréquente au sevrage des vasopresseurs au décours d'un choc septique. Le traitement est inconstant et le contrôle tensionnel rare que ce soit avec l'urapidil, la nicardipine ou leur association. L'analyse n'a pas retrouvé de bénéfice à un mois au contrôle tensionnel. L'intérêt et les modalités du contrôle de cette hypertension restent à définir.

**MOTS CLES :** Choc septique, Hypertension artérielle,, Insuffisance rénale aigüe, Réanimation, Système cardiovasculaire / Effet des thérapeutiques, Système cardio-vasculaire / Prévention et contrôle.

---

**Background:** The onset of hypertension after withdrawal of vasopressor following septic shock is poorly described in intensive care but appears to be frequent, early and associated with better outcome. The main objective of this study was to analyse the efficacy of antihypertensive treatments prescribed to intensive care patients and their prognosis. **Patients and method:** Retrospective cohort including patients admitted for septic shock in two resuscitations at Bordeaux University Hospital between 2016 and 2019 with a diagnosis of hypertension defined by the introduction of an intravenous antihypertensive maintained at least 24 hours or by a 24-hour average blood pressure greater than 140mmHg (systolic) or 90mmHg (diastolic) occurring within 7 days of norepinephrine withdrawal. **Results:** Two hundred and thirty-eight patients were included in the analysis, of which 141 (68%) were treated with an antihypertensive drug ( $\alpha 1$ -adrenoceptor antagonist (urapidil), calcium channel blockers (nicardipine) or their combination in 33%, 31% and 22% of cases respectively). Only 46 (28%) of the patients had their blood pressure controlled on the third day after the onset of hypertension. No difference in efficacy or tolerance was found between nicardipine and urapidil. There was no difference in renal events between treated and untreated patients, but major cardiovascular events were more frequent among treated patients (26% vs 8%,  $P=0.001$ ). **Conclusion:** Hypertension following septic shock is a common phenomenon after norepinephrine withdrawal. Blood pressure control is rarely achieved with comparable inefficacy of nicardipine and urapidil, even in combination. The short-term outcome of treated patients was similar to that of untreated patients, without any benefit found for any type of antihypertensive drug commonly used in the ICU. The value of a strategy to control blood pressure after septic shock in intensive care remains to be defined.

**KEY WORDS:** Septic shock, Hypertension, Acute kidney injury, Cardiovascular system / Drugs effect, Cardiovascular system / Prevention and control

---

**Discipline :** Anesthésie-Réanimation

---

UFR des Sciences Médicales, Université de Bordeaux.

146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex