HAL open science

Pronostic des patients en choc septique sous hautes doses de vasopresseurs

Thomas Auchet

To cite this version:

Thomas Auchet. Pronostic des patients en choc septique sous hautes doses de vasopresseurs. Sciences du Vivant [q-bio]. 2014. hal-01732892

HAL Id: hal-01732892

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732892v1

Submitted on 14 Mar 2018

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.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2014 N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Thomas AUCHET

Le 13 octobre 2014

Pronostic des patients en choc septique sous hautes doses de vasopresseurs

Examinateurs de la thèse :

M. B. LEVY, Professeur	Président du jury
M. PE. BOLLAERT, Professeur	Juge
Mme. MR. LOSSER, Professeur	Juge
Mme MA. REGNIER-KIMMOUN, Docteur en Médecine	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**
Vice-Doyen « Formation permanente » : **Professeur Hervé VESPIGNANI**
Vice-Doyen « Vie étudiante » : **M. Pierre-Olivier BRICE**

Assesseurs

- 1er Cycle et délégué FMN Paces :	**Docteur Mathias POUSSEL**
- 2ème Cycle :	**Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER**
- 3ème Cycle : • « *DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques* »	**Professeur Marc DEBOUVERIE**
• « *DES Spécialité Médecine Générale* »	**Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO**
• « Gestion DU – DIU »	**Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE**
- Plan campus :	**Professeur Bruno LEHEUP**
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	**Professeur Laurent BRESLER**
- Recherche :	**Professeur Didier MAINARD**
- Relations Internationales :	**Professeur Jacques HUBERT**
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	**Docteur Christophe NEMOS**
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	**Docteur Stéphane ZUILY**
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	**Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT**
- Réingénierie professions paramédicales :	**Mme la Professeure Annick BARBAUD**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE
Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON – François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD
Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON
Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*
Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT
3ème sous-section : *(Biologie Cellulaire)*
Professeur Ali DALLOUL
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN
Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA
2ème sous-section : *(Médecine et santé au travail)*
Professeur Christophe PARIS
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeur François KOHLER (***jusqu'au 1er novembre***) – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY ***(à partir du 1er novembre)***

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre FEUGIER

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT
Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : *(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)*
Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER
2ème sous-section : *(Réanimation ; médecine d'urgence)*
Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*
Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)
4ème sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*
Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : *(Neurologie)*
Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT
2ème sous-section : *(Neurochirurgie)*
Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS
3ème sous-section : *(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN
4ème sous-section : *(Pédopsychiatrie ; addictologie)*
Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC ***(jusqu'au 1er novembre)*** – Professeur Bernard KABUTH
5ème sous-section : *(Médecine physique et de réadaptation)*
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : *(Rhumatologie)*
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE
2ème sous-section : *(Chirurgie orthopédique et traumatologique)*
Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS
3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD
4ème sous-section : *(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)*
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : *(Pneumologie ; addictologie)*
Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT
2ème sous-section : *(Cardiologie)*
Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET
3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)*
Professeur Thierry FOLLIGUET
4ème sous-section : *(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)*
Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET
3ème sous-section : *(Néphrologie)*
Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT
4ème sous-section : *(Urologie)*
Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE
53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE
1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*
Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS
Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME
2ème sous-section : *(Chirurgie générale)*
Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV
54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : *(Pédiatrie)*
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX
2ème sous-section : *(Chirurgie infantile)*
Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : *(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)*
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : *(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)*
Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI
55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : *(Oto-rhino-laryngologie)*
Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : *(Ophtalmologie)*
Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI
3ème sous-section : *(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)*
Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX
==========
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL
64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER
==========
PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur Jean-Marc BOIVIN
PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Paolo DI PATRIZIO
==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS
42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : *(Anatomie)*
Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE
43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)
Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (*stagiaire*)

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (*stagiaire*)

2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)
Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences)*

3ème sous-section : *(Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)*
Docteure Sandrine HENARD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –
Docteure Nelly AGRINIER (*stagiaire*)

2ème sous-section *(Médecine et Santé au Travail)*
Docteure Isabelle THAON

3ème sous-section *(Médecine légale et droit de la santé)*
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*
Docteur Aurore PERROT (*stagiaire*)

2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*
Docteure Lina BOLOTINE

4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT

3ème sous-section : *(Dermato-vénéréologie)*
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3ème sous-section : *(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)*
Docteur Fabrice VANHUYSE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Docteur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : *(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)*
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (*stagiaire)*

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : *(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)*

Docteure Laure JOLY

==========

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60ème Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66ème Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982) : *Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) : *Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982) *: Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) : *Institut d'Anatomie de Würtzburg (Allemagne)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) : *Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) : *Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) : *Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur James STEICHEN (1997) *: Université d'Indianapolis (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997) *: Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Daniel G. BICHET (2001) : *Université de Montréal (Canada)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005) : *Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007) : *Université de Dundee (Royaume-Uni)*

Professeur Yunfeng ZHOU (2009) : *Université de Wuhan (CHINE)*

Professeur David ALPERS (2011) : *Université de Washington (U.S.A)*

Professeur Martin EXNER (2012) : *Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

REMERCIEMENTS

A mon Maître et Président de Jury,

Monsieur le Professeur Bruno Lévy,

Professeur de Réanimation Médicale,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse.

J'étais intéressé par la réanimation. Le stage dans votre service m'a passionné. Vos connaissances scientifiques, votre sens clinique sont une source d'inspiration. Vos conseils avisés ont été précieux pour choisir l'orientation de ma carrière.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée pour la réalisation de ce travail, que vous m'accordez en m'accueillant dans votre service.

Que ce travail soit l'expression de ma reconnaissance.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Pierre-Edouard Bollaert,

Professeur de réanimation médicale,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse.

J'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement depuis la faculté jusqu'au DESC de réanimation médicale. Vos connaissances scientifiques infinies, votre enthousiasme communicatif, votre sens de l'éthique sont autant d'exemples à suivre.

A mon Maître et Juge,

Madame le Professeur Marie-Reine Losser,

Professeur d'Anesthésie-Réanimation,

Je suis très honoré que vous ayez accepté de participer à mon jury de thèse.

Cela a été un grand plaisir de travailler en Réanimation Picard, service auquel vous apportez votre très grande expérience et expertise.

A mon Maître, Juge, directrice de thèse et amie,

Madame le docteur Marie-Alix Regnier-Kimmoun,

Docteur en Anesthésie-Réanimation,

Voici juste quelques lignes pour exprimer toute ma reconnaissance.

Merci tout d'abord pour la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce travail, ta très grande disponibilité, ton accompagnement attentif au cours de toutes les étapes de la thèse.

J'espère que ce travail est à la hauteur de tes espérances.

Ta rigueur et ton investissement, total, aussi bien au chevet des patients que dans les travaux scientifiques, m'impressionnent et m'inspirent.

J'ai beaucoup appris à tes côtés en réanimation et au bloc opératoire. La garde du 13 juillet 2013 en réanimation chirurgicale restera notamment l'un de mes meilleurs souvenirs d'interne : c'était un privilège de travailler avec toi au milieu de toutes ces urgences.

Merci enfin pour ton soutien, tes conseils, tes encouragements au cours de cette dernière année, riche en péripéties.

A mes maîtres d'internat,

- Au professeur Alain Gérard, qui m'a accueilli dans son service. Son savoir dans le domaine de la réanimation en pathologies infectieuses est prodigieux. En profiter a été très enrichissant.

- Aux professeurs Gérard Audibert, Hervé Bouaziz, Claude Meistelman et Paul-Michel Mertes, qui font et ont fait que la formation des DESAR de Nancy est excellente et réputée.

A mes maîtres d'internat qui m'ont formé, par ordre chronologique :

- A l'équipe d'anesthésie du CH. Emile Durkheim d'Epinal : Docteurs Gérard, Lahmar, Leclercq. Que de chemin parcouru depuis ces premiers pas en anesthésie (parfois laborieux) !

- A l'équipe de Réanimation Polyvalente Bel-Air de Thionville : Docteurs Bemer, Abboud, Bohyn, Darmian, Muller, Steinbach, Tomassini. J'y ai vécu ma première expérience en réanimation. Un semestre inoubliable ! Un grand merci à l'équipe du Dr Bemer. Je retourne toujours à Bel-Air avec très grand plaisir.

Un remerciement particulier au Docteur Laura Muller : merci Laura de m'avoir guidé dans mes premiers pas en réanimation. Ta gentillesse et ton amitié me sont chers.

- A l'équipe d'Anesthésie-Réanimation Pédiatrique : Docteurs Boussard, Fabre, Lévy, Simon, Terrier, Thome. Le jeune interne que j'étais a été très impressionné par votre compétence et votre sang-froid !

- A l'équipe de Réanimation Chirurgicale Picard : Docteurs Lalot, Perrier, Pertek, Strub. Un carré d'as qui concentre expérience, connaissances scientifiques et bonne humeur.

- A l'équipe de la Maternité Régionale : Docteurs Baka, Boileau, Guibert, Herbain, Vial. Ce stage est l'un des plus appréciés des DESAR grâce à l'accueil de l'équipe. Votre grande compétence dans les urgences obstétricales ont rendu ce stage incontournable.

Un remerciement particulier au Docteur Florence Vial : merci Florence de m'avoir encadré patiemment pour le mémoire, merci pour ton soutien.

- A l'équipe de Réanimation Médicale Brabois : Docteurs Gérard, Lévy, Ducrocq, Kimmoun, Lemoine, Mattei, Novy, Pérez, Perny, Thivillier : une équipe qui m'a fait aimer encore plus la réanimation et à qui je dois beaucoup. Tous différents, chacun un domaine d'expertise, tous ultra-compétents. Je suis très heureux de devenir votre collègue.

Merci Antoine de m'avoir donné les bons conseils aux bons moments. Merci Nicolas de m'avoir fait aimer la réanimation et la chirurgie cardiaque !

- A l'équipe du centre chirurgical Emile Gallé : Docteurs Burdin, Chastel, Dardenne, Gervais, Mekler, Robaux. L'expertise nancéenne en ALR n'est pas une légende !

- A l'équipe de réanimation chirurgicale de l'hôpital Central : Docteurs Charpentier, Garric, Welfringer. La prise en charge du polytraumatisé m'a passionné. La rigueur de Claire, le sens clinique (et l'humour !) de Jean, les connaissances scientifiques de Pascal m'ont beaucoup apporté.

- A toute l'équipe d'anesthésie de Central : Docteurs Boulanger, Bur, Fuhrer, Heck, Lichnewsky, Masson, Nkiko, Taron. Travailler en CGU puis au nouveau bloc Lepoire a été une grande expérience, très enrichissante !

- A toute l'équipe d'anesthésie-réanimation de chirurgie cardiaque : Docteurs Clavey, Delolme, Hirschi, Hottier, Hubert, Kara, Mattei, Stancu, Vasilica. Mon dernier stage d'interne qui a confirmé mon intérêt pour la chirurgie cardiaque. Merci de m'avoir accueilli si chaleureusement au sein de votre équipe, de m'avoir formé. Je suis ravi de devenir un membre de votre équipe.

Au docteur Nicolas Girerd :

Cette thèse n'aurait tout simplement pas été possible sans son aide précieuse et indispensable pour les statistiques. Merci pour votre disponibilité et votre énorme travail.

A mes chefs de cliniques, mes co-internes,

- A mes ACC : Grégory L'Hois (avec qui j'ai découvert les joies du 24G), Thibaut Hoff et Julien De Guis (les grands moments de la Réa Pic' avec la dream team), Rémi Delfosse (mon interne puis mon chef, merci d'avoir fait naître une vocation !), Nouria Belhadj et Grégoire Barthel (pour qui les péris thoraciques n'ont plus de secrets !), Pierre-Philippe Crumière (merci PP pour ces gardes d'anthologies et ta grande gentillesse), Sébastien Mory (qui m'a bien aidé pour cette thèse !)

- A mes co-internes de la promotion 2009-2010 : une promo soudée qui s'est toujours bien entendue. Merci à La « Dream Team » de la Réa Pic' (Julien, Anne, Charlotte et le « petit » Nathanaël), à Baha, Basile, Julie, Nicolas, Vincent.

Un remerciement spécial à Kévin que je suis (ou est-ce l'inverse ?!) et apprécie depuis le lycée. Merci à JR, mon complice de réa med.

- A mes autres co-internes: mes co-internes de RMB à qui je dois beaucoup à tous les points de vue (Caroline, Jérôme, Maxim, Julie et Clément), Nicolas Dessalles (des bons souvenirs à Emile Gallé et au DURPI), Adeline et Benoît (les référents), Guilhem et Guillaume (externes puis co-internes), Kévin Podrez, Macaire, Mathieu, Chloé, Océane…

A ma famille,

Les personnes qui comptent le plus au monde pour moi.

- A mes parents : des personnes vraiment exceptionnelles, pour qui j'ai une admiration et un respect sans limites, qui ont su me transmettre l'essentiel. Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnels.

- A mes frères et sœurs (Hélène, Olivier et Guillaume) : une fratrie indivisible, un soutien indéfectible, des très bons souvenirs. Le petit dernier vous remercie pour vos exemples !

- A mes belles-sœurs (Hadassa et Marlies), mon beau-frère (David) : je suis très fier de cette famille nombreuse, une vraie richesse !

- A mes dix neveux et nièces : vous comptez tous énormément pour tonton Thomas !

- A mes grands-parents, décédés beaucoup trop tôt, que j'ai peu connus, mais dont le souvenir est inaltérable.

A mes amis,

- Aux « 5 de 85 », mes amis de toujours (Charles, Clément, David, Jonathan) à qui j'associe **Loïc et Nicolas.** Merci particulièrement à Charles, avec qui j'ai tant partagé, y compris à l'université.

- A Timothé et Fabian : des amis qui ont beaucoup compté ces dernières années.

- A tous mes autres amis, jeunes et moins jeunes, en France et ailleurs : ma plus grande richesse, c'est vous tous.

A mon frère Guillaume, mon frère presque jumeau, ma plus grande fierté,

SERMENT

« 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 sont 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 ».

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 8

SERMENT 16

TABLE DES MATIERES 17

LISTE DES ABBREVIATIONS 19

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES 20

I. Introduction : 21

II. Patients et Méthodes 28

A. Type de l'étude 28

B. Lieu de l'étude 28

C. Critères d'évaluation 28

D. Protocoles thérapeutiques : 29

E. Population 30

1. Critères d'inclusion 30

2. Critères d'exclusion 30

3. Modalités de recrutement : 31

F. Recueil des données 31

G. Analyse statistique 33

III. Résultats 35

A. Description de la population 35

B. Mortalité 39

C. Facteurs pronostiques 40

D. Complications ischémiques 45

IV. Discussion 46

V. Conclusion 54

VI. Bibliographie 55

VII. Annexes 58

A. Définitions du sepsis, d'après [1] 58

B. Score SOFA 59

LISTE DES ABBREVIATIONS

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

ECMO : Extra-Corporeal Membrane Oxygenation

OR : Odds Ratio

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

LATA : Limitation ou Arrêt des Thérapeutiques Actives

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

RMB : Réanimation Médicale Brabois

SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë

SIRS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

SVO2 : saturation en oxygène du sang veineux mêlé

USCMB : Unité de Surveillance Continue Médicale Brabois

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau I. Définition et mortalité d'un choc réfractaire selon les études 25

Tableau II. Caractéristiques générales de la population 36

Tableau III. Foyer et microbiologie des chocs septiques 37

Tableau IV. Défaillances d'organes et traitement du choc septique 38

Tableau V. Doses et cinétique d'administration des traitements vasopresseurs..... 39

Tableau VI. Facteurs de risque de mortalité ajustés sur le SOFA (en continu)..... 43

Figure 1. Relation théorique entre le flux et le débit sanguin d'un organe..... 22

Figure 2. Diagramme des inclusions..... 35

Figure 3. Courbe de survie 40

Figure 4. Comparaison des courbes ROC et AUC des paramètres prédictifs de mortalité à J28 41

Figure 5. Courbe de survie selon la dose moyenne indexée..... 42

Figure 6. Association entre mortalité à J28 et les paramètres dose moyenne indexée > 0,75 µg/kg/min et score SOFA > 10..... 44

I. INTRODUCTION :

Le sepsis est défini par la présence d'une infection, présumée ou identifiée, et d'une réponse inflammatoire systémique [1] (Tableau en annexe). Le sepsis est sévère quand il s'accompagne de signes de dysfonction d'organe et d'hypoperfusion tissulaire. Le choc septique est caractérisé par la persistance d'une hypotension artérielle malgré un remplissage vasculaire optimal motivant l'introduction d'amines vasopressives.

Le choc septique est le principal motif d'admission et de décès en réanimation [2]. Des recommandations internationales concernant la prise en charge de cette pathologie, celles de la « Surviving Sepsis Campaign », sont publiées régulièrement et ont été actualisées en 2012 [3].

La mise en pratique de grands principes thérapeutiques a permis un recul de la mortalité par choc septique : optimisation de la prise en charge hémodynamique avec introduction rapide de vasopresseurs, instauration précoce du traitement antibiotique après prélèvement microbiologique, ventilation protectrice lors de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), surveillance et suppléance des défaillances d'organes [4]. Cependant, la mortalité reste élevée, entre 30 et 50% selon les études [2, 5]. La majorité de ces décès est due à une insuffisance circulatoire réfractaire [6, 7].

Plusieurs facteurs peuvent être la cause de l'hypotension artérielle réfractaire au cours du choc septique : l'hypovolémie, la défaillance vasculaire, la dysfonction cardiaque [8]. Le choc septique se caractérise précisément par une diminution du tonus vasculaire et une hyporéactivité vasculaire aux vasopresseurs : catécholamines, vasopressine, angiotensine II, sérotonine. La réponse vasoconstrictrice aux agents vasopresseurs est diminuée par rapport à une réponse normale à cause d'une incapacité du muscle lisse vasculaire à se contracter. Les mécanismes de l'hyporéactivité vasculaire sont multifactoriels : production excessive de monoxyde d'azote (NO), de prostacyclines et de radicaux libres, hyperactivation des canaux potassiques ATP-dépendant, insuffisance surrénalienne relative, désensibilisation et diminution des récepteurs adrénergiques. Des études cliniques confirment ce phénomène d'hyporéactivité vasculaire. Benedict et al. ont

montré qu'une hypotension artérielle persistait chez des patients en choc septique malgré un remplissage vasculaire adéquat et des concentrations endogènes et exogènes de catécholamines élevées [9]. La conséquence thérapeutique est la nécessité d'administration de vasopresseurs à hautes doses pour maintenir une pression artérielle moyenne (PAM) optimale.

La détermination d'une valeur optimale de PAM lors d'un choc septique a fait l'objet de nombreux travaux. L'objectif de la prise en charge hémodynamique de cette pathologie est de rétablir une pression de perfusion suffisante pour éviter les défaillances d'organes. Les débits sanguins des organes restent constants grâce à un mécanisme d'autorégulation : quand la pression de perfusion diminue, les résistances vasculaires augmentent. Ce mécanisme d'adaptation est dépassé en dessous d'une pression de perfusion minimale comprise entre 60 et 65 mmHg : la relation entre les débits sanguins des organes et leurs pressions de perfusions devient alors linéaire [10] (Figure 1).

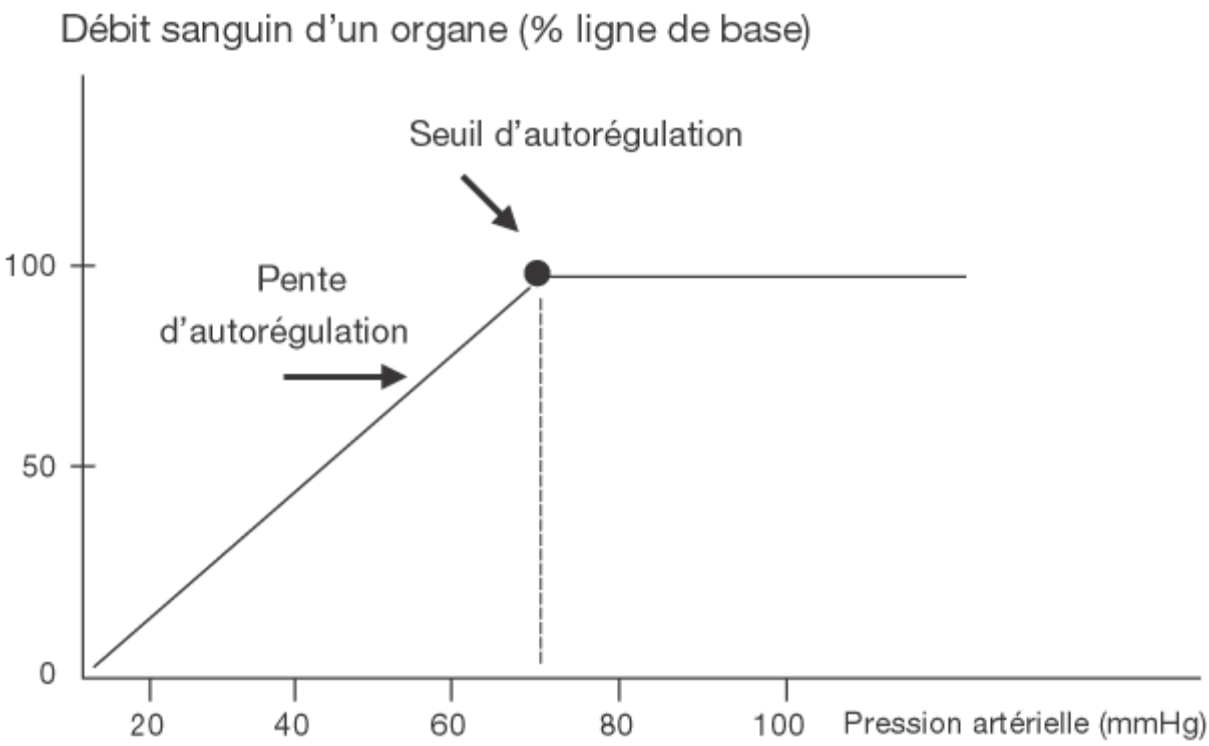


Figure 1. Relation théorique entre le flux et le débit sanguin d'un organe, d'après (Vasopresseurs, Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007, Les essentiels, p. 487-496, F. Michel, M. Leone, C. Martin)

Les recommandations internationales [3] préconisant une PAM cible de 65 mmHg reposent sur des études avec des faibles effectifs (grade 1C, recommandations fortes avec un faible niveau de preuve) [11, 12]. Celles-ci n'ont pas mis en évidence de différence en termes de lactatémie, de débits sanguins régionaux (cutanés, splanchniques) et débit urinaire quand la PAM cible augmentait de 65 à 85 mmHg. Dans une étude randomisée contrôlée multicentrique, comparant des patients en choc septique avec une cible basse (65-70 mmHg) et avec une cible haute (80-85 mmHg), Asfar et al. n'objectivaient pas de différence significative pour les critères de mortalité à J28 et J90 [13]. Néanmoins, dans le sous-groupe des patients hypertendus, la nécessité d'épuration extra-rénale était plus faible quand la cible de PAM était haute.

Quelle que soit la cible de PAM, celle-ci est maintenue grâce à l'administration de vasopresseurs après un remplissage vasculaire adéquat. Il est recommandé d'administrer initialement un volume minimum de 30 mL/kg de cristalloïdes [3]. Le remplissage vasculaire est guidé par le monitorage hémodynamique. La persistance de signes de pré-charge dépendance, l'amélioration des paramètres hémodynamiques après remplissage vasculaire incitent à poursuivre l'administration de solutés de remplissage. Le monitorage est basé sur la mesure de paramètres principalement dynamiques (variation de la pression artérielle pulsée, variation du volume d'éjection systolique, test de lever de jambes), à défaut de paramètres statiques (PVC, PAPO, volume télédiastolique ventriculaire). Le choix du vasopresseur, dopamine ou noradrénaline, a été l'objet de controverses. Leur effet vasopresseur repose sur une stimulation des récepteurs alpha-adrénergiques. Ces deux traitements ont néanmoins des propriétés pharmacologiques différentes [14]. La dopamine stimule davantage les récepteurs béta-adrénergiques et peut ainsi augmenter le débit cardiaque. La stimulation des récepteurs dopaminergiques permet d'améliorer les débits sanguins splanchniques et rénaux contrairement à la noradrénaline. Les patients en état de choc ne bénéficient cependant pas de cet effet favorable [15]. La dopamine, via la stimulation béta-adrénergique, entraîne des tachycardies et des arythmies, augmente le métabolisme cellulaire et peut être immunosupresseur [16]. La stimulation des récepteurs dopaminergiques peut également perturber le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec une baisse de la sécrétion de prolactine et d'hormone de croissance [17].

Une méta-analyse de 2012 [18], incluant 2768 patients de 11 études comparant les 2 traitements, mettait en évidence une mortalité et une incidence d'arythmies plus élevées chez les patients recevant de la dopamine. La noradrénaline est à ce jour le vasopresseur de première intention dans le choc septique [3].

L'ensemble des auteurs s'accordent pour dire que la persistance voire l'aggravation d'une hypotension artérielle malgré l'administration de doses croissantes de vasopresseurs définit un choc septique réfractaire [7, 19]. Pour maintenir la PAM ≥ 65 mmHg, des doses massives de vasopresseurs sont parfois nécessaires. Il n'existe aucune recommandation sur la dose maximale de vasopresseurs [20-22] . Par conséquent, la dose de vasopresseurs permettant de définir un choc réfractaire, quel que soit le type de choc, varie beaucoup selon les auteurs : de 0,3 à 2 µ/kg/min pour la noradrénaline [7] (Tableau I.)

La mortalité du choc septique augmente avec la dose maximale de vasopresseurs. Dans les études, elle atteint 100% quand la dose dépasse un certain seuil : 2,2 µg/kg/min [22], 3,8 µg/kg/min [21], 200 µg/min [23]. Pour autant, des cas de survie ont été rapportés malgré des doses bien supérieures, au-delà de 4 µg/kg/min [24] .

Le réanimateur a par conséquent besoin d'autres paramètres pour évaluer le pronostic des patients en choc septique sous hautes doses de catécholamines. Plusieurs travaux ont tenté de les identifier.

La présence de défaillances d'organes est corrélée avec une mortalité élevée. Dans une étude de 2013 [22], incluant des patients en choc, avec des doses de noradrénaline >0.9 µg/kg/min, un score APACHE 2 > 40 était associé à 100 % de mortalité. De même, une acidose métabolique sévère (taux de bicarbonates < 9 mmol/L) [22] , ou un pic de lactate lors de la dose maximale de vasopresseurs sont associés à un pronostic sombre [21].

Tableau I. Définition et mortalité d'un choc réfractaire selon les études, d'après [7]

Etude	n	Vasopresseur initial	Définition d'un choc réfractaire (dose de vasopresseur en µg/kg/min)	Type de choc	Critère de jugement	%
Castro et al. 2008 [25]	33	Noradrénaline	> 0,3	Septique exclusivement	Mortalité J28	48
Benbenishty et al. 2011 [21]	72	Noradrénaline et adrénaline	> 0,5	-Septique (14%) -Hémorragique et polytraumatisé (22%) -Post-opératoire, sans précision (22%)	Mortalité à un an	80
Torgensen et al. 2010 [26]	50	Noradrénaline	> 0,6	-Septique (52%) -Post-chirurgie cardiaque (12%) -SIRS sans sepsis (36%)	Mortalité en réanimation	52
DOBUPRESS study 2008 [27]	59	Noradrénaline ± terlipressine	> 0,9	Septique exclusivement	Mortalité en réanimation	68
Döpp-Zemel et al. 2013 [22]	113	Noradrénaline	> 0,9	-Septique (62%) -Hémorragique (10%) -Cardiogénique (15%)	Mortalité J28	66
Brown et al. 2013 [19]	443	Noradrénaline et adrénaline	> 1	-Septique (54%) -Hémorragique (8%) -Cardiogénique (11%) -Post-chirurgie cardiaque (2%)	Mortalité J90	83
Leone et al. 2004 [28]	17	Noradrénaline et dopamine ± terlirpressine	> 2 et > 25	Septique exclusivement	Mortalité hospitalière	47
Jenkins et al. 2009 [23]	64	Noradrénaline et adrénaline	> 100 µg / min	-Septique (17%) -Cardiogénique (16%)	Mortalité hospitalière	94

Il apparaît également que la dose cumulée et la cinétique d'administration des vasopresseurs sont également des facteurs pronostiques. Dans une étude prospective

multicentrique allemande menée en 2008 [20], une dose cumulée de 294,33 µ/kg de noradrénaline était retenue comme facteur pronostic de mortalité des patients avec des hautes doses de vasopresseurs (Spécificité 75%, Sensibilité 70%). Les auteurs démontraient également que plus cette dose était administrée précocement, reflétant l'installation rapide de la défaillance circulatoire, plus le pronostic était défavorable.

L'administration simultanée de deux amines vasopressives, noradrénaline et adrénaline, témoigne d'une hyporéactivité vasculaire sévère aux catécholamines. Le recours à l'adrénaline est associé à un pronostic défavorable [22].

Les données de la littérature sur le pronostic des patients en choc septique sous hautes doses de vasopresseurs sont limitées.

La population de la majorité des études était très hétérogène [20-23] : les patients ont souvent été inclus sans distinction entre les différents types de choc (cardiogénique, septique, obstructif, hémorragique). La dysfonction vasculaire est au premier plan dans la physiopathologie du choc septique. Il est probable que la cinétique d'administration et les doses des vasopresseurs ne soient pas comparables aux autres chocs.

Plusieurs études n'ont inclus que des patients en choc septique [27, 28]. Ces travaux mettaient en évidence l'intérêt de l'administration conjointe de noradrénaline et de terlipressine, un analogue de la vasopressine. Ce dernier traitement permettait d'augmenter la PAM tout en réduisant les doses de noradrénaline. Aucune différence de mortalité n'était observée entre les groupes avant ou sans terlipressine. Une étude multicentrique, randomisée en double aveugle comparait en 2008 un traitement exclusif par noradrénaline (382 patients) à un traitement associant noradrénaline et vasopressine (396 patients) chez des patients en choc septique avec plus de 5 µg/min de noradrénaline [29]. A 28 jours, la mortalité était plus faible dans le groupe noradrénaline + vasopressine (26,5 vs 35,7%, $p = 0.05$) dans le sous-groupe des chocs septiques les moins sévères. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes en cas de choc septique sévère (44,0 vs 42,5%, $p = 0,76$).

La prise en charge des chocs septiques dans ces travaux est devenue parfois obsolète et non-conforme aux recommandations actuelles: administration parfois de dopamine [19, 22], de protéine C activée [19], utilisation systématique de corticoïdes [23].

La mortalité des patients avec tous types de chocs sous hautes doses de vasopresseurs varie entre 47 et 94% (Tableau 1.). Ces données ne sont peut-être pas extrapolables à une population de patients en choc septique. La mortalité dans le sous-groupe choc septique était néanmoins identique à celle des autres chocs (80 vs. 77%) dans une étude de 2013 [19].

Nous avons donc souhaité évaluer le pronostic d'une population homogène de patients en choc septique sous hautes doses de vasopresseurs (noradrénaline et/ou adrénaline), réanimés selon les recommandations internationales récentes. La définition de hautes doses de vasopresseurs est variable selon les auteurs. Nous avons retenu une dose supérieure à 1 µg/kg/min comme Brown et al. qui ont publié l'étude avec le plus grand effectif à ce jour [19]. Ce seuil, supérieur à celui de la plupart des autres travaux [20-22], permet de retenir de facto des hautes doses de vasopresseurs.

L'objectif principal était d'évaluer la mortalité à vingt-huit jours (J28) des patients en choc septique ayant reçu des hautes doses de catécholamines (définies comme une dose de noradrénaline ou équivalent $\geq$1 µg/kg/min).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la mortalité de ces patients à quatre-vingt-dix jours (J90), de déterminer les facteurs pronostiques associés à la mortalité et d'évaluer la survenue de complications imputables aux hautes doses de vasopresseurs (ischémie digitale, ischémie mésentérique).

II. PATIENTS ET METHODES

A. TYPE DE L'ETUDE

Il s'agissait d'une étude rétrospective, observationnelle, monocentrique.

Le comité local d'éthique de notre établissement, la Direction de la Recherche et de l'Innovation, était consulté avant de débuter cette étude. S'agissant d'un travail observationnel pur, il s'agissait d'une étude classée « hors loi Huriet », ne nécessitant pas d'autorisation spécifique ni de consentement écrit des patients.

B. LIEU DE L'ETUDE

L'étude a été réalisée au CHU de Nancy, dans le service de 14 lits de réanimation médicale de Brabois (RMB) et le service de 10 lits de l'Unité de Surveillance Continue Médicale Brabois (USCMB) dirigés par les Professeurs A. Gérard et B. Lévy.

C. CRITERES D'EVALUATION

Le critère d'évaluation principal était le décès à J28.

Les critères d'évaluation secondaires étaient les suivants :

- Décès à J90.
- Score de défaillances d'organes : Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).
- Durée de recours à une suppléance d'organes : ventilation mécanique, épuration extra-rénale.
- Cinétique des catécholamines (dose initiale, dose maximale, dose cumulée, dose moyenne).
- Variables cliniques : pression artérielle moyenne (PAM), pression artérielle diastolique (PAD).
- Variables biologiques : équilibre acido-basique (pH, bicarbonates), lactatémie, paramètre d'oxygénation : saturation en oxygène du sang veineux mêlé (SVO2).
- Survenue de complications ischémiques : complications cutanées (nécrose, amputation des extrémités), complications digestives (ischémie mésentérique).

D. PROTOCOLES THERAPEUTIQUES :

La prise en charge des chocs septiques a été réalisée dans le service selon les recommandations internationales actuelles [3].

Les objectifs de la réanimation initiale étaient l'obtention dans les 6 heures suivant l'admission d'une PAM > 65 mmHg, d'un débit urinaire > 0,5 mL/kg/h, d'une SVO2 > 70% et d'une décroissance de l'hyperlactatémie. Tous les patients de l'étude étaient porteurs d'un cathéter artériel et d'une voie veineuse centrale. Le monitorage des paramètres macrocirculatoires (débit et index cardiaque, volume d'éjection systolique, résistance vasculaire systémique) était effectué le plus souvent par thermodilution transpulmonaire et analyse de l'onde de pouls (système PICCO®) et échocardiographie transthoracique. Un cathéter artériel pulmonaire n'était pas utilisé en routine dans cette indication.

Les solutés de remplissage vasculaire étaient des cristalloïdes. Le volume-cible de remplissage vasculaire initial était de 30 mL /kg, adapté selon les données du monitorage et la présence de critères de pré-charge dépendance. La noradrénaline était le vasopresseur de première intention. L'adrénaline était utilisée dans deux situations : 1) ce traitement avait été initié comme vasopresseur de première ligne avant l'admission en RMB (dans ce cas l'adrénaline était relayée par la noradrénaline) ; 2) la défaillance myocardique était prédominante dans l'état de choc, réfractaire au traitement associant noradrénaline et dobutamine. La dopamine et la vasopressine n'étaient pas utilisées. Un traitement inotrope (dobutamine) était administré en cas de dysfonction myocardique : persistance de signes d'hypoperfusion tissulaire malgré un remplissage vasculaire et une PAM optimale, non-décroissance de l'hyperlactatémie et SVO2 < 70%, données de l'échocardiographie et du monitorage hémodynamique. L'administration de corticoïdes n'était pas systématique et réservée aux chocs septiques avec des hautes doses de vasopresseurs. Une dose journalière de 200 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone, administrée en continu, sevrée dès la fin du traitement vasopresseur, est recommandée.

Une antibiothérapie empirique, à large spectre, souvent double ou triple, était administrée dans l'heure suivant l'admission. Elle était précédée de prélèvements microbiologiques dans la mesure où elle ne retardait pas le traitement anti-infectieux. Un

traitement antiviral était débuté en cas de suspicion d'une infection d'origine virale. Le contrôle d'une source d'infection localisée précisément sur le plan anatomique était réalisé le plus rapidement possible : retrait d'un dispositif invasif, drainage d'un abcès ou d'un épanchement, geste chirurgical. La nécessité, l'efficacité et la durée des traitements anti-infectieux étaient réévaluées précocement et régulièrement d'après l'évolution clinique et les résultats microbiologiques.

E. POPULATION

1. Critères d'inclusion

Tous les patients admis en RMB pour choc septique entre le 01/01/2008 et le 31/12/2013 et recevant un traitement vasopresseur à une dose supérieure ou égale à 1 µg/kg/min pendant une durée minimale de 1 heure étaient inclus.

Le sepsis sévère était défini par l'association d'une infection connue ou suspectée, les critères de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) et au moins une dysfonction d'organe ou de système (Annexe 1).

Le choc septique était défini par un sepsis sévère avec une hypotension artérielle (PAS < 90 mmHg ou diminution > 40 mmHg par rapport à la PAS habituelle ou PAM < 65 mmHg) ne répondant pas à un remplissage vasculaire adéquat et nécessitant le recours à la perfusion de catécholamines.

Le traitement vasopresseur était de la noradrénaline et/ou de l'adrénaline. En cas d'administration concomitante des 2 traitements, la posologie des vasopresseurs était égale à la somme des doses des 2 traitements, le pouvoir vasopresseur des 2 amines étant considéré comme équivalent [19].

Les doses de vasopresseurs sont exprimées en dose de tartrate de noradrénaline pour la noradrénaline, en dose d'adrénaline base pour l'adrénaline.

2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- choc septique traité avec des doses de vasopresseurs inférieures à 1 µg/kg/min
- choc septique évoluant depuis plus de 24h à l'admission
- choc septique survenant plus de 24h après l'admission

- arrêt cardio-respiratoire réanimé secondaire à un choc septique

3. Modalités de recrutement :

La sélection des patients hospitalisés pour choc septique était réalisée à partir des comptes rendus d'hospitalisation.

L'analyse de la feuille colligeant les paramètres de surveillance au cours de l'hospitalisation permettait de sélectionner les patients ayant reçu une dose de catécholamines supérieure ou égale à 1 μg/kg/min pendant une durée minimale d'une heure.

F. RECUEIL DES DONNEES

Toutes les données étaient recueillies à partir du dossier médical.

a) Caractéristiques des patients

Nous avons recueilli rétrospectivement pour chaque patient les données démographiques suivantes : âge, sexe, poids, antécédents tels que hypertension artérielle (HTA), diabète, cirrhose, éthylisme chronique, obésité (IMC>30), Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), insuffisance respiratoire chronique, arythmie complète par fibrillation atriale, insuffisance rénale chronique (IRC), IRC dialysée, greffe rénale, accident vasculaire cérébral, artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), cardiopathie, néoplasie, hémopathie maligne, toxicomanie et immunodépression.

L'immunodépression était définie par un taux de leucocytes <1000 /mm3, une corticothérapie (>10 mg/jour pendant 15 jours), une chimiothérapie < 3mois, une radiothérapie < 3 mois, une asplénie, la prise d'immunosuppresseurs < 3 mois.

La gravité des défaillances d'organes était évaluée par le score SOFA à J0, J2, J5.

La durée du séjour en réanimation et de l'hospitalisation étaient recueillies.

b) Foyer infectieux et données microbiologiques

Le caractère de l'infection (communautaire ou associée aux soins), le foyer infectieux suspecté à l'admission, le diagnostic final, les données microbiologiques (germes retrouvés, site de prélèvement), la présence d'une antibiothérapie efficace à l'admission étaient recueillis.

Une infection est dite associée aux soins si elle survient au cours ou au décours d'une prise en charge (diagnostique, thérapeutique, palliative, préventive ou éducative) d'un patient, et si elle n'était ni présente, ni en incubation au début de la prise en charge (Définition des infections associées aux soins, Comité technique des infections nosocomiales et des infections liées aux soins, Mai 2007, Ministère de la santé).

c) Prise en charge hémodynamique du choc septique :

Les données du remplissage vasculaire étaient recueillies : volume total, volume total indexé sur le poids, nature (colloïdes, cristalloïdes).

Les valeurs de PAM à l'admission, à H2, H6 étaient systématiquement recherchées. Le délai d'obtention d'une PAM >65 mmHg était noté : H0, H2, H6, non obtenu.

Les doses de vasopresseurs (noradrénaline, adrénaline) et d'inotrope (dobutamine) étaient relevées à partir de la pancarte de surveillance, de l'admission du traitement (si débuté en RMB) ou de l'admission dans le service (si traitement débuté auparavant) jusqu'au sevrage. Pour toute variation de posologie constatée, la date et l'horaire, la dose du traitement vasopresseur et/ou inotrope, les valeurs de PAM, de PAD étaient simultanément recueillies. En cas de procédure de limitation des thérapeutiques actives, la dose limite de vasopresseurs était notée.

L'administration de hémisuccinate d'hydrocortisone était recherchée.

La valeur, la date et l'horaire de tous les paramètres acido-basique (pH, taux de bicarbonates) et d'oxygénation (SVO2) disponibles pendant la période d'administration des traitements vasopresseurs et/ou inotropes étaient relevés.

d) Défaillances d'organes et suppléance

La défaillance respiratoire était évaluée par le rapport Pression artérielle en oxygène / Fraction inspirée d'oxygène (PaO2/FiO2). En cas de SDRA, sa gravité était cotée de léger à sévère selon les critères de Berlin [30]. La nécessité d'une suppléance par ventilation mécanique ou d'ECMO veino-veineuse et leurs durées respectives étaient notées.

La durée d'épuration extra-rénale était recueillie.

e) Mortalité

Les données suivantes étaient colligées : décès à J28, J90, date et lieu du décès le cas échéant.

La présence d'une procédure de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives (LATA) était notée.

f) Complications ischémiques :

Les complications ischémiques (digitales, mésentériques), qu'elles aient nécessité un geste chirurgical ou pas, étaient recueillies.

G. ANALYSE STATISTIQUE

Lorsque leur distribution était normale, les variables continues étaient exprimées en moyenne ± écart-type et étaient comparées par un test t non pairé. Lorsque leur distribution était anormale, elles étaient exprimées en médiane (avec 25ème et 75ème percentile).

Pour les comparaisons de proportions, le test du Chi2 ou le test exact de Fisher ont été utilisés.

Les probabilités de survie ont été calculées avec la méthode de Kaplan-Meier.

L'association entre les variables portant sur les amines et le décès à 28 jours a été étudiée grâce à un modèle de régression logistique.

La performance des différentes variables pour prédire la mortalité était évaluée par le calcul de l'aire sous la courbe ROC. Une valeur seuil a été déterminée pour chaque paramètre d'intérêt à partir des courbes ROC.

Une interaction entre le score SOFA et les variables portant sur les amines a été recherchée pour identifier si l'association entre les doses d'amines et le décès à 28 jours dépendait du niveau de gravité des patients. Cette recherche s'est faite via l'introduction d'un terme d'interaction SOFA*dose d'amine dans un modèle de régression logistique trivariable – recherche d'interaction multiplicative.

Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SPSS v22 (IBM France).

III. RESULTATS

A. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Sur les 712 patients hospitalisés en réanimation médicale et en unité de soins continus médicaux de Brabois entre 2008 et 2013 pour choc septique, 106 (14,9%) étaient inclus (Figure 2.)

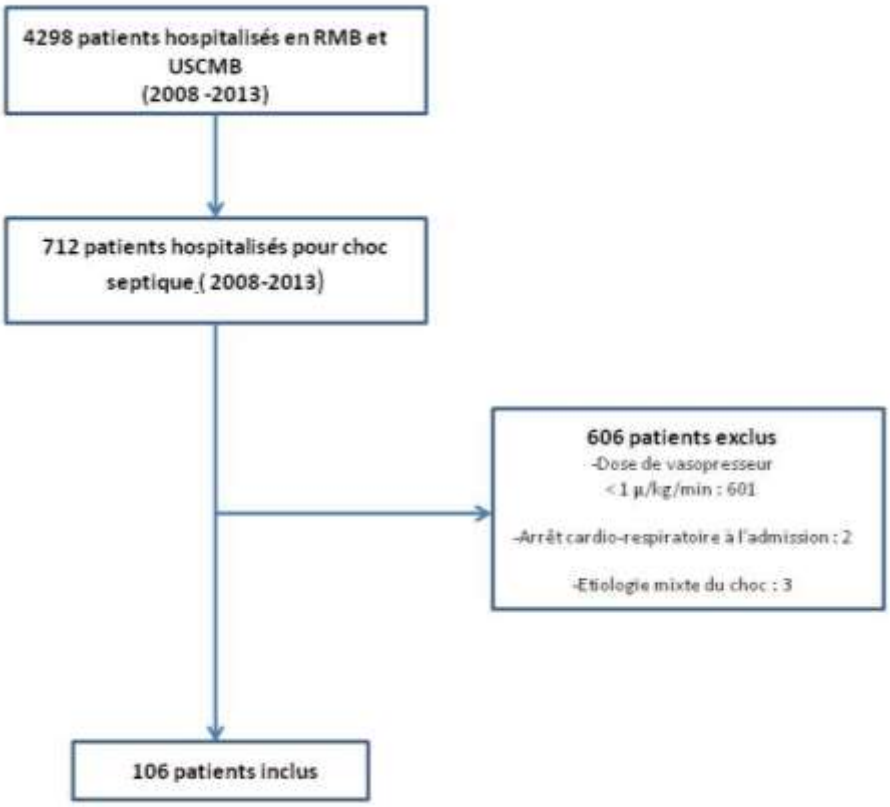


Figure 2. Diagramme des inclusions

Les caractéristiques démographiques, les comorbidités, les scores de défaillances d'organes de la population sont résumés dans le tableau II.

Tableau II. Caractéristiques générales de la population

Caractéristiques	Population générale (n = 106)	Survivants à J28 (n=42)	Non Survivants à J28 (n=64)	p
Age (années), moyenne ± ET	62 ± 16	63 ± 14	59 ± 19	0,81
Sexe, n (%)				
Homme	75 (70,8)	32 (76,2)	43 (67,2)	0.32
Femme	31 (29,2)	10 (23,8)	21 (32,8)	0.32
Poids (kg), moyenne ± ET	75 ± 16	73 ± 13	78 ± 20	0.11
Comorbidités, n (%)				
Immunodéprimé	35 (33)	12 (28,6)	23 (35,9)	0,43
Hémopathie	29 (27,4)	9 (21,4)	20 (31,2)	0,27
Cancer	24 (22,6)	11 (26,2)	13 (20,3)	0,48
Cirrhose	12 (11,3)	1 (2,4)	11 (17,2)	0,03
Diabète	30 (28,3)	13 (31,0)	17 (26,6)	0,62
Cardiopathie	31 (29,2)	12 (28,6)	19 (29,7)	0,90
Fibrillation atriale	14 (13,2)	4 (9,5)	10 (15,6)	0,36
Hypertension artérielle	52 (49,1)	16 (38,1)	36 (56,2)	0,07
Artérite oblitérante des membres inférieurs	8 (7,5)	1 (2,4)	7 (10,9)	0,18
Accident vasculaire cérébral	6 (5,7)	2 (4,8)	4 (6,2)	0,68
Bronchopneumopathie chronique obstructive	17 (16)	7 (16,7)	10 (15,6)	0,89
Insuffisance respiratoire chronique	6 (5,7)	3 (7,1)	3 (4,7)	0,68
Insuffisance rénale chronique	14 (13,2)	5 (11,9)	9 (14,1)	0,75
Dialyse chronique	6 (5,7)	2 (4,8)	4 (6,2)	0,75
Greffe rénale	2 (1,9)	0 (0)	2 (3,1)	0,25
Obésité	15 (14,2)	8 (19,0)	7 (10,9)	0,24
Défaillances d'organes, moyenne ± ET				
SOFA J0	12 ± 3	11 ± 3	13 ± 3	0,002
SOFA J2	12 ±- 4	10 ± 4	13 ± 4	0,01
SOFA J5	8 ± 5	6 ± 5	12 ± 5	<0,001

La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation était de 8 ± 14 jours.

Les durées moyennes d'hospitalisation pour les patients survivants étaient les suivantes : en réanimation 14 ± 22 jours, hospitalisation post-réanimation 40 ± 73 jours, durée totale d'hospitalisation 55 ± 74 jours.

Le type et la microbiologie de l'infection, quand une documentation bactériologique était disponible, sont détaillés dans le tableau III.

Tableau III. Foyer et microbiologie des chocs septiques

Origine et microbiologie des chocs septiques	
Foyer, n (%)	
Pneumopathie	54 (51)
Endocardite infectieuse	5 (4,7)
Urinaire	5 (4,7)
Péritonite	5 (4,7)
Voies biliaires	1 (0,9)
Liquide d'ascite	1 (0,9)
Digestif autre	10 (9,4)
Cathéter	5 (4,7)
Cutané	2 (1,9)
Ischémie de membre	1 (0,9)
Endométrite,	1 (0,9)
Foyer indéterminé	16 (15,1)
Origine, n (%)	
Communautaire	55 (51,9)
Associée aux soins	51 (48,1)
Documentation bactériologique, n (%)	69 (65,1)
Microbiologie, n (%)	
Pneumocoque	16 (15,1)
SAMS	14 (13,2)
SAMR	10 (9,4)
Entérocoques	5 (4,7)
Staphylocoque à coagulase négative	3 (2,8)
Streptocoque Béta-hémolytique	4 (3,8)
Branhamella catarrhalis	1 (0,9)
Escherichia Coli	18 (17)
Autres BGN	15 (14,2)
Pseudomonas Aeruginosa,	17 (16)
Autres BGN non fermentants	2 (1,9)
Clostridium Difficile	4 (3,8)
Aspergillus fumigatus	3 (2,8)
Candida albicans	4 (3,8)
Candida glabrata	1 (0,9)
Influenzae Virus H1N1	2 (1,9)

La prise en charge thérapeutique des défaillances d'organes est précisée dans le tableau IV.

Le traitement vasopresseur était : la noradrénaline seule pour 89 patients (84%), l'adrénaline seule pour 3 patients (2,8%), l'association noradrénaline-adrénaline pour 14 patients (13,2%).

Tableau IV. Défaillances d'organes et traitement du choc septique

Défaillances d'organes et traitement du choc septique	Population générale (n = 106)	Survivants à J 28 (n = 42)	Non survivants à J 28 (n = 64)	p
Hémodynamique				
PAM à l'admission (mmHg), moyenne ± ET	69 ± 20	69 ± 18	70 ± 21	0,69
PAM à H2 (mmHg), moyenne ± ET	71 ± 14	71 ± 15	72 ± 14	0,64
PAM à H6 (mmHg), moyenne ± ET	73 ± 12	79 ± 11	70 ± 11	<0,001
Obtention d'une PAM > 65 mmHg dans les 2 heures, n (%)	66 (62,3)	32 (76,2)	34 (53,1)	0,02
Obtention d'une PAM > 65 mmHg dans les 6 heures, n (%)	27 (25,5)	9 (21,4)	18 (28,1)	0,02
Non obtention d'une PAM > 65 mmHg dans les 6 heures, n (%)	13 (12,3)	1 (2,4)	12 (18,8)	0,02
Remplissage total indexé (mL/kg), moyenne ± ET	29.7 ± 22,7	33,4 ± 23,6	28,2 ± 22,4	0,37
Hémisuccinate d'hydrocortisone, n(%)	89 (84)	40 (95,2)	49 (76,6)	0,04
Respiratoire				
Rapport PaO2/FiO2, médiane (25-75)	109 (77-200)	154 (87-228)	95 (68 - 167)	0,05
SDRA, n(%)	43 (40,6)	11 (26,2)	32 (50)	0,01
Modéré, n (%)	6 (13,9)	1 (2,3)	5 (7,8)	0,05
Sévère, n (%)	37 (34,9)	10 (23,8)	27 (42,2)	0,05
Ventilation mécanique, n (%)	93 (88,6)	34 (81)	59 (93,7)	0,05
Durée de ventilation mécanique (jours), moyenne ± ET	3,5 (1,3-8)	6,5 (3,8-10,3)	2 (1-7)	0,01*
Rénale				
Epuration extra-rénale, n (%)	61 (57,5)	22 (52,4)	39 (60,9)	0,38
Durée d'épuration extra-rénale, médiane (25-75)	2 (1-5)	3 (0-7)	2 (1-4)	0,61*
Paramètres métaboliques à l'admission			88,6	
pH, moyenne ± ET	7,28 ± 0,15	7.29 ± 0,14	7,28 ± 0,16	0,62
Valeur des bicarbonates (mmol/L), moyenne ± ET	18,1 ± 5,6	18,0 ± 5,7	18,1 ± 5,6	0,96
Lactatémie (mmol/L) , moyenne ± ET	4,8 ± 3,8	4,1 ± 2,6	5,4 ± 4,3	0,06
Clairance du lactate H0-H6 (mmol/L), moyenne ± ET	0,15 ± 2,45	0,3 ± 2,0	0,0 ± 2,7	0,68
Pic de lactate (mmol/L), moyenne ± ET	6,8 ± 4,4	5,3 ± 3,2	7,8 ± 4,9	0,004
SVO2 (%)	74,5 ± 11,4	75,4 ± 9,8	73,8 ± 12,6	0,569
Antibiotique				
Antibiotique adapté à l'admission	63 (59,4)	25 (59,5)	38 (59,4)	0,85

* Test non paramétrique

Les doses et caractéristiques de la cinétique d'administration des traitements vasopresseurs sont détaillées dans le tableau V.

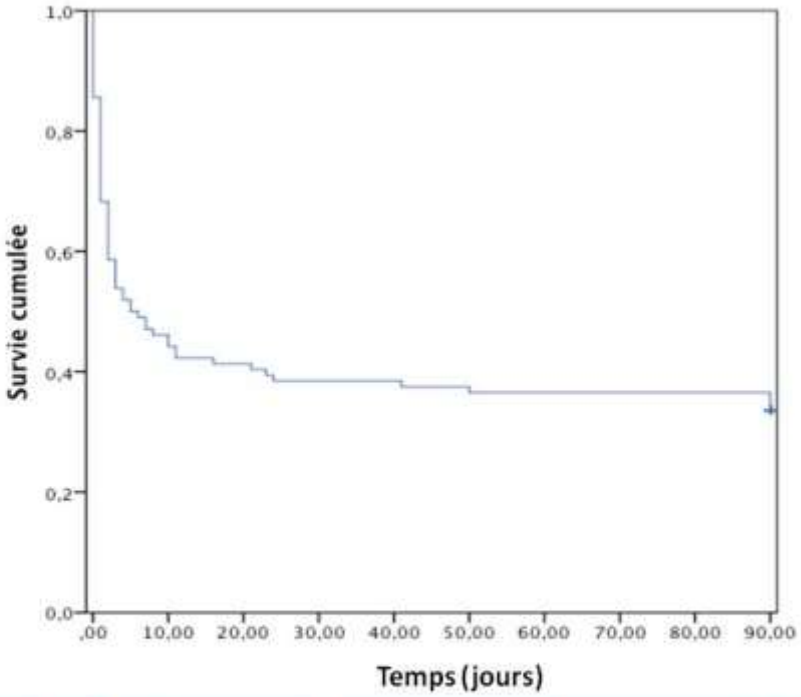
Tableau V. Doses et cinétique d'administration des traitements vasopresseurs

Caractéristiques Moyenne ± ET	Population générale (n=106)	Survivants à J28(n = 42)	Non-survivants à J28 (n=64)	p
Dose maximale (mg/h)	14,70 ± 11,3	10,55 ± 7,74	17,46 ± 12,51	0,002
Dose maximale indexée (µg/kg/min)	3,28 ± 2,41	2.26 ± 1,55	3,97 ± 2,65	<0,001
Dose cumulée (mg)	291,33 ± 342,84	332 ± 438	263 ± 261	0,32
Dose cumulée indexée (µg/kg)	3828 ± 4300	4222 ± 5389	3565 ± 3410	0,45
Dose moyenne (mg/h)	5,34 ± 4,73	3,32 ± 2,93	6,68 ± 5,22	<0,001
Dose moyenne indexée (µg/kg/min)	1,20 ± 1,05	0,72 ± 0,61	1,52 ± 1,16	<0,001
Durée de traitement (heures)	84,66 ± 106,13	81,79 ± 48,30	86,57 ± 131,69	0,82

B. MORTALITE

La mortalité était de 60,4% à J28 et de 66,3% à J90. La plupart des décès avait lieu avant J30 (Figure 3.)

Trente-deux des 69 décès (46%) étaient précédés par une décision de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques actives. Quatre-vingt-quatorze pour cent des décès avaient lieu en réanimation ; quatre décès (5,8%) avaient lieu dans un autre service hospitalier ou dans une autre structure de soins. Aucun décès ne survenait à domicile.



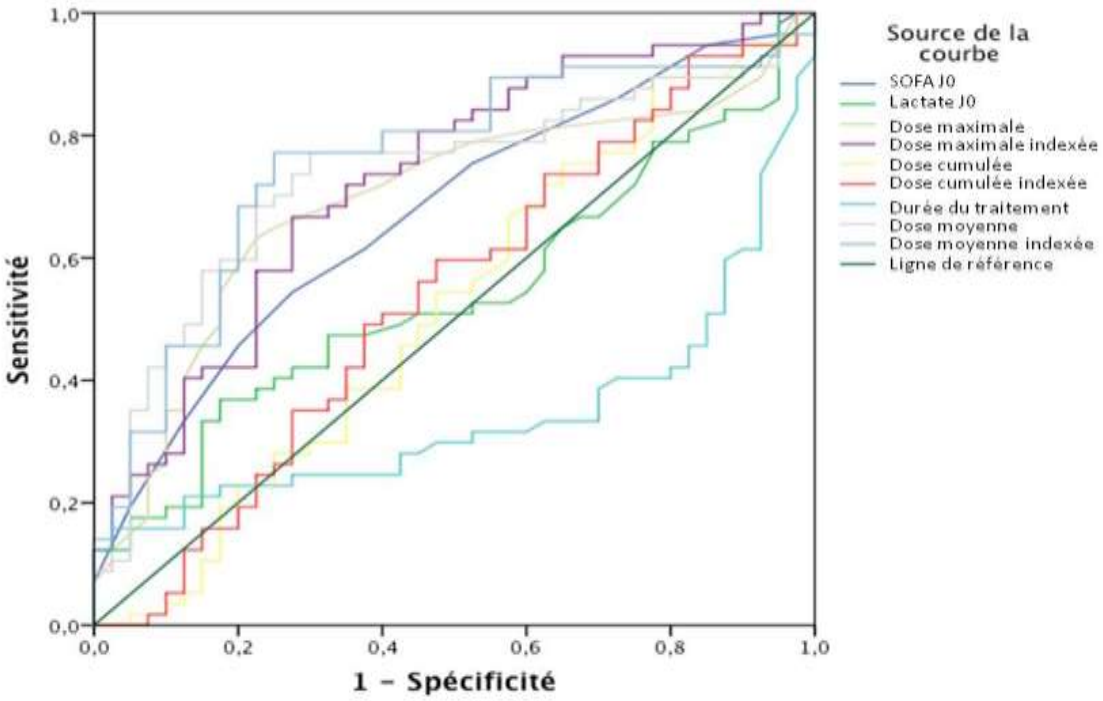
Temps (jours)	0	10	30	60	90
Nombre à risque	103	48	40	38	35
Survie +/- ET	1	46.2+-4.9	38.5+-4.8	36.5+-4.7	33.7+-4.6

Figure 3. Courbe de survie

C. FACTEURS PRONOSTIQUES

La performance du score SOFA, de la lactatémie initiale ainsi que des doses et de la durée d'administration de vasopresseurs, pour prédire la mortalité est représentée sous forme de courbes ROC (Figure 4.)

Les aires sous la courbe des différents paramètres étudiés y sont également figurées.



Variables de résultats tests	Aire sous la courbe (AUC)	Intervalle de confiance 95%		p
		Borne inférieure	Borne supérieure	
Dose moyenne indexée	0,735	0,638	0,833	<0,001
Dose maximale indexée	0,722	0,623	0,822	<0,001
Dose moyenne	0,712	0,611	0,812	<0,001
Dose maximale	0,691	0,588	0,795	0,001
SOFA J0	0,668	0,565	0,772	0,004
Lactate J0	0,540	0,425	0,655	0,503
Dose cumulée indexée	0,536	0,420	0,653	0,533
Dose cumulée	0,516	0,399	0,633	0,781
Durée du traitement	0,358	0,251	0,465	0,014

Figure 4. Comparaison des courbes ROC et AUC des paramètres prédictifs de mortalité à J28

L'âge, la durée de traitement vasopresseur avec une dose ≥ 1 µg/kg/min, le pH et les bicarbonates à l'admission ainsi que la clairance du lactate à H6 n'étaient pas corrélés avec la mortalité. Les aires sous la courbe étaient respectivement de 0,491 (IC : 0,372-0,610 ; p = 0.061) ; 0,564 (IC : 0,446-0,682 ; p = 0,266) ; 0,397 (IC : 0,253-0,542 ; p = 0,178) ; 0,464 (IC : 0,314-0,614 ; p = 0,636) ; 0,438 (IC : 0,287-0,589 ; p = 0,418).

Les seuils optimaux établis pour les variables associées à la mortalité étaient les suivants : 0,75 µg/kg/min pour la dose moyenne indexée (Sensibilité 73%, Spécificité 74%) ; 2,30 µg/kg/min pour la dose maximale indexée (Sensibilité 66%, Spécificité 71%) ; 2300 µg/kg pour la dose cumulée indexée (Sensibilité 56% ; Spécificité 55%) ; 10 pour le score SOFA (Sensibilité 64%, Spécificité 74%). Respectivement 54,3%, 51,4% et 52,4% des patients de notre population étaient considérés à risque de décéder avec ces seuils de dose moyenne indexée, dose maximale indexée et dose cumulée indexée.

En retenant ces seuils, la mortalité est plus élevée à J28 et J90 chez les patients avec une dose moyenne indexée de vasopresseurs > 0,75 µg/kg/min : respectivement 80,4% vs 35,4% et 80,7% vs 47,8% (p < 0,001). Une courbe de Kaplan-Meier (Figure 5.) illustre la différence significative de mortalité entre les groupes avec des doses moyennes indexées supérieures et inférieures à 0,75 µg/kg/min.

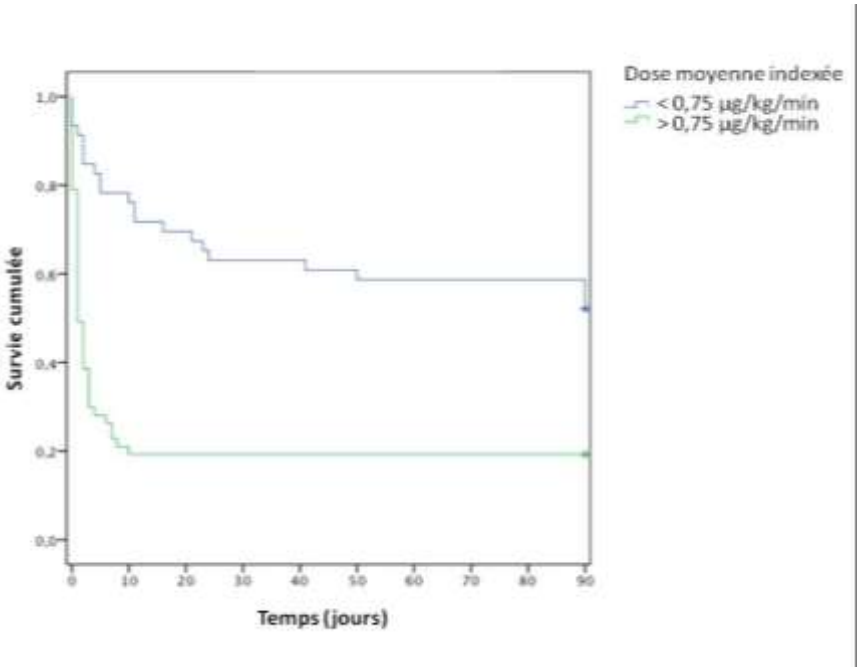


Figure 5. Courbe de survie selon la dose moyenne indexée

Quand les doses maximales indexées et cumulées indexées dépassaient les seuils respectifs de 2,30 µg/kg/min et 2300 µg/kg, la mortalité était plus élevée : respectivement 77,8% vs 41,2% (p < 0,001) et 63,6% vs 56,0 % (p = 0,425).

Une régression logistique, en analyse multivariée, permettait de mettre en évidence des facteurs de risque de mortalité (Tableau VI).

Tableau VI. Facteurs de risque de mortalité ajustés sur le SOFA (en continu)

Facteurs de risque	Odds Ratio	Intervalle de confiance à 95%	p
Dose cumulée indexée, pour augmentation de 1	1,00	1,00 – 1,00	0,30
Dose cumulée indexée, > 2300 µg / kg	1,12	0,49 – 2,60	0,79
Dose maximale indexée, pour une augmentation de 1	1,41	1,01- 1,83	0,007
Dose maximale indexée > 2,3 µg/kg/min	3.95	1,64 – 9,54	0,002
Dose moyenne indexée, pour une augmentation de 1	2,61	1,36 – 5,02	0,004
Dose moyenne indexée > 0,75 µg/kg/min	6,04	2,42 – 15,06	<0.001

Le score SOFA et la dose moyenne indexée, utilisés comme paramètres continus avec des augmentations d'une unité (+1 pour le score SOFA, +1 µg/kg/min pour la dose moyenne indexée) étaient recherchés comme facteurs de risque indépendants de mortalité à J28. Les Odds Ratio (OR) étaient de 1,15 (IC : 0.98-1,35 ; p = 0,09) pour le score SOFA (2,61 ; IC : 1,36-5,02 ; p = 0,004) pour la dose moyenne indexée pour chaque incrément d'une unité. En retenant un seuil de score SOFA > 10 et une dose moyenne indexée > 0,75 µg /kg/min, les OR étaient alors respectivement de 1,90 (IC : 0,75-4,85 ; p = 0,178) et 6,52 (IC : 2,64-16,12 ; p < 0,001).

Une interaction entre dose moyenne indexée > 0,75 µg/kg/min et score SOFA > 10 était mise en évidence (OR 6,78 ; IC : 1,46-31,47 ; p = 0.015). Parmi les patients ayant un score SOFA < 10, 34 % avaient une dose moyenne indexée > 0,75 µg/kg/min. Soixante-quatre pour cent des patients avec un score SOFA > 10 avaient une dose moyenne indexée > 0,75 µg/kg/min.

L'association entre la mortalité à J28 et l'interaction dose moyenne indexée > 0,75 µg/kg/min-SOFA > 10 est représentée dans le graphique de la figure 6.

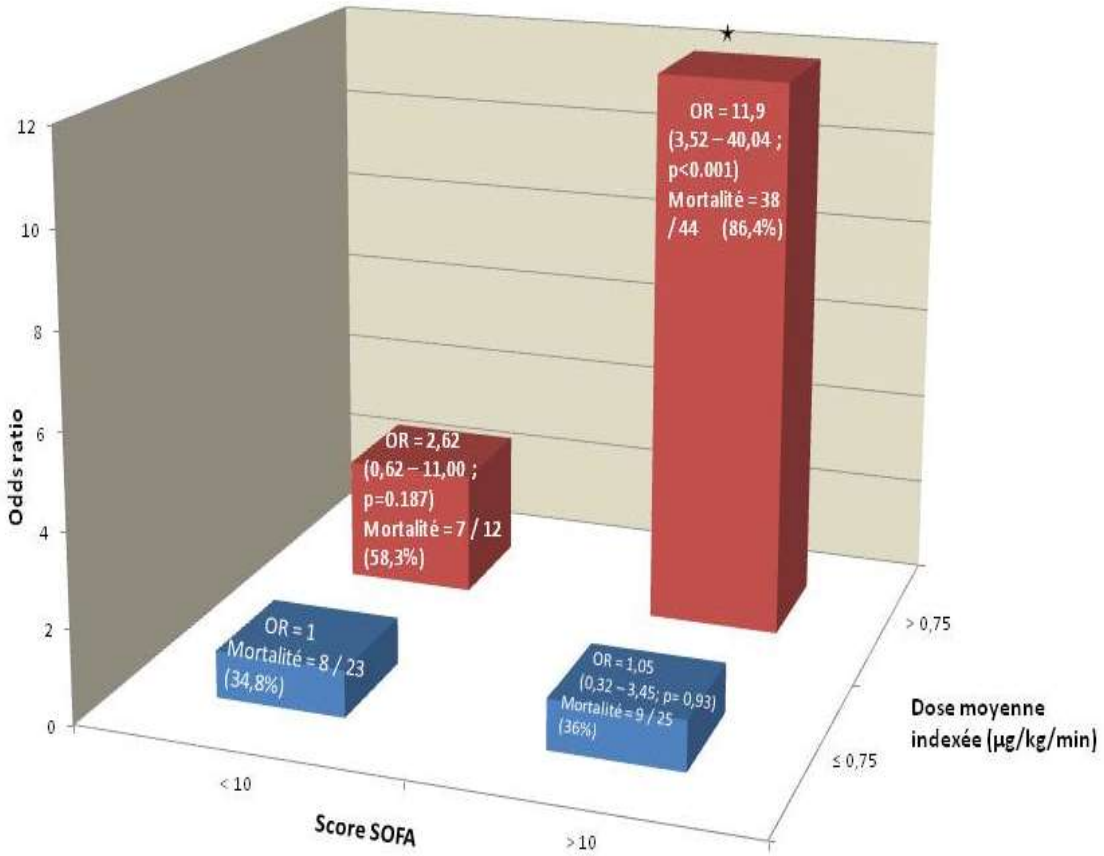


Figure 6. Association entre la mortalité à J28 et les paramètres dose moyenne indexée > 0,75 µg/kg/min et score SOFA > 10

D. COMPLICATIONS ISCHEMIQUES

Une ischémie des extrémités survenait chez 6 patients (5,7%) ; une intervention chirurgicale était nécessaire pour 4 d'entre eux (3,8%). Un patient sur les six est décédé (0,9%). Ces patients n'avaient pas d'autre localisation de complications ischémiques.

Une ischémie mésentérique était diagnostiquée chez trois patients (2,8%). Il s'agissait du motif d'admission pour l'un des patients. Les 3 patients sont décédés.

IV. DISCUSSION

La mortalité à 28 jours des patients admis en réanimation pour choc septique avec des doses de vasopresseurs supérieures à 1 µg/kg/min est de 60%. La dose moyenne de vasopresseur indexée au poids associée au score SOFA à l'admission est le critère pronostique le plus performant. Dans notre population, la valeur seuil de 0,75 µg/kg/min, prédisait mortalité avec une sensibilité de 73% et une spécificité de 74%. Avec ce seuil, la mortalité à J28 était de 80,4% quel que soit le score SOFA. Elle atteignait 86,4% quand le score SOFA dépassait 10.

Les chocs septiques inclus dans notre étude étaient d'origines multiples : foyers pulmonaires, endocardiques, urinaires, digestifs, cutanés. Les pneumopathies étaient à l'origine de la moitié des chocs septiques. Le pronostic des chocs septiques est différent selon le foyer de l'infection d'après les résultats d'une étude récente [31]. 7974 patients en choc septique étaient inclus rétrospectivement dans cette étude sur la période 1989-2008, quelle que soit la dose de vasopresseur. La mortalité globale était de 52,4%. La mortalité était détaillée selon le site de l'infection à l'origine du choc septique : pyélonéphrite (34%), pneumopathie (54%), ischémie mésentérique (77,9%), infection disséminée (84,5%). Dans des prochaines études, il sera intéressant de distinguer le pronostic des chocs septiques selon le site de l'infection. Dans notre travail, la répartition entre infections communautaires et infections associées aux soins était égale. D'un point de vue démographique, l'âge moyen était de 62 ans. Les hommes représentaient deux tiers des patients inclus, les femmes un tiers. Il n'existait en revanche pas de différence significative pour la mortalité entre les hommes et les femmes. Les études épidémiologiques ayant pour sujet le choc septique objectivaient également une prédominance masculine [32]. L'influence du sexe sur la mortalité du choc septique reste un sujet controversé [33]. Les caractéristiques démographiques de notre population sont équivalentes à celles observées dans les populations de choc septique.

Cette étude est, à notre connaissance, la première à inclure uniquement des patients en choc septique avec la noradrénaline comme traitement vasopresseur quasi exclusif. Les populations des autres travaux étaient composées de patients en choc, toutes causes

confondues. Le choc septique est caractérisé à sa phase initiale par une vasoplégie profonde et une hyporéactivité vasculaire [8]. Des doses parfois massives de vasopresseurs sont alors nécessaires pour maintenir une cible de PAM. Le pronostic de patients sous hautes doses de vasopresseurs n'est probablement pas comparable que le choc soit septique, cardiogénique ou hémorragique, en raison de la physiopathologie très différente de ces chocs. Dans l'étude de Brown et al [19], la mortalité par choc septique n'était obtenue qu'après analyse en sous-groupe : la mortalité était plus faible que dans l'ensemble des patients inclus avec tous types de chocs (80 vs 83%) sans que la différence soit significative. De plus, dans notre étude, les chocs septiques ont été pris en charge selon les recommandations actualisées de la SSC, notamment concernant l'utilisation de noradrénaline, ce qui n'était pas le cas dans des travaux plus anciens. Le vasopresseur de première intention dans le choc septique est la noradrénaline en RMB : elle était utilisée seule (84%) ou en association avec l'adrénaline (13,2%). Quelques patients ont reçu uniquement de l'adrénaline (2,8%) lors de chocs d'emblée réfractaires. Brown et al. ont inclus des patients sur la période 2005-2010 : certains patients bénéficiaient encore d'un traitement vasopresseur par dopamine, catécholamine totalement obsolète à ce jour dans le traitement du choc septique.

La majorité des travaux relatifs aux chocs septiques nécessitant des hautes doses de vasopresseurs et publiés à ce jour ont mis en évidence des taux de mortalité très élevés, jusqu'à 94% [23]. Les définitions des hautes doses de vasopresseurs sont hétérogènes. Les études ayant retenu un seuil comparable à notre travail, soit 0,9 ou 1 µg/kg/min de noradrénaline ou équivalent, ont conclu à une mortalité entre 66 et 83% [18-20].

Dans notre étude, la mortalité était de 60% à J28. Deux patients sur trois décédaient avant J90. La mortalité des chocs septiques sous hautes doses de vasopresseurs était donc surestimée dans plusieurs études [19, 21, 23]. Par ailleurs, un patient sur deux décédait avant J10. Sviri et al.[34] ont comparé le pronostic de patients en choc sous hautes doses de vasopresseurs (> 40 µg/min) et sous des faibles doses (< 40 µg/min) : la mortalité à J40 était équivalente dans les 2 groupes. Des résultats similaires ont été mis en évidence par les études ayant pour critère la mortalité à J90 [19, 21]. La mortalité se concentre sur la phase précoce du séjour en réanimation. L'insuffisance circulatoire aiguë initiale du choc septique est associée à des défaillances d'organes souvent multiples et précoces.

Une procédure de limitation et d'arrêt des thérapeutiques actives a été effectuée pour un tiers des patients de notre étude. Cette proportion est proche de celle de l'étude *ETHICUS* [35], dans laquelle 46% des décisions de LATA ont été prises après constatation de l'absence de réponse aux traitements entrepris, notamment l'instauration de doses croissantes de catécholamines. Dans l'étude de Brown et al. [19], plus des deux tiers des patients décédaient après une limitation ou un arrêt thérapeutique. Cette différence soulève la question de la définition du choc réfractaire. L'absence de réponse aux catécholamines est le critère le plus souvent retenu par les réanimateurs qui engagent une procédure de LATA. La conception de hautes doses de vasopresseurs et de non-réponse au traitement est donc très variable selon les équipes. Nous espérons que les données de notre travail aideront les cliniciens de RMB dans leurs décisions futures.

Les auteurs s'accordent pour dire que l'augmentation des doses d'amines est corrélée avec un mauvais pronostic [19, 21, 34]. Déterminer les facteurs pronostiques chez les patients en choc sous hautes doses de vasopresseurs est donc un enjeu important.

Dans notre travail la dose moyenne indexée de vasopresseurs apparaissait comme le meilleur paramètre associé à la mortalité, avec un seuil de 0,75 µg/kg/min. La dose maximale indexée, avec un seuil à 2,30 µg/kg/min est un indicateur moins performant. La dose maximale de vasopresseur serait probablement un bon indicateur de la sévérité de l'insuffisance circulatoire aiguë. L'administration massive de vasopresseurs peut être nécessaire, transitoirement, en particulier dans les premières heures du choc septique. Conformément à Kastrup et al. [20], nous supposons donc que l'administration temporaire de très hautes doses de vasopresseurs n'influence pas le pronostic et peut, au contraire, être bénéfique. Une étude pharmacologique [36] réalisée in vivo a conclu à une relation linéaire entre les doses d'adrénaline et l'effet du traitement, même à des doses élevées. Il n'existe donc pas d'effet plafond pour les doses de vasopresseurs. En revanche, des hautes doses prolongées de vasopresseurs indiquent la persistance d'un état hémodynamique précaire et sont associées à un mauvais pronostic. La dose moyenne permet de prendre en compte toutes les variations de doses. En ce sens, ce paramètre est le meilleur indicateur de l'hémodynamique globale du patient et le meilleur facteur pronostique. Les études antérieures n'avaient pas recherché jusqu'à présent la capacité de la dose moyenne indexée

à prédire la mortalité. Kastrup et al. mettaient en évidence une différence significative pour la dose moyenne indexée entre survivants et non survivants. La performance de ce paramètre comme facteur pronostique n'était pas en revanche évaluée.

La dose maximale indexée reste un indicateur intéressant car elle est directement accessible en pratique clinique. Une dose supérieure à 2,30 µg/kg/min est associée à un mauvais pronostic, avec une mortalité de 77,8% dans notre population. Plusieurs études concluaient que la dose maximale de vasopresseur était un facteur de risque indépendant de mortalité [19,21, 34] Certaines études ont déterminé la dose au-dessus de laquelle la mortalité était de 100% : 2,22 µg/kg/min pour Dopp-Zemel et al. [22], 3,8 µg/kg/min pour Benbenishty et al. [21]. Rappelons néanmoins que la dose maximale indexée est un paramètre à intégrer dans une réflexion globale et ne doit pas être le seul facteur à considérer pour déterminer le pronostic du patient : plusieurs cas de survie ont été rapportés malgré des doses supérieures à 4 µg/kg/min [24].

Tous les paramètres étaient plus performants quand ils étaient indexés au poids du patient (dose moyenne, dose maximale, dose cumulée). Cela plaide en faveur d'une relation poids – besoin en vasopresseurs [37]. Par ailleurs, il n'y avait pas de corrélation entre l'âge du patient et le pronostic. Dans l'étude de Benbenishty et al. [21], il n'y avait pas de différence significative entre les taux de survie en réanimation des patients de plus de 75 ans et de moins de 75 ans.

Les paramètres intégrant le temps d'administration des amines sont des facteurs pronostiques moins performants : dose cumulée indexée, durée d'administration d'amines à une dose supérieure à 1 µg/kg/min, durée totale d'administration d'amines. En effet, la durée de traitement vasopresseur s'allonge avec la durée de survie du patient. Il n'y a donc pas de corrélation forte entre le temps de traitement vasopresseur et le pronostic [22].

La dose et la cinétique d'administration des vasopresseurs ne sauraient être analysées isolément. Les défaillances d'organes sont la conséquence directe de l'insuffisance circulatoire et leur évolution au cours du choc constitue un moyen pour le réanimateur de suivre la réponse au traitement. L'évolution des défaillances d'organes peut être objectivée par le score SOFA, validé comme outil pronostique en réanimation depuis 1996 et très utilisé

dans les études sur le choc septique [38]. Dans notre travail, les doses moyennes et maximales de vasopresseurs indexées et non indexées sont de meilleurs critères pronostiques que le score SOFA, score de référence en réanimation. Ceci plaide pour l'utilisation de ces paramètres à une plus grande échelle. De plus, Il existe une interaction forte entre les doses de vasopresseurs et le score SOFA renforçant la valeur pronostique de chacun pris isolément. En effet, la présence d'un score SOFA > 10 et d'une dose moyenne indexée de vasopresseurs > 0,75 µg/kg/min était un facteur de risque de mortalité majeur (OR 6,04 ; IC : 2,42-15,06 ; p<0,001). Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Dès 2000, Abid et al. mettaient en évidence une mortalité de 100% quand le score SOFA dépassait 12 en présence de hautes doses vasopresseurs, définies alors comme la nécessité d'adjonction de noradrénaline au traitement par dopamine. Plus récemment, plusieurs études objectivaient un lien entre mortalité et défaillances d'organes chez les patients sous hautes doses de vasopresseurs. Dans le travail de Dopp-Zemel et al.[22], étudiant le pronostic de patients en choc avec des doses de vasopresseurs supérieures à 0,9 µg/kg/min, la mortalité atteignait 100% en cas de score APACHE 2 > 40, de bicarbonates < 9 mmol/L. L'oligurie et un temps de prothrombine abaissé étaient deux autres variables associés à la mortalité. Brown et al. [19] mettaient également en évidence que la mortalité augmentait avec le score APACHE 2, la lactatémie dans une population de patients en choc avec des doses de vasopresseurs supérieures à 1 µg/kg/min.

Dans ce travail, les paramètres métaboliques à l'admission (pH, bicarbonates, lactatémie) n'étaient pas des critères performants pour prédire la mortalité dans notre étude. Il existait en revanche une différence significative entre les pics de lactate des survivants et des non-survivants (7,8 vs 5,3 ; p = 0,004). La valeur maximale de lactatémie est un meilleur critère pronostique. La valeur pronostique du pic de lactate chez des patients en choc sous hautes doses de vasopresseurs a été démontrée [19, 21, 22]. Dans notre travail, la clairance du lactate entre H0 et H6 ne permettait pas de prédire le pronostic des patients. Nguyen et al. [39] mettaient en évidence en 2004 que le pronostic des patients en choc septique ou en sepsis sévère s'améliorait avec l'augmentation de la clairance du lactate entre l'admission et la 6ème heure (H0-H6). Plus récemment, une étude prospective, incluant 99 patients en sepsis sévère ou en choc septique, objectivait que le meilleur critère

pronostique de la mortalité à J28 était la clairance du lactate H0-H6 mais aussi H0-H24. La gravité des patients inclus dans ces études n'était cependant pas comparable à celle de la population de notre travail. Certains patients n'étaient qu'en sepsis sévère, par conséquent sans traitement vasopresseur.

Nous espérons que nos résultats pourront aider les praticiens au lit du patient. Il n'existe pas de dose maximale limite de vasopresseur en raison de l'absence d'effet plafond du traitement. Une dose maximale indexée supérieure à 2,30 µg/kg/min de vasopresseur (de l'ordre de 10 mg/h pour un patient de 70 kg) semble être un signal d'alerte simple, indiquant un choc septique avec un mauvais pronostic. La dose moyenne indexée avec un seuil supérieur à 0,75 µg/kg/min est un meilleur facteur pronostique mais n'est pas directement disponible en pratique clinique. L'utilisation croissante de prescriptions informatisées pourra faciliter l'accès à cette donnée. La réflexion du clinicien doit intégrer les défaillances d'organes : l'interaction entre les doses d'amines et le score SOFA à l'admission (supérieur à 10) est très forte.

Quatre-vingt-quatre pour cent des patients inclus dans notre étude ont reçu une corticothérapie à faible dose. Cela est conforme aux recommandations actuelles [3] : l'administration d'hydrocortisone n'est préconisée qu'en cas de choc réfractaire après remplissage vasculaire et introduction de traitement vasopresseur. Une corticothérapie était plus souvent administrée dans le groupe survivant que dans le groupe non-survivant : 95,2% vs 76,6% (p=0,04). Notre travail n'a pas été conçu pour étudier l'effet de la corticothérapie chez les patients en choc septique sous hautes doses de vasopresseurs. Brown et al. [19] ont obtenu des résultats similaires dans le sous-groupe choc septique de leur cohorte de 443 patients en choc avec des hautes doses de vasopresseurs : 68 % des survivants et 60 % des non-survivants recevaient une corticothérapie (p=0,3). Après analyse, les auteurs concluaient que l'administration de corticoïdes était associée à une diminution de la mortalité.

Moins de 6 % des patients ont eu une ischémie de membre. Les patients chez lesquels ces complications ont été observées ont tous survécus, à une exception près. Une ischémie mésentérique a été diagnostiquée chez 3 patients (et ce dès l'admission dans un

cas) aboutissant à chaque fois au décès du patient. Les complications potentiellement imputables aux hautes doses de vasopresseurs sont donc rares. Des proportions similaires ont été mises en évidence dans l'étude de Brown et al [19]. Les hautes doses de vasopresseurs ont été suspectées de compromettre les débits sanguins régionaux et être ainsi néfastes [40]. Nous n'avons pas étudié la microcirculation. En revanche, les patients ayant eu des complications ischémiques ont en effet reçu des doses massives de vasopresseurs. La crainte des complications ischémiques ne doit pas être un frein pour l'augmentation de la posologie des vasopresseurs.

Notre étude comporte plusieurs limites.

Tout d'abord, il s'agissait d'une étude monocentrique, rétrospective. Ce travail possède donc les biais et limites inhérents à cette méthodologie. Les biais de sélection ont été limités par une analyse exhaustive, dossier par dossier, de tous les patients admis pour choc septique en RMB sur la période de l'étude. De plus, il s'agit d'une étude pilote et nous poursuivons un recueil prospectif de ces patients afin d'apporter des données sur une plus vaste cohorte.

Un tiers des patients inclus étaient ou ont été immunodéprimés, 27% avaient une hémopathie maligne. Les patients d'onco-hématologie représentent donc une proportion importante en RMB. Cette population de patients a des caractéristiques spécifiques : (moyenne d'âge plus jeune, immunosuppression chronique induite par les chimiothérapies, corticoïdes et traitements anti-rejets, infections à répétition) et une mortalité élevée en cas de choc septique quelle que soit la dose de vasopresseur [41]. Malgré l'inclusion de ces patients, la mortalité de notre population est inférieure à celle de la plupart des autres travaux étudiants le pronostic des patients en choc septique sous hautes doses de vasopresseurs.

La majorité des patients admis dans notre service pour choc septique provient soit du service d'accueil des urgences soit d'autres services. La prise en charge du choc commence donc avant l'admission en RMB. Par conséquent, les valeurs initiales de lactatémie et les clairances de lactate peuvent être sous-estimées dans notre travail : elles sont mesurées parfois après plusieurs heures de réanimation.

Le suivi des patients s'arrêtait à 90 jours, permettant d'avoir un aperçu sur la survie à moyen terme. Il serait intéressant d'évaluer également la qualité de vie des patients à la sortie de l'hôpital.

Notre travail n'était pas conçu spécifiquement pour évaluer la survenue de complications ischémiques : ce n'était qu'un objectif secondaire. L'imputabilité de ces complications aux hautes doses de vasopresseurs est probable mais pas certaine. D'autres facteurs ont pu interférer : une artériopathie pré-existante, des troubles de la coagulation ou des pathologies emboligènes.

V. CONCLUSION

Quarante pour cent des patients en choc septique sous hautes doses de vasopresseurs survit à J28. Administrer transitoirement de très hautes doses de vasopresseurs peut être nécessaire et n'influe pas sur le pronostic. La crainte de complications ischémiques des traitements vasopresseurs ne doit pas être un frein à l'augmentation des doses.

Le pronostic de ces patients peut être évalué par la dose moyenne indexée de vasopresseur et la présence concomitante de défaillances d'organes.

Une étude prospective est nécessaire pour valider ces données.

VI. BIBLIOGRAPHIE

1. Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med, 2003. 31(4): p. 1250-6.

2. Angus, D.C., et al., Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med, 2001. 29(7): p. 1303-10.

3. Dellinger, R.P., et al., Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med, 2013. 41(2): p. 580-637.

4. Angus, D.C. and T. van der Poll, Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med, 2013. 369(21): p. 2063.

5. Kumar, G., et al., Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). Chest, 2011. 140(5): p. 1223-31.

6. De Backer, D., et al., Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med, 2010. 362(9): p. 779-89.

7. Bassi, E., M. Park, and L.C. Azevedo, Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock. Crit Care Res Pract, 2013. 2013: p. 654708.

8. Levy, B., et al., Vascular hyporesponsiveness to vasopressors in septic shock: from bench to bedside. Intensive Care Med, 2010. 36(12): p. 2019-29.

9. Benedict, C.R. and J.A. Rose, Arterial norepinephrine changes in patients with septic shock. Circ Shock, 1992. 38(3): p. 165-72.

10. Kirchheim, H.R., et al., Autoregulation of renal blood flow, glomerular filtration rate and renin release in conscious dogs. Pflugers Arch, 1987. 410(4-5): p. 441-9.

11. LeDoux, D., et al., Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med, 2000. 28(8): p. 2729-32.

12. Bourgoin, A., et al., Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. Crit Care Med, 2005. 33(4): p. 780-6.

13. Asfar, P., et al., High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. N Engl J Med, 2014. 370(17): p. 1583-93.

14. Vincent, J.L., et al., Dopamine versus norepinephrine: is one better? Minerva Anestesiol, 2009. 75(5): p. 333-7.

15. Bellomo, R., et al., Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet, 2000. 356(9248): p. 2139-43.

16. van der Poll, T., et al., Epinephrine inhibits tumor necrosis factor-alpha and potentiates interleukin 10 production during human endotoxemia. J Clin Invest, 1996. 97(3): p. 713-9.

17. Van den Berghe, G. and F. de Zegher, Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. Crit Care Med, 1996. 24(9): p. 1580-90.

18. De Backer, D., et al., Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. Crit Care Med, 2012. 40(3): p. 725-30.

19. Brown, S.M., et al., Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy. Chest, 2013. 143(3): p. 664-71.

20. Kastrup, M., et al., Catecholamine dosing and survival in adult intensive care unit patients. World J Surg, 2013. 37(4): p. 766-73.

21. Benbenishty, J., et al., Characteristics of patients receiving vasopressors. Heart Lung, 2011. 40(3): p. 247-52.

22. Dopp-Zemel, D. and A.B. Groeneveld, High-dose norepinephrine treatment: determinants of mortality and futility in critically ill patients. Am J Crit Care, 2013. 22(1): p. 22-32.

23. Jenkins, C.R., et al., Outcome of patients receiving high dose vasopressor therapy: a retrospective cohort study. Anaesth Intensive Care, 2009. 37(2): p. 286-9.

24. Katsaragakis, S., et al., Refractory septic shock: efficacy and safety of very high doses of norepinephrine. Methods Find Exp Clin Pharmacol, 2006. 28(5): p. 307-13.

25. Castro, R., et al., An evidence-based resuscitation algorithm applied from the emergency room to the ICU improves survival of severe septic shock. Minerva Anestesiol, 2008. 74(6): p. 223-31.

26. Torgersen, C., et al., Comparing two different arginine vasopressin doses in advanced vasodilatory shock: a randomized, controlled, open-label trial. Intensive Care Med, 2010. 36(1): p. 57-65.

27. Morelli, A., et al., Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study. Br J Anaesth, 2008. 100(4): p. 494-503.

28. Leone, M., et al., Terlipressin in catecholamine-resistant septic shock patients. Shock, 2004. 22(4): p. 314-9.

29. Russell, J.A., et al., Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. N Engl J Med, 2008. 358(9): p. 877-87.

30. Ranieri, V.M., et al., Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. JAMA, 2012. 307(23): p. 2526-33.

31. Leligdowicz, A., et al., Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. Am J Respir Crit Care Med, 2014. 189(10): p. 1204-13.

32. Quenot, J.P., et al., The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. Crit Care, 2013. 17(2): p. R65.

33. Pietropaoli, A.P., et al., Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. Gend Med, 2010. 7(5): p. 422-37.

34. Sviri, S., et al., Does high-dose vasopressor therapy in medical intensive care patients indicate what we already suspect? J Crit Care, 2014. 29(1): p. 157-60.

35. Sprung, C.L., et al., Reasons, considerations, difficulties and documentation of end-of-life decisions in European intensive care units: the ETHICUS Study. Intensive Care Med, 2008. 34(2): p. 271-7.

36. Abboud, I., et al., Pharmacokinetics of epinephrine in patients with septic shock: modelization and interaction with endogenous neurohormonal status. Crit Care, 2009. 13(4): p. R120.

37. Miller, J.T., et al., Does body weight impact the efficacy of vasopressin therapy in the management of septic shock? J Crit Care, 2012. 27(3): p. 289-93.

38. Vincent, J.L., et al., The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med, 1996. 22(7): p. 707-10.

39. Nguyen, H.B., et al., Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. Crit Care Med, 2004. 32(8): p. 1637-42.

40. Hayes, M.A., et al., Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med, 1994. 330(24): p. 1717-22.

VII. ANNEXES

A. DEFINITIONS DU SEPSIS, D'APRES [1]

Table 1 Diagnostic criteria for sepsis

Infection[a]
Documented or suspected *and* some of the following[b]:
General parameters
Fever (core temperature >38.3°C)
Hypothermia (core temperature <36°C
Heart rate >90 bpm or >2 SD above the normal value for age
Tachypnea: >30 bpm
Altered mental status
Significant edema or positive fluid balance (>20 ml/kg over 24 h)
Hyperglycemia (plasma glucose >110 mg/dl or 7.7 mM/l) in the absence of diabetes
Inflammatory parameters
Leukocytosis (white blood cell count >12,000/µl)
Leukopenia (white blood cell count <4,000/µl)
Normal white blood cell count with >10% immature forms
Plasma C reactive protein >2 SD above the normal value
Plasma procalcitonin >2 SD above the normal value
Hemodynamic parameters
Arterial hypotension[b] (systolic blood pressure <90 mmHg, mean arterial pressure <70, or a systolic blood pressure decrease >40 mmHg in adults or <2 SD below normal for age)
Mixed venous oxygen saturation >70%[b]
Cardiac index >3.5 l min^{-1} m^{-2}[c,d]
Organ dysfunction parameters
Arterial hypoxemia ($PaO_2/FIO2$ <300)
Acute oliguria (urine output <0.5 ml kg^{-1} h^{-1} or 45 mM/l for at least 2 h)
Creatinine increase ≥0.5 mg/dl
Coagulation abnormalities (international normalized ratio >1.5 or activated partial thromboplastin time >60 s)
Ileus (absent bowel sounds)
Thrombocytopenia (platelet count <100,000/µl)
Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin >4 mg/dl or 70 mmol/l)
Tissue perfusion parameters
Hyperlactatemia (>3 mmol/l)
Decreased capillary refill or mottling

[a] Defined as a pathological process induced by a micro-organism
[b] Values above 70% are normal in children (normally 75–80%) and should therefore not be used as a sign of sepsis in newborns or children
[c] Values of 3.5–5.5 are normal in children and should therefore not be used as a sign of sepsis in newborns or children
[d] Diagnostic criteria for sepsis in the pediatric population is signs and symptoms of inflammation plus infection with hyper- or hypothermia (rectal temperature >38.5°C or <35°C), tachycardia (may be absent in hypothermic patients) and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, elevated serum lactate level, and bounding pulses

B. SCORE SOFA

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiratoire PaO2 / FIO2	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 avec Vent. Art.	≤ 100 avec Vent. Art.
Coagulation Plaquettes	> 150 10^3/mm ^{3}	≤ 150 10^3/mm ^{3}	≤ 100 10^3/mm ^{3}	≤ 50 10^3/mm ^{3}	≤ 20 10^3/mm ^{3}
Hépatique Bilirubine	< 20 µmol/L	20 – 32 µmol/L	33 – 101 µmol/L	102 – 204 µmol/L	> 204 µmol/L
Cardiovasculaire Hypotension	absence	MAP < 70 mmHg	Dopa ≤ 5 Ou Dobutrex	Dopa > 5 Ou Epin ≤ 0,1 Ou Norepi ≤ 0,1	Dopa > 15 Ou Epin > 0,1 Ou Norepi > 0,1
Système Nerveux Central GCS	15	13 - 14	10 - 12	6 - 9	< 6
Rénal Créatinine Ou Diurèse	< 110 µmol/L	110 - 170	171 - 299	300 – 440 ou < 500 ml/jour	> 440 ou < 200 ml/jour
Total = ……					

D'après Vincent JL et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction / failure. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710

VU

NANCY, le **1er septembre 2014**

Le Président de Thèse

Professeur B. LEVY

NANCY, le **2 septembre 2014**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/*6629*

NANCY, le **12 septembre 2014**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

Résumé

Introduction : La mortalité des patients en choc septique est de 30 à 50%. Le maintien d'une pression artérielle moyenne optimale, supérieure à 65 mmHg, nécessite parfois l'administration de hautes doses de vasopresseurs (HDV). L'objectif principal de notre étude était d'évaluer le pronostic des patients en choc septique sous HDV.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Etaient inclus tous les patients admis en Réanimation Médicale Brabois entre janvier 2008 et décembre 2013 pour choc septique et bénéficiant d'une dose de vasopresseur > 1 µg/kg/min. Le critère d'évaluation principal était le décès à J28. Le décès à J90, le score SOFA, la durée de défaillances d'organes, la cinétique d'administration des vasopresseurs, la survenue de complications ischémiques étaient les critères d'évaluation secondaires.

Résultats : 106 patients étaient inclus. La mortalité était de 60,4 % à J28, 66,3% à J90. Un patient sur 2 est décédé avant J10. Une dose moyenne indexée (DMI) de vasopresseur supérieure à 0,75 µg/kg/min est le meilleur facteur pronostique de mortalité (Sensibilité 73% ; Sensibilité 74%). Il existe une interaction forte entre ce paramètre et un score SOFA > 10 : la mortalité atteint 86,4% quand ces 2 paramètres sont associés. Une complication ischémique (ischémie des extrémités ou ischémie mésentérique) survenait chez 9 patients (8,5%).

Conclusion : La survie d'un patient sur 3 en choc septique sous hautes doses de vasopresseurs est un argument en faveur de l'augmentation des doses de noradrénaline en cas de choc réfractaire. La DMI associée au score SOFA est le meilleur facteur pronostique.

Titre en anglais

Outcome of patients in septic shock with high-dose vasopressor therapy

Thèse Médecine spécialisée Anesthésie-Réanimation – Année 2014

MOTS CLEFS : Choc septique – Choc réfractaire – Hautes doses de vasopresseurs

INTITULÉ ET ADRESSE :
UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex