



Facteurs associés à l'introduction précoce d'un traitement antihypertenseur après sevrage du support vasopresseur dans le choc septique

Rostane Gaci

► To cite this version:

Rostane Gaci. Facteurs associés à l'introduction précoce d'un traitement antihypertenseur après sevrage du support vasopresseur dans le choc septique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2015. hal-01733217

HAL Id: hal-01733217

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733217>

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.



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>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR en MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du
Troisième cycle de Médecine Spécialisée
par

Rostane GACI

Le 30 octobre 2015

Facteurs associés à l'introduction précoce d'un traitement antihypertenseur après sevrage du support vasopresseur dans le choc septique

Examineurs de la thèse :

Mr. le Professeur P.E. BOLLAERT	Président
Mr. le Professeur S. GIBOT	Juge
Mr. le Professeur R. JAUSSAUD	Juge
Mr. le Docteur G. LOUIS	Juge
Mr. le Docteur J.R. GARRIC	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER

Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Animation de la recherche clinique : Pr François ALLA

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT

Vie Facultaire et SIDES : Dr Laure JOLY

Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Etudiant : M. Lucas SALVATI

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume GAUCHOTTE

Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

Universitarisation des professions paramédicales : Pr Annick BARBAUD

Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

PACES : Dr Chantal KOHLER

Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP

International : Pr Jacques HUBERT

=====

DOYENS HONORAIRES

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

Professeur Henry COUDANE

=====

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-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 - François KOHLER - 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 - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Pierre BEY - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre CRANCE
Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeure Simone GILGENKRANTZ Professeur Philippe HARTEMANN - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Jacques LECLÈRE
Professeur Alain LE FAOU – Professeure Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD – Professeur François PLENAT - Professeur Jacques POUREL Professeur Michel SCHMITT – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC - Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} 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

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

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUUEL – Professeur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} 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

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (pharmacien)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Edoardo CAMENZIND

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET – Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

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

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

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

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} 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

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA

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

1^{ère} 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

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE (*sciences*)

3^{ème} sous-section : (*Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales*)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

Docteure Nelly AGRINIER

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique)*)

Docteur Aurore PERROT

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

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

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'Urgence*)

Docteur Antoine KIMMOUN (*stagiaire*)

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'Urgence ; Addictologie*)

Docteur Nicolas GIRERD (*stagiaire*)

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

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

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

Docteure Laure JOLY

55^{ème} Section : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET (*stagiaire*)

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

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

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

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

65^{ème} 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

66^{ème} 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 Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
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)

A notre maître et président de thèse,

Monsieur le professeur Pierre-Edouard BOLLAERT,

Professeur de réanimation médicale.

Vous nous faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, nous vous en remercions.

Nous avons bénéficié de vos enseignements et vous en sommes reconnaissants.

Nous vous remercions de nous accueillir dans votre service pour poursuivre notre formation.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre maître et juge,

Monsieur le professeur Sébastien GIBOT,

Professeur de réanimation médicale.

Vous êtes à l'initiative de ce travail et nous avez accordé votre confiance pour le mener, nous vous en sommes reconnaissants.

Nous vous remercions pour l'enseignement que vous nous avez transmis.

Nous apprécions votre vivacité d'esprit et sommes admiratifs de vos connaissances scientifiques.

Veillez trouver ici la marque de notre profonde considération.

A notre maître et juge,

Monsieur le professeur Roland JAUSSAUD,

Professeur de médecine interne.

Vous nous honorez en jugeant ce travail et sommes ravis que vous
vous fassiez partie de notre jury.

Soyez certain de notre reconnaissance.

A notre juge,

Monsieur le docteur Guillaume LOUIS,

Docteur en néphrologie - réanimation médicale.

Nous sommes très heureux que vous jugiez ce travail.

Nous vous remercions pour l'enseignement dont nous avons bénéficié et bénéficierons.

Votre œil avisé, votre rigueur, la confiance et le soutien dont nous avons profité durant nos premiers pas en réanimation ont contribué au choix de notre orientation professionnelle.

Trouvez ici l'assurance de notre considération et amitié.

A notre directeur de thèse et juge,

Monsieur le docteur Jean-Romain GARRIC,

Docteur en anesthésie-réanimation.

Nous vous remercions pour l'encadrement dont nous avons bénéficié.

Vous nous avez soutenu, encouragé et avez guidé notre progression dans la conduite de ce travail.

Votre disponibilité, votre gentillesse, vos conseils avisés, votre enthousiasme et votre dynamisme nous ont permis de traverser ces mois de travail avec sérénité.

Apprendre à vos côtés a été un plaisir et nous vous en sommes redevables.

Veillez trouver dans ce travail un témoignage de notre reconnaissance et de notre amitié.

À ma famille,

À mes parents Bahia et Omar pour vos encouragements, votre soutien au quotidien, les efforts et sacrifices réalisés sans compter. J'espère en être digne et vous rendre un jour ne serait-ce qu'une once de ce que vous m'avez apporté.

À ma sœur Maya à qui je pense fort malgré la distance de ces dernières années. Je suis fier de ton épanouissement.

À mon grand-père Saïd pour qui je l'espère ce travail sera source de fierté et à la mémoire de ceux qui m'ont bercé enfant: mamie Ghalia, Ayi et Doudou.

À mes oncles et tantes parisiens, ma cousine Kamila, à ma famille « d'outre-mer » dont l'affection traverse sans cesse la Méditerranée. Plus particulièrement à mon oncle Abd el-Kader.

À Margaux,

Merci pour ton sourire, ta présence indéfectible et ton soutien même quand les vents se sont parfois faits contraires. Aux bons moments passés mais surtout à ceux qui nous attendent...

À mes amis,

- D'Aix-en-Provence. Mounir, Florie, Léa, Charlotte, Nicolas Moufle et Isabelle, aux bons souvenirs du lycée Vauvenargues. À Henri le canadien et sa petite famille, Thomas Jourdan, Nicolas Salle, Jocelyn le globe trotter, Boudine do brasil, Alix, Alexandra et Marion ; les 14 juillet à la montagne me manquent et vous revoir est toujours un plaisir.

- De Marseille. Les collègues du 43 FP, camarades de la fac Nord, de pêche, de voile, de foot et digressions en tout genre: Thomas de Menpenti, Vincent el Longo, Veranda, Louise Bourgoïn, Caroline Dizzy, Canard, Robin pour la Ruhr, Big G, Pifou, lieutenant Dan et tonton Xavier. À la bibliothèque Méjanès et au Brigand. À tous les Jean Marc.

- Aux camarades d'exil nancéien revenus à leurs origines: Dorothée, Charlène, Simon... A ceux qui restent (Romain, Jérôme). A l'inclassable Benjamin, à Claire...

Aux collègues de travail et à tous ceux ayant contribué à ma formation,

- À tous mes co-internes. Une attention particulière à mes camarades de promotion Sabine et Elisabeth, à la fournée « United Colors of Benetton » de mon premier semestre en hématologie, à la distinguée Hortense de Saint-Michel Chef-Chef, à Kevin le tuyauteur, Julie la buse, au caporal Nouchan, au Pr Schneider, au bisounours Erika, à la Feuge, aux anesthésistes-réanimateurs indulgents (Charlotte, Nicolas, Adeline), et aux biologistes en herbe côtoyés récemment.
- Merci aux docteurs Sébastien Gette pour sa force tranquille et sa disponibilité, Jessica Perny de partager son excellence sans se départir de sa sérénité même quand « c'est le feu » (je t'ai vu courir une fois, si si), Yoann Picard pour sa bonne humeur et son sang froid, Olivier Breton pour ses réponses toujours très pointues à des questions pas forcément claires, Cyril Cadoz d'avoir encadré beaucoup de mes premiers gestes, Béatrice Schnitzler pour son expérience, Guillaume Louis pour son ardente défense de la plume contre l'épée et sa présence défensive dans la surface de réparation, Damien Barraud pour sa grande expertise des phénomènes physiopathologiques et son goût immodéré pour les sushis, Aurélie Cravoisy d'avoir enfilé sa cape et rejoint la bataille des soirs de première difficile, Marie Conrad pour ses encouragements, Lemarié et Maigrat pour leur patience face à

l'échographe. Vous m'avez transmis puis entretenu le virus de la réanimation.

- À l'équipe paramédicale de la réanimation médicale de l'hôpital central pour leur compétence, leur bonne humeur et la confiance accordée. À la reine CDLR. C'est un plaisir de débiter parmi vous.
- Merci aux infectiologues marseillais et nancéiens (professeurs Delmont, Brouqui et Parola, Delord, Mokhtari et Hénard,). Au docteur Lagier pour son soutien et ses conseils depuis mon externat jusqu'à ce jour, au docteur Letranchant pour sa rigueur et son enthousiasme, au docteur Gendrin pour sa bonne humeur à toute épreuve.
- Merci à toute l'équipe médicale et paramédicale du service de médecine interne du Docteur Maurier à Metz pour les 6 mois formidables passés à vos côtés.
- Merci au docteur Laurain de gériatrie, aux docteurs Carassou, Bologna et Balasanu d'hématologie, au docteur Mohamed de médecine interne, au commissaire Hosotte et au docteur Sophie Jarlot-Chevaux, au docteur Aïssa de bactériologie. À la mémoire du professeur Kaminsky.

À tous ceux qui me pardonneront l'oubli.

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

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

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

Table des matières

GENERALITES.....	21
<i>Introduction.....</i>	<i>21</i>
<i>Choc septique.....</i>	<i>22</i>
1. Historique.....	22
2. Définitions	23
3. Epidémiologie.....	26
a. Généralités.....	26
b. Facteurs de risque.....	26
c. Morbidité et mortalité.....	27
4. Scores d'évaluation.....	28
5. Physiopathologie	29
6. Traitements.....	32
a. Réanimation initiale.....	32
b. Antibiothérapie et contrôle de la source infectieuse.....	32
c. Restauration de la perfusion tissulaire.....	33
d. Assistances d'organes	34
<i>Conclusion.....</i>	<i>37</i>
<i>Bibliographie.....</i>	<i>38</i>
ARTICLE ORIGINAL.....	45
<i>Abstract.....</i>	<i>45</i>
<i>Introduction.....</i>	<i>48</i>
<i>Patients et méthodes.....</i>	<i>48</i>
1. Objectifs	48
2. Type d'étude	48
3. Critères d'inclusion et d'exclusion	49
4. Recueil de données	49
5. Analyse statistique	50
<i>Résultats.....</i>	<i>50</i>
1. Analyse préliminaire : description de la population générale	52
a. Caractéristiques générales.....	52
b. Caractéristiques biologiques.....	53
c. Caractéristiques microbiologiques.....	54
d. Assistances d'organes	55
e. Expansion volémique	55
f. Amines	56
g. Traitements adjuvants	56
h. Survie.....	56
2. Description des patients sevrés du support vasopresseur.....	58
a. Caractéristiques générales.....	60
b. Caractéristiques biologiques.....	61
c. Caractéristiques microbiologiques.....	62
d. Assistances d'organes	62
e. Expansion volémique	63
f. Amines	63
g. Traitements adjuvants	64
h. Survie.....	65
<i>Discussion.....</i>	<i>66</i>
<i>Conclusion.....</i>	<i>71</i>
<i>Bibliographie.....</i>	<i>72</i>
ANNEXE : Flow chart.....	74

INDEX DES FIGURES

Généralités :

Figure 1 Concept physiopathologique du sepsis	30
---	----

Article original :

Figure 1 Répartition des admissions en réanimation médicale (2013 et 2014)	51
Figure 2 Foyers infectieux identifiés.....	54
Figure 3 Documentation microbiologique	55
Figure 4 Posologies de noradrénaline 12 heures et 6 heures avant sevrage.....	59
Figure 5 Evolution de la PAm dans les 12 heures précédant le sevrage des amines	59
Figure 6 Courbes de Kaplan Meier : groupe avec anti-HTA vs groupe sans anti-HTA	65

INDEX DES TABLEAUX

Généralités :

Tableau 1 Critères diagnostiques de sepsis, sepsis sévère et choc septique	25
Tableau 2 Classification PIRO	27
Tableau 3 SOFA score	29
Tableau 4 "Bundles" de la Surviving Sepsis Campaign.....	36

Article original :

Tableau 1 Caractéristiques de la population générale à l'admission	53
Tableau 2 Analyse univariée : facteurs associés à la mortalité à J30.....	57
Tableau 3 Analyse univariée : caractéristiques générales des patients sevrés du support vasopresseur	61
Tableau 4 Analyse univariée : caractéristiques biologiques et microbiologiques des patients sevrés du support vasopresseur	62
Tableau 5 Défaillances d'organes des patients sevrés du support vasopresseur	63
Tableau 6 Modalités d'expansion volémique et amines chez les patients sevrés du support vasopresseur	64

ABRÉVIATIONS

ATP : adénosine triphosphate
CHU : centre hospitalo-universitaire
CLRs : c-type lectin receptors
DS : déviation standard
HTA : hypertension artérielle
ICU : intensive care unit
IGS : indice de gravité simplifié
IL : interleukine
IMC : indice de masse corporelle
INR : index normalized ratio
J.C. : Jésus Christ
LATA : limitation et arrêt des thérapeutiques actives
NO : monoxyde d'azote
OAP : oedème aigu pulmonaire
PAMPs : pathogen-associated molecular patterns
PAm : pression artérielle moyenne
PAs : pression artérielle systolique
ScvO₂ : saturation veineuse centrale en oxygène
SIDA : syndrome d'immunodéficience acquise
SIRS : syndrome de réponse inflammatoire systémique
SOFA : sequential organ failure assessment
SSC : surviving sepsis campaign
TCA : temps de céphaline activée
TLRs : toll-like receptors
TNF : tumor necrosis factor

GENERALITES

Introduction

L'entité « sepsis » embrasse un champ de tableaux cliniques variés à la présentation polymorphe et de gravité variable mais dont le socle physiopathologique est commun. L'état de choc est caractérisé par une défaillance circulatoire avec perfusion tissulaire insuffisante mettant en jeu le pronostic vital. Le diagnostic de choc septique est fait en présence d'un sepsis (réponse inflammatoire systémique à une infection), suspecté ou documenté, compliqué d'une hypotension artérielle (pression artérielle systolique ≤ 90 mmHg, pression artérielle moyenne ≤ 65 mmHg ou chute de la pression artérielle systolique de > 40 mmHg par rapport à l'état basal) réfractaire à une expansion volémique avec signes d'hypoperfusion tissulaire (hypoperfusion périphérique, oligurie, altération neurologique ou hyperlactatémie) (1). Sa fréquence en France est en hausse depuis une vingtaine d'années (8,2 cas/100 admissions en réanimation en 1993 contre 15,4 cas/100 admissions en 2010). L'incidence des formes les plus graves, liée à la fragilité croissante des patients du fait du vieillissement de la population, de la fréquence des comorbidités sous-jacentes (immunodépression, broncho-pneumopathie chronique obstructive, cirrhose, diabète, cancer) et de leur prise en charge plus agressive, est également en augmentation (2). Bien que le taux de mortalité du choc septique demeure important, il a nettement régressé sur la même période (60,1% en 1993 contre 39,5% en 2010) (3). La rapidité d'introduction d'un traitement anti-infectieux adéquat et la restauration de la perfusion tissulaire constituent des éléments pronostiques majeurs. De nombreuses études interventionnelles ont permis de préciser le choix et les modalités d'administration des solutés d'expansion volémique et des traitements vasopresseurs (4). Grâce aux traitements anti-infectieux et à la suppléance d'organes, la phase de réanimation initiale est salvatrice chez bon nombre de patients mais ceux-ci présentent secondairement des complications notamment infectieuses qui, à la lumière de travaux de recherche transversale, témoigneraient d'une immunodépression secondaire induite par le sepsis (5). La « Surviving Sepsis Campaign » (SSC) décrit après la phase initiale de réanimation, une fois la stabilisation hémodynamique obtenue, une seconde phase de prise en charge où la prévention des complications et la désescalade thérapeutique sont mises au premier plan (6). La meilleure compréhension de certains événements cliniques survenant durant cette période pourrait contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients.

Choc septique

1. Historique

Pour Hippocrate (environ 460 - 370 avant J.C.), le sepsis est le processus par lequel les chairs se putréfient, les blessures génèrent un air vicié et les plaies suppurent (7). Galien (129 - 199 après J.C.) avance lui le caractère indispensable du phénomène à la guérison des plaies (8).

Au XIX^{ème} siècle Lister (1827 - 1912), Semmelweis (1818 - 1865) puis Pasteur (1822 - 1895) évoquent le sepsis comme une infection systémique, un « empoisonnement du sang » qui résulte d'une invasion de l'hôte par des organismes pathogènes diffusant secondairement dans la circulation sanguine.

En 1914, Schottmuller (1867 - 1936) explicite le lien entre la présence de germes pathogènes dans la circulation sanguine et le développement de manifestations cliniques systémiques (9). Depuis Fleming (1881 - 1955) et l'avènement de l'antibiothérapie, la persistance de décès malgré l'éradication des germes a posé la question de la pathogénèse du sepsis et battu en brèche l'exclusivité de la théorie du germe. Il a alors été suggéré que l'hôte en était partie prenante (10).

En 1934, Blalock (1899 - 1964) établit une classification subdivisant l'état de choc en 4 catégories : hypovolémique, cardiogénique, neurogénique (après lésion spinale) et vasogénique. En 1967, Shubin (1925 - 1975) et Weil (1927 - 2011) complètent cette description en y intégrant les concepts de chocs anaphylactique, septique, obstructif et endocrinologique. En 1972, une classification reposant sur des caractéristiques cardiovasculaires proposée par Hinshaw et Cox était acceptée par la plupart des cliniciens. Elle considérait le choc septique comme une forme de choc distributif causé par la perte de contrôle du tonus vasomoteur aboutissant à une dilatation artériolaire et veinulaire, et caractérisée par une hausse du débit cardiaque accompagnée d'une diminution des résistances vasculaires périphériques (8).

Depuis les années 1960, la compréhension des manifestations cardiovasculaires du choc septique ont progressé de pair avec le développement de techniques de monitoring et d'investigation hémodynamiques chez les patients de réanimation (11). D'abord par la description de deux formes progressives de choc septique : « froid » à débit cardiaque bas et « chaud » à débit cardiaque élevé (12) puis par les travaux de Wilson appasant le choc septique comme un état hémodynamique avec débit cardiaque élevé et résistances vasculaires

systémiques basses. La mise au point de techniques de mesures hémodynamiques par cathétérisation de l'artère pulmonaire par Swan et Ganz (13) en 1970 a permis de confirmer la présentation le plus souvent hypovolémique des patients en choc septique, leur état hyperkinétique avec haut débit cardiaque, et l'association à un profil de résistances vasculaires systémiques basses après expansion volémique. L'existence d'une dépression myocardique réversible lors du sepsis a plus tard été confirmée grâce à l'apport de techniques d'imagerie couplées au monitoring hémodynamique. Celle-ci serait entre autres sous-tendue par la libération à l'occasion du choc septique de cytokines (TNF- α , IL-1) diminuant la vitesse et l'amplitude de la contractilité des cardiomyocytes (14).

Plus récemment la persistance d'une hypoperfusion tissulaire en dépit de la restauration d'une pression artérielle normale, notamment dans les stades tardifs de la défaillance circulatoire, est la cible de nouvelles stratégies thérapeutiques (15).

2. Définitions

En 1992, un premier consensus international définit le sepsis comme une réponse inflammatoire systémique à une infection. La « septicémie » n'est plus une condition nécessaire et le terme tombe en désuétude. La notion de sepsis sévère est introduite pour décrire une situation où le sepsis se complique d'une dysfonction d'organe. En 2001, le choc septique est défini comme un sepsis compliqué d'une hypotension artérielle réfractaire à l'expansion volémique ou d'une hyperlactatémie (16) (Tableau 1). En 2010, l'importance de la réponse de l'hôte dans les mécanismes physiopathologiques transparait au travers de la caractérisation du sepsis comme « une situation menaçant le pronostic vital où la réponse de l'hôte à une infection est délétère à ses propres tissus et organes » (17).

Mais bien que sensibles, ces critères sont peu spécifiques et l'identification de l'infection associée est essentielle à la précision du diagnostic. Les pathologies non infectieuses associées à un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) sont nombreuses : pancréatite aiguë, infarctus tissulaires, maladie thromboembolique, érythrodermie, hémorragie méningée, rejet de greffe, polytraumatisme, crise hyperthyroïdienne, insuffisance surrénale aiguë, pathologie inflammatoire (lupus érythémateux disséminé, maladie de Still, purpura thrombotique thrombocytopénique,) ou encore pathologie tumorale (18).

L'appréhension du sepsis dans tous ses paradigmes et dans l'hétérogénéité de ses présentations cliniques se heurte aux contraintes d'homogénéisation des populations étudiées

dans les essais cliniques. Actuellement, l'avancée dans la compréhension des phénomènes physiopathologiques, la nécessité de pallier au manque de spécificité des critères de SIRS, la possibilité d'utilisation plus large d'outils de recueil de données cliniques, biologiques et d'imagerie devraient permettre de faire encore évoluer les définitions du sepsis (19).

Tableau 1 Critères diagnostiques de sepsis, sepsis sévère et choc septique

Adapté de Levy et al. et Angus et al. (1,20)

Sepsis : infection suspectée ou documentée et ≥ 1 des critères suivants
Variables générales
Fièvre (Température centrale $> 38,3^{\circ}\text{C}$)
Hypothermie (Température centrale $< 36^{\circ}\text{C}$)
Tachycardie ($>90.\text{min}^{-1}$)
Tachypnée
Altération cognitive
Oedèmes ou balance hydrique positive ($>20\text{mL.kg}^{-1}$ de poids corporel sur 24h)
Hyperglycémie (Glycémie $>1,2\text{g.L}^{-1}$ en l'absence de diabète)
Variables inflammatoires
Hyperleucocytose ($>12.10^9.\text{L}^{-1}$)
Leucopénie ($<4.10^9.\text{L}^{-1}$)
Leucocytose normale avec myélémie $> 10\%$
Protéine C réactive élevée (>2 DS au-delà de la limite supérieure pour l'âge)
Procalcitonine élevée (>2 DS au-delà de la limite supérieure pour l'âge)
Variables hémodynamiques
Hypotension artérielle (Pression artérielle systolique $<90\text{mmHg}$; Pression artérielle moyenne $<70\text{ mmHg}$ ou chute de plus de 40mmHg de la pression artérielle systolique)
Saturation veineuse mêlée en O_2 élevée ($>70\%$)
Index cardiaque élevé ($>3,5\text{L.min}^{-1}.\text{m}^{-2}$ de surface corporelle)
Variables de dysfonction d'organe
Hypoxémie artérielle ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
Oligurie aigüe (Diurèse $<0,5\text{mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ ou 45mL.h^{-1} pendant au moins 2 heures)
Créatininémie élevée ($>0,5\text{mg.dL}^{-1}$)
Troubles de l'hémostase ($\text{INR} > 1,5$; ou $\text{TCA} > 60\text{sec}$)
Ileus paralytique (Silence auscultatoire digestif)
Thrombopénie ($<100.10^9.\text{L}^{-1}$)
Hyperbilirubinémie ($>4\text{mg.dL}^{-1}$)
Variables de perfusion tissulaire
Hyperlactatémie ($>1\text{mmol.L}^{-1}$)
Temps de recoloration cutané augmenté ou marbrures
Sepsis sévère : sepsis avec dysfonction(s) d'organe(s)
Choc septique : sepsis avec hypotension réfractaire à une expansion volémique ou hyperlactatémie

DS : déviations standard

INR : index normalized ratio

TCA : temps de céphaline activée

3. Epidémiologie

a. Généralités

Aux États-Unis, un sepsis sévère est diagnostiqué chez près de 2% des patients hospitalisés. Parmi eux, 50% font l'objet d'une prise en charge en unité de soins intensifs.

Le sepsis sévère représente aux États-Unis comme en France près de 10% des admissions en unité de réanimation (21). Son incidence est en hausse dans la plupart des pays, notamment aux États-Unis où les derniers chiffres font état de 750 000 cas.an⁻¹ (22). Une tendance similaire est observée en Europe (23). L'enquête EPISEPSIS menée dans un grand nombre de réanimations françaises en 2001 recensait un syndrome septique grave chez 15% des patients admis, présent le plus souvent dès la prise en charge initiale (24).

La hausse de l'incidence de cette pathologie est sous-tendue par plusieurs éléments : d'une part le vieillissement de la population, le plus large recours à des thérapeutiques immunosuppressives ou à des dispositifs invasifs mais sans doute aussi à une identification plus attentive. Néanmoins, certaines données font état d'une hausse explosive de cette incidence et peuvent poser question quant à leur signification. Certains auteurs ont observé une hausse de 170% des sepsis entre 2003 et 2011 parallèlement à une diminution d'incidence de 22% des pneumonies (25) pourtant premières pourvoyeuses de la pathologie. Dans le même sens, alors que des estimations globales rapportent 19 millions d'individus hospitalisés annuellement avec un diagnostic de sepsis (26), les essais multicentriques sur le sujet peinent à inclure le nombre requis de patients (27). Enfin, la disparité importante d'incidence et de mortalité entre certains pays supposés comparables en termes de recrutement et de systèmes de soins repose la question d'une définition consensuelle du choc septique (28).

b. Facteurs de risque

L'influence du terrain est en partie attestée par l'importante proportion d'infections nosocomiales à l'origine de choc septique (29). De plus, son pronostic est aggravé par l'existence de comorbidités dont la cirrhose, l'insuffisance cardiaque, le cancer ou le diabète (24).

Des facteurs de susceptibilité génétique modulent la survenue, la sévérité et la réponse au traitement du sepsis (30) et ce via divers effecteurs de l'immunité dont le complément (31), les polynucléaires neutrophiles (32), des récepteurs portés par les cellules de l'immunité innée (CD14, Toll-like récepteurs) (33) ou certaines cytokines (34).

La localisation de l'infection, la virulence et la charge microbiennes sont également des éléments intervenant dans le phénotype observé du choc septique (35) (Tableau 2).

Tableau 2 Classification PIRO

Adapté de Vincent et al. (35)

	Clinique	Autres examens
P (prédisposition)	Âge, éthylisme, traitement immunosuppresseur	Immunologie, facteurs génétiques
I (infection)	Localisation (pneumonie, péritonite...)	Imagerie, microbiologie
R (réponse)	Malaise, température, fréquences cardiaque et respiratoire	Leucocytose...
O (dysfonction d'organe)	Pression artérielle, diurèse, score de Glasgow	PaO ₂ /FiO ₂ , créatinine, plaquettes, bilirubine

La pneumonie, comptant pour 50% des foyers infectieux identifiés, est le premier site infectieux pourvoyeur de sepsis sévère, suivie par les infections intra-abdominales et urinaires (36).

Les hémocultures sont en général positives dans près d'un tiers des cas. Néanmoins, l'ensemble des cultures de prélèvements microbiologiques multisites demeurent négatives dans 30% des cas (37). *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pneumoniae* sont les bactéries à Gram positif les plus souvent isolées alors qu'*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp et *Pseudomonas aeruginosa* sont au premier plan parmi les bactéries à Gram négatif (38).

La proportion Gram positif / Gram négatif s'est inversée depuis le début des années 2000 au profit des bactéries à Gram négatif qui représentaient dans une étude récente multicentrique en réanimation 62% des cultures positives devant les bactéries à Gram positif (47%) et les champignons (19%) (36).

c. Morbidité et mortalité

Le choc septique représente la première cause de mortalité chez les patients de réanimation (24,39). Responsable de 40 000 décès annuels aux Etats-Unis, il y représente la cinquième cause de perte d'années de vie « productive » (40).

L'interprétation des taux de mortalité rapportés dans la littérature reste sujette à la définition utilisée du sepsis / choc septique et donc aux critères d'inclusion des patients dans les

différentes études. Le dénominateur commun reste néanmoins une tendance globale à la diminution de cette mortalité. Bien que le taux de mortalité du choc septique demeure important, il a nettement régressé entre 1993 et 2010 (60,1% contre 39,5%) (3).

Une étude récente menée en Australie et Nouvelle-Zélande faisait état sur la période de 2000 à 2012 d'une mortalité hospitalière globale de 24,2% sans distinguer sepsis sévère et choc septique (28).

Dans l'étude « Eurosepsis », les variables retrouvées significativement associées au décès en analyse multivariée étaient les antécédents de pathologie chronique, l'importance des altérations physiologiques et dysfonctions d'organes ainsi que les caractéristiques propres à l'infection.

L'impact du choc septique sur le parcours de soins du patient à l'hôpital est important. La durée de séjour en réanimation s'élève en médiane à 10-15 jours et les patients survivant à la réanimation ont une durée de séjour hospitalier souvent supérieure à 1 mois (41).

L'amélioration du pronostic sur la mortalité à court terme a laissé transparaître une morbi-mortalité accrue chez les patients survivants à l'épisode aigu (28), notamment via des altérations cognitives pour lesquelles l'imputabilité au sepsis reste débattue (42).

4. Scores d'évaluation

De nombreux scores établis à partir de vastes bases de données permettent au-delà de la prédiction imparfaite à titre individuel du risque de décès de décrire les populations étudiées. Parmi ceux-ci, le score IGS II référence douze variables physiologiques dont l'âge, le type d'admission et certaines comorbidités parmi lesquelles l'existence d'une maladie hématologique, d'un SIDA ou encore d'une néoplasie métastatique. Cet outil considère les valeurs les plus pathologiques constatées durant les 24 premières heures de la prise en charge hospitalière pour le calcul d'un score variant de 0 à 163 points.

Le « Sequential Organ Failure Assessment score » (score SOFA) est également un bon indicateur pronostique : ses valeurs médianes ou maximales pendant un séjour en réanimation sont corrélées au devenir du patient (Tableau 3). Une augmentation du score SOFA pendant les quarante huit premières heures de prise en charge de réanimation est prédictive d'un taux de mortalité supérieur à 50% (43).

Plus récemment, le « Sepsis Severity Score » construit sur l'analyse d'une base de données internationale incluant près de 25 000 patients en sepsis sévère et choc septique issus de 218 centres entre 2005 et 2010, prenant en compte 34 variables, semble avoir une calibration et un pouvoir discriminant en mesure de délivrer une indication prédictive de mortalité hospitalière (44).

Tableau 3 SOFA score
Extrait de Ferreira et al. (43)

Variables	SOFA Score				
	0	1	2	3	4
Respiratoire					
PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤ 300	≤200	≤100
Hémostase					
Plaquettes (10 ⁹ .L ⁻¹)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Foie					
Bilirubine (mg.L ⁻¹)	<12	12-19	20-59	60-119	>120
Cardio-vasculaire					
- PAm (mmHg)	>70	<70			
			Dopamine ≤ 5	Dopamine >5	Dopamine >15
- Amines (ug.kg.min ⁻¹)			Dobutamine	Adrénaline ≤0,1 Noradrénaline ≤0,1	Adrénaline >0,1 Noradrénaline >0,1
Système nerveux central					
Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Rein					
- Créatinine (mg.L ⁻¹)	<12	12-19	20-34	35-49	>50
- Diurèse (mL.j ⁻¹)				<500	<200

5. Physiopathologie

La pathogénèse du sepsis implique un processus complexe d'activation cellulaire aboutissant à la libération de médiateurs pro-inflammatoires, une activation neutrophilique, monocytaire et endothéliale. Des réflexes neuroendocriniens, l'activation des systèmes du complément, de la coagulation et de la fibrinolyse sont également mis en jeu.

L'émergence de la théorie de l'hôte est à la base de la conception classique de la physiopathologie du choc septique en faisant reposer la survenue de défaillances d'organes et du décès sur le développement d'une sur-réponse inflammatoire.

La réponse inflammatoire est initiée par l'interaction entre des « Pathogen-Associated Molecular Patterns » (PAMPs), structures conservées dans l'évolution bactérienne exprimées par les pathogènes, et des récepteurs de surface portés par les cellules de l'immunité innée, notamment les « Toll-Like Receptors » (TLRs) et « C-Type Lectin Receptors » (CLRs) (45). Ces mêmes récepteurs sont capables de lier des molécules endogènes relarguées par les cellules endommagées appelées alarmines (46).

Le concept d'une réponse anti-inflammatoire compensatoire induite par la réaction inflammatoire initiale a été décrit (47) (Figure 1).

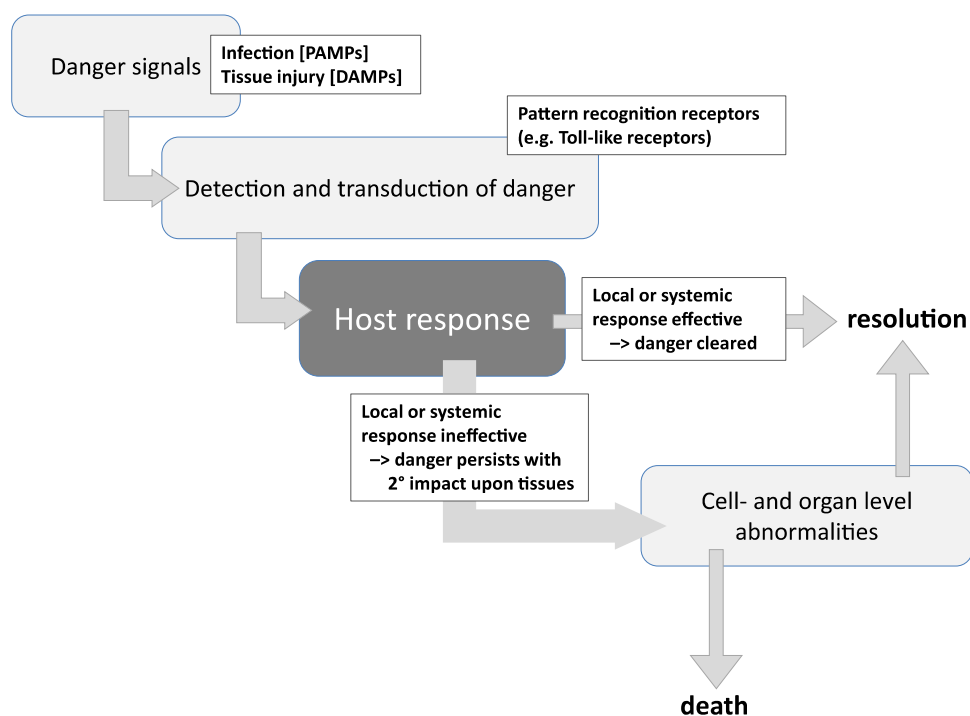


Figure 1 Concept physiopathologique du sepsis

Extrait de Shankar-Hari et al. (19)

Des travaux récents font état d'une réponse de l'hôte fluctuante dans son intensité et sa teneur en fonction du temps, de facteurs liés à l'hôte (prédisposition génétique, âge, comorbidités, traitements) et au pathogène (charge microbienne, virulence) alliant des réponses pro- et anti-inflammatoires. Un excès de réponse inflammatoire peut alors être responsable de dommages

tissulaires collatéraux et de nécrose, perpétuant l'inflammation. A l'inverse, la réponse anti-inflammatoire permettant la cicatrisation tissulaire est accompagnée d'une immunosuppression complexe induite par le sepsis, pourvoyeuse d'infections secondaires notamment nosocomiales ou virales (20,48).

Un des pans de la compréhension des mécanismes physiopathologiques du choc septique réside dans la prise en compte de facteurs de susceptibilité génétiques vis-à-vis de l'incidence et de la sévérité de la pathologie (49). L'analyse du polymorphisme des gènes codant pour des protéines impliquées dans la pathogénèse du sepsis, dont des cytokines médiatrices de l'immunité innée ou des effecteurs de la coagulation, a permis de souligner la responsabilité du patrimoine génétique dans la réponse aux traitements du sepsis sévère (50).

Par ailleurs, la vasoplégie est décrite comme un processus clé responsable du décès de patients en choc septique par le biais d'une hypotension persistante et irréversible (51). Elle induit un choc circulatoire avec une pression artérielle basse en dépit d'un débit cardiaque élevé et d'une expansion volémique adéquate. Elle se caractérise par des résistances vasculaires systémiques basses malgré un support vasopresseur adrénergique croissant (52,53). L'altération de la réactivité vasculaire, le déséquilibre entre tonus vasoconstricteur et vasodilatateur sont à l'origine d'une perfusion tissulaire hétérogène, source d'altération du débit de perfusion tissulaire d'organes vitaux aboutissant à la défaillance de ceux-ci puis in fine au décès (54).

Les mécanismes avancés pour expliquer la défaillance vasculaire observée dans le choc septique sont entre autres une surproduction de monoxyde d'azote (NO) par la NO-synthase inductible, l'induction d'une hyperpolarisation membranaire par activation pathologique des canaux potassiques ATP-dépendants vasculaires, un déficit relatif en vasopressine, une désensibilisation des récepteurs alpha-adrénergiques ainsi que des taux élevés d'hormones vasodilatrices dont l'adrénomédulline (55,56). De plus, l'intégrité du système vasculaire microcirculatoire est essentielle au bon fonctionnement de l'oxygénation tissulaire (57). Une altération de la microcirculation est décrite pendant le sepsis, avec notamment une réduction du nombre de capillaire perfusés (58), une moindre déformabilité des hématies, une dysfonction endothéliale avec augmentation de sa perméabilité ainsi qu'une activation neutrophilique et de la cascade de la coagulation engendrant des dépôts intravasculaires de fibrine (59).

Les liens entre le système de la coagulation et la réponse immunitaire dans le sepsis est à l'origine du développement de certaines thérapeutiques dites adjuvantes dont la protéine C activée (60).

6. Traitements

Les principes thérapeutiques du choc septique sont déclinés dans les recommandations de la SSC de 2012 (61).

Celles-ci suivent trois axes principaux : la réanimation initiale, le contrôle de l'infection et la restauration de la perfusion tissulaire.

Ces recommandations ont permis une amélioration du pronostic même si une rigueur variable dans leur application est avancée par certains auteurs pour expliquer les fluctuations pronostiques selon les études (6).

a. Réanimation initiale

La prise en charge initiale englobe la réanimation cardio-respiratoire et le contrôle des risques menaçant le pronostic vital à court terme.

b. Antibiothérapie et contrôle de la source infectieuse

L'antibiothérapie est la pierre angulaire du traitement étiologique du choc septique. Le choix de l'antibiothérapie probabiliste doit dépendre de la nature du foyer infectieux suspecté, du contexte communautaire, lié aux soins ou nosocomial, des comorbidités du patient et de l'écologie microbienne du service où le patient est pris en charge. Il n'est pas établi qu'une bithérapie soit associée à un meilleur pronostic. Une association d'antibiotiques n'est à ce jour recommandée que pour les patients neutropéniques ou dans les cas où l'implication de germes multi-résistants est suspectée. Un traitement antifongique doit être considéré selon le risque estimé de candidose invasive (62).

La rapidité d'instauration du traitement anti-infectieux est primordiale et tout retard est à l'origine d'une mortalité accrue (63,64). Dans le travail de Kumar et al., chaque heure supplémentaire de retard à l'antibiothérapie par rapport à l'hypotension artérielle initiale était associée à une hausse de mortalité de 7,6% (63).

Enfin, le diagnostic topographique d'une infection nécessitant un contrôle de la source infectieuse doit être envisagé dès que possible. La pertinence d'une éviction physique du foyer infectieux doit être évaluée en privilégiant les techniques les moins invasives (drainage d'abcès, d'empyème, retrait d'un matériel infecté...) (65).

c. Restauration de la perfusion tissulaire

- Expansion volémique : du fait d'une efficacité comparable, d'un coût et d'une toxicité rénale moindres, les solutés cristalloïdes sont recommandés en première intention par la SSC (61). Parmi les solutés colloïdes, les hydroxyéthylamidons sont à bannir (66,67) et seule l'albumine devrait être considérée comme une alternative dans la réanimation initiale au-delà d'un certain volume de solutés cristalloïdes (68). Le volume d'expansion vasculaire minimal à administrer chez les patients hypovolémiques durant la prise en charge initiale est estimé à 30mL.kg^{-1} mais reste modulable selon les situations particulières.
- Vasopresseurs : ils sont requis pour maintenir une pression artérielle de perfusion suffisante face à une hypotension menaçant le pronostic vital. Leur utilisation peut être envisagée précocement et ce même si l'hypovolémie n'est pas encore complètement compensée (69,70).

La noradrénaline est le vasopresseur recommandé en première intention (71). Amine sympathomimétique naturelle endogène, elle est administrée à des doses établies selon le poids idéal sous forme de bitartrate en solution pour injection intraveineuse (72). Sa dégradation rapide dans le sang par la monoamine oxydase et sa recapture pré-synaptique lui confèrent une demi-vie courte de l'ordre de la minute. Elle est classiquement décrite comme ayant des effets adrénergiques α_1 vasoconstricteurs majeurs et β_1 inotropes positifs modérés. Des études plus récentes lui retrouvent en fait des effets veinoconstricteurs majeurs, des effets vasoconstricteurs artériels à doses élevées et des effets inotropes non négligeables (73). Les effets hémodynamiques variables observés pour un même régime d'administration témoignent d'une grande variabilité interindividuelle (74).

L'adrénaline est recommandée en association ou substitution de la noradrénaline lorsque qu'un agent adrénergique supplémentaire est nécessaire au maintien d'une pression artérielle de perfusion adéquate (75–77).

La dopamine garde une place de niche en alternative à la noradrénaline chez des patients sélectionnés à bas risque d'arythmie ou présentant une bradycardie relative (77).

La vasopressine peut être utilisée en seconde intention comme complément de la noradrénaline pour atteindre une pression artérielle de perfusion adéquate ou en thérapeutique de sauvetage (78).

- Inotropes : leur utilisation est recommandée en cas de dysfonction myocardique établie sur la base d'une augmentation des pressions de remplissage et d'une altération du débit cardiaque, dans l'éventualité où des signes d'hypoperfusion persistent malgré une optimisation de la volémie et de la pression artérielle moyenne. La dobutamine est l'agent inotrope de premier choix dans ces circonstances (79).

Les modalités de traitement à mettre en place pour l'obtention d'une hémodynamique optimale restent à préciser. La nature et le volume des solutés d'expansion volémique, la chronologie de mise en route du support vasopresseur et des traitements inotropes sont débattus et font l'objet d'études complémentaires (80). Enfin, les cibles thérapeutiques à atteindre et permettant le monitoring de l'évolution sous traitement restent à affiner (81).

d. Assistances d'organes

- Le support ventilatoire pallie à une insuffisance respiratoire aigüe qui peut faire suite à un foyer infectieux pulmonaire, un œdème lésionnel ou à une défaillance neurologique. L'existence d'une défaillance extra-respiratoire conduira plus volontiers à l'utilisation d'une ventilation invasive après intubation endotrachéale (82). Un objectif de ventilation dite « protectrice » à faible volume courant (6mL.kg^{-1}) afin de limiter la pression de plateau à une valeur inférieure à $30\text{cmH}_2\text{O}$ a prouvé un bénéfice versus une ventilation à volume courant élevé (12mL.kg^{-1}) dans une population présentant un syndrome de détresse respiratoire aigüe y compris dans les sous-groupes de patients avec sepsis ou pneumonie (83,84).
- L'épuration extra-rénale répond le plus souvent à la nécessité de correction d'une insuffisance rénale aigüe de désordres métaboliques menaçant le pronostic vital dans les premières heures de la prise en charge du choc septique. Les techniques continues ou intermittentes sont à ce jour considérées équivalentes concernant leurs résultats sur la survie et la récupération de la fonction rénale (85). La préférence pour l'une ou l'autre des modalités s'établit selon l'expérience des équipes soignantes et les effets indésirables de chaque technique en termes de tolérance hémodynamique ou d'anticoagulation (86).

e. Traitements adjuvants

A ce jour le seul traitement adjuvant validé est l'utilisation d'une cure courte d'hydrocortisone chez les patients en choc septique réfractaire (87), bien que la méta-analyse à l'origine de cette recommandation repose entre autres sur deux études principales contradictoires (88,89). En essayant de mettre à profit les avancées réalisées dans le champ de la compréhension des mécanismes physiopathologiques du choc septique, plusieurs traitements ont été évalués sans bénéfice clinique démontré (90).

Les résultats d'essais cliniques récents soulignant l'absence de supériorité des techniques invasives de surveillance de la perfusion tissulaire (27,91,92) ont conduit la SSC à reformuler des points forts jalonnant la prise en charge des patients présentant un choc septique (92) :

Tableau 4 "Bundles" de la Surviving Sepsis Campaign
Extrait de Mouncey et al. (92)

Dans les 3 heures	1. Mesure de la lactatémie
	2. Obtention d'hémocultures avant initiation de l'antibiothérapie
	3. Antibiothérapie à large spectre
	4. Expansion volémique par cristalloïdes (30ml.kg ⁻¹) si : - Hypotension artérielle <u>Ou</u> - Lactatémie ≥4mmol. L ⁻¹
Dans les 6 heures	1. Vasopresseurs en l'absence de réponse tensionnelle suffisante (Objectif PAm ≥65mmHg)
	2. Réévaluation de la volémie et de la perfusion tissulaire* si : - Persistance PAm < 65mmHg malgré expansion volémique <u>Ou</u> - Lactatémie initiale ≥4mmol. L ⁻¹
	3. Nouvelle mesure de la lactatémie si initialement élevée

* La réévaluation hémodynamique peut être faite indifféremment par :

- Un examen clinique itératif par un médecin expérimenté (Signes vitaux, temps de recoloration cutanée, marbrures, fréquence cardiaque)

Ou

- Deux des examens suivants :
 - Pression veineuse centrale
 - ScvO₂
 - Echographie de monitoring hémodynamique
 - Epreuve fonctionnelle de réponse à l'expansion volémique (Lever passif de jambes, test d'expansion volémique)

Conclusion

De nombreux travaux ont permis l'amélioration de la survie globale dans le choc septique, notamment parmi les patients à haut risque du fait de leurs comorbidités.

Les principes du traitement reposent sur la reconnaissance et le traitement précoces de l'infection et des défaillances d'organes.

Cette amélioration du pronostic lors de la phase initiale de la réanimation soulève la question de la gestion des patients survivants, des complications qu'ils présentent pendant leur séjour en réanimation et des phénomènes cliniques observés pendant la phase de désescalade thérapeutique.

La meilleure compréhension de certains événements survenant lors de l'amélioration de l'état hémodynamique à laquelle aboutit la réanimation initiale du choc septique pourrait contribuer à mieux personnaliser la prise en charge et le suivi des patients concernés.

Bibliographie

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
2. Dhainaut J-F, Claessens Y-E, Janes J, Nelson DR. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 2005;41 Suppl 7:S481-9.
3. Quenot JP, Pavon A, Fournel I, Barbar SD, Bruyère R. Le choc septique de l'adulte en France : vingt ans de données épidémiologiques. *Réanimation.* 2015;24(3):303-9.
4. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong C-R, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMiSe Investigators. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1549-60.
5. Limaye AP, Kirby KA, Rubenfeld GD, Leisenring WM, Bulger EM, Neff MJ, et al. Cytomegalovirus reactivation in critically ill immunocompetent patients. *JAMA.* 2008;300(4):413-22.
6. Rhodes A, Phillips G, Beale R, Cecconi M, Chiche JD, De Backer D, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1620-8.
7. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). *J Infect Dis.* 1991;163(5):937-45.
8. Funk DJ, Parrillo JE, Kumar A. Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin.* 2009;25(1):83-101, viii.
9. Sharma S, Kumar A. Septic shock, multiple organ failure, and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Pulm Med.* 2003;9(3):199-209.
10. Cerra FB. The systemic septic response: multiple systems organ failure. *Crit Care Clin.* 1985;1(3):591-607.
11. Rabuel C, Mebazaa A. Septic shock: a heart story since the 1960s. *Intensive Care Med.* 2006;32(6):799-807.
12. MacLean LD, Mulligan WG, McLean AP, Duff JH. Patterns of septic shock in man--a detailed study of 56 patients. *Ann Surg.* 1967;166(4):543-62.
13. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med.* 1970;283(9):447-51.

14. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1539-53.
15. Boerma EC, Ince C. The role of vasoactive agents in the resuscitation of microvascular perfusion and tissue oxygenation in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2010;36(12):2004-18.
16. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest.* 1992;101(6):1481-3.
17. Czura CJ. « Merinoff symposium 2010: sepsis »-speaking with one voice. *Mol Med Camb Mass.* 2011;17(1-2):2-3.
18. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, Jorgensen J. Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(11 Suppl):S466-94.
19. Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med.* 2015;41(5):909-11.
20. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-51.
21. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):4-11.
22. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* 2012;40(3):754-61.
23. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care Lond Engl.* 2004;8(4):222-6.
24. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):580-8.
25. Rhee C, Murphy MV, Li L, Platt R, Klompas M, Centers for Disease Control and Prevention Epicenters Program. Improving documentation and coding for acute organ dysfunction biases estimates of changing sepsis severity and burden: a retrospective study. *Crit Care Lond Engl.* 2015;19:338.
26. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet Lond Engl.* 2010;376(9749):1339-46.
27. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-506.

28. Kaukonen K, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308-16.
29. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-53.
30. Villar J, Maca-Meyer N, Pérez-Méndez L, Flores C. Bench-to-bedside review: understanding genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Lond Engl*. 2004;8(3):180-9.
31. Newman SL, Vogler LB, Feigin RD, Johnston RB. Recurrent septicemia associated with congenital deficiency of C2 and partial deficiency of factor B and the alternative complement pathway. *N Engl J Med*. 1978;299(6):290-2.
32. Platonov AE, Shipulin GA, Vershinina IV, Dankert J, van de Winkel JG, Kuijper EJ. Association of human Fc gamma RIIa (CD32) polymorphism with susceptibility to and severity of meningococcal disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1998;27(4):746-50.
33. Gibot S, Cariou A, Drouet L, Rossignol M, Ripoll L. Association between a genomic polymorphism within the CD14 locus and septic shock susceptibility and mortality rate. *Crit Care Med*. 2002;30(5):969-73.
34. Appoloni O, Dupont E, Vandercruys M, Andriens M, Duchateau J, Vincent JL. Association of tumor necrosis factor-2 allele with plasma tumor necrosis factor-alpha levels and mortality from septic shock. *Am J Med*. 2001;110(6):486-8.
35. Vincent J-L, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(3):256-63.
36. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
37. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
38. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut J-F, Douglas IS, Finfer S, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2012;366(22):2055-64.
39. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(5):1167-74.
40. Murray CJL, Atkinson C, Bhalla K, Birbeck G, Burstein R, Chou D, et al. The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA*. 2013;310(6):591-608.

41. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. *Intensive Care Med.* 2003;29(9):1464-71.
42. Khandaker GM, Jones PB. Cognitive and functional impairment after severe sepsis. *JAMA.* 2011;305(7):673-4; author reply 674.
43. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2001;286(14):1754-8.
44. Osborn TM, Phillips G, Lemeshow S, Townsend S, Schorr CA, Levy MM, et al. Sepsis severity score: an internationally derived scoring system from the surviving sepsis campaign database*. *Crit Care Med.* 2014;42(9):1969-76.
45. Huet O, Choukroun G, Mira J. Récepteurs de type Toll, réponse inflammatoire et sepsis. *Réanimation.* 2004;13(3):167-75.
46. Chan JK, Roth J, Oppenheim JJ, Tracey KJ, Vogl T, Feldmann M, et al. Alarmins: awaiting a clinical response. *J Clin Invest.* 2012;122(8):2711-9.
47. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997;112(1):235-43.
48. Boomer JS, To K, Chang KC, Takasu O, Osborne DF, Walton AH, et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA.* 2011;306(23):2594-605.
49. Sørensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med.* 1988;318(12):727-32.
50. Man M, Close SL, Shaw AD, Bernard GR, Douglas IS, Kaner RJ, et al. Beyond single-marker analyses: mining whole genome scans for insights into treatment responses in severe sepsis. *Pharmacogenomics J.* 2013;13(3):218-26.
51. Lundy DJ, Trzeciak S. Microcirculatory dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin.* 2009;25(4):721-31, viii.
52. Levin MA, Lin H-M, Castillo JG, Adams DH, Reich DL, Fischer GW. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome. *Circulation.* 2009;120(17):1664-71.
53. Bellissant E, Annane D. Effect of hydrocortisone on phenylephrine--mean arterial pressure dose-response relationship in septic shock. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(3):293-303.
54. Matsuda N, Hattori Y. Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction. *J Smooth Muscle Res Nihon Heikatsukin Gakkai Kikanshi.* 2007;43(4):117-37.

55. Collin S, Levy B. Physiopathologie de l'hyporéactivité vasculaire au cours des états de choc. *Réanimation*. 2008;17(2):101-10.
56. Sharawy N. Vasoplegia in septic shock: Do we really fight the right enemy? *J Crit Care*. 2014;29(1):83-7.
57. Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, Haynes WG. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *AJP Heart Circ Physiol*. 2007;293(2):H1065-71.
58. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, Dubois M-J, Vincent J-L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):98-104.
59. Vincent J-L, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care*. 2005;9(Suppl 4):S9.
60. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709.
61. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
62. Bochud P-Y, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004;32(11 Suppl):S495-512.
63. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96.
64. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(11):4851-63.
65. Jimenez MF, Marshall JC, International Sepsis Forum. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med*. 2001;27 Suppl 1:S49-62.
66. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.
67. Perner A, Haase N, Winkel P, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, et al. Long-term outcomes in patients with severe sepsis randomised to resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.42 or Ringer's acetate. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):927-34.
68. Albumin Replacement in Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014;371(1):83-4.

69. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1928-48.
70. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28(8):2729-32.
71. Avni T, Lador A, Lev S, Leibovici L, Paul M, Grossman A. Vasopressors for the Treatment of Septic Shock: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10(8).
72. Faulkner N. Is it appropriate to adjust body surface area and i.v.-administered vasoactive medication dosage against daily weight changes in the ICU? *Crit Care Nurse*. 1999;19(4):84-5.
73. Myburgh JA. An appraisal of selection and use of catecholamines in septic shock - old becomes new again. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2006;8(4):353-60.
74. Beloeil H, Mazoit J-X, Benhamou D, Duranteau J. Norepinephrine kinetics and dynamics in septic shock and trauma patients. *Br J Anaesth*. 2005;95(6):782-8.
75. Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA*. 1994;272(17):1354-7.
76. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
77. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, Vincent J-L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis*. *Crit Care Med*. 2012;40(3):725-30.
78. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, Knotzer H, Sumann G, Pajk W, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation*. 2003;107(18):2313-9.
79. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1025-32.
80. Reddy SK, Bailey MJ, Beasley RW, Bellomo R, Henderson SJ, Mackle DM, et al. A protocol for the 0.9% saline versus Plasma-Lyte 148 for intensive care fluid therapy (SPLIT) study. *Crit Care Resusc J Australas Acad Crit Care Med*. 2014;16(4):274-9.
81. Hernandez G, Bruhn A, Luengo C, Regueira T, Kattan E, Fuentealba A, et al. Effects of dobutamine on systemic, regional and microcirculatory perfusion parameters in septic shock: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Intensive Care Med*. 2013;39(8):1435-43.

82. Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2766-72.
83. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
84. Eisner MD, Thompson T, Hudson LD, Luce JM, Hayden D, Schoenfeld D, et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(2):231-6.
85. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2006;368(9533):379-85.
86. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, De Regt J, Boer W, De Waele E, et al. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):32.
87. Annane D, Bellissant E, Bollaert P-E, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA*. 2009;301(22):2362-75.
88. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert P-E, François B, Korach J-M, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862-71.
89. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-24.
90. Webster NR, Galley HF. Immunomodulation in the critically ill. *Br J Anaesth*. 2009;103(1):70-81.
91. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(18):1683-93.
92. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301-11.

ARTICLE ORIGINAL

Abstract

During septic shock a life-threatening circulatory failure develops with inadequate tissue perfusion and vasoplegia. In this context, early development of arterial high blood pressure after weaning adrenergic vasopressors seems paradoxical. Regularly observed in our ICU, this phenomenon has not been described yet in literature.

We conducted a descriptive, retrospective, single institution study to authenticate the existence of this empirical observation, specify its incidence, identify associated factors and possibly document a survival marker.

Two hundred and sixty two septic shock patients were included. The median age was 66 years (56-76), median SOFA and IGS II scores were respectively 10 (8-12) and 53 (39-77). The mortality calculated after exclusion of patients that underwent early life support therapy limitation was 28.7% at day 30 (n = 58) and 33.1% at day 90 (n = 62). Comparative analysis concerned 195 patients who survived to vasopressors weaning. Among them, 22% (n = 43) received an early antihypertensive therapy within the 24 hours following vasopressors weaning. Patients who received an early antihypertensive treatment after vasopressors weaning did not differ significantly in terms of age, severity scores, past history of high blood pressure or antihypertensive medication, chronic renal insufficiency, endocrinopathy, source of infection, volume resuscitation, weight gain during ICU stay, biological findings, nor of norepinephrine treatment duration and maximum dose. In univariate analysis, patients with early antihypertensive therapy after vasopressors weaning presented less frequently Gram negative infection (23.2%, n = 10 vs 33.6%, n = 51; $p < 0.001$) and received more frequently dobutamine (13.9%, n = 6 vs 5.8%, n = 9; $p = 0.006$), hydrocortisone opotherapy (55.8%, n = 24 vs 45.9%, n = 70; $p = 0.02$) and renal replacement therapy (25.6%, n = 11 vs 15.3%, n = 23; $p = 0.06$). In multivariate analysis, predictive factors for developing early high blood pressure were past history of ischemic heart disorder (OR = 4,25; IC 95% [1,74-10,35], $p = 0,001$)

and support by mechanical ventilation (OR = 2,86; IC 95% [1,26-6,51], $p = 0,01$). Necessity of starting an early antihypertensive treatment after vasopressors weaning was associated with a better survival at day 30: 94.5% (n = 35/37) vs 82.5% (n = 113/137), $p < 0.001$. In multivariate analysis, early high blood pressure development was predictive of survival at day

30 (OR = 0,03; IC 95% [0,001-0,73], p = 0,03) whereas underlying rhythmic heart disorder seemed predictive of increased mortality (OR = 24; IC 95% [2,13-272,17], p = 0,01).

Our results suggest that development of an arterial high blood pressure within 24 hours following norepinephrine weaning is a frequent phenomenon affecting nearly a quarter of patients who survived the phase of initial resuscitation. The studied population was comparable to that of the recent studies about septic shock. General characteristics did not appear to be related with the arising of this event. Initial management (doses and modalities of norepinephrine and fluid resuscitation) did not seem to be involved either. The role of an underlying rhythmic or ischemic heart disorders could influence different load adaptation. Association with a favorable survival outcome at day 30 is limited but could reflect more advanced correction of tissue perfusion abnormalities at norepinephrine weaning time in patients requiring an early antihypertensive therapy.

Development of an arterial high blood pressure within 24 hours following vasopressors weaning in septic shock is a frequent event. It could be a protective marker regarding mortality at day 30 for patients who survived to vasopressors weaning. Physiopathological substratum of this phenomenon remains uncertain and needs further studies.

***Associated factors to early high blood pressure after weaning
vasopressors during septic shock***

Rostane GACI ¹, Jean Romain GARRIC ¹, Damien BARRAUD ¹, Marie CONRAD ¹, Aurélie CRAVOISY ¹, Jérémie LEMARIE ¹, Charles Henry MAIGRAT ¹, Pierre Edouard BOLLAERT ¹, Sébastien GIBOT ¹

¹ CHU Nancy, Pôle Urgences et Réanimation, Réanimation médicale, Hôpital Central, 54000 Nancy, France

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Sébastien GIBOT,
Service de réanimation médicale, Hôpital Central, CHU de Nancy, 54000 Nancy, France
E-mail : s.gibot@chu-nancy.fr; Tel. : +33 383 852 970, Fax: +33 383 858 511

Introduction

Le choc septique est une pathologie fréquente en réanimation, toujours grevée d'une morbi-mortalité importante malgré des progrès conséquents dans la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques et dans sa prise en charge thérapeutique (1).

Il est caractérisé par une défaillance circulatoire avec perfusion tissulaire insuffisante mettant en jeu le pronostic vital. L'hyporéactivité vasculaire est un mécanisme central de sa physiopathologie et les principaux traitements mis en œuvre visent à y pallier (2).

Dans ce contexte, le développement précoce d'une hypertension artérielle après sevrage des amines vasopressives paraît paradoxal. Observé communément dans notre unité de réanimation, ce phénomène n'est à notre connaissance pas décrit à ce jour dans la littérature.

La meilleure compréhension de cet événement clinique survenant durant la phase de désescalade thérapeutique pourrait permettre l'amélioration de la prise en charge des patients.

Nous avons conduit une étude descriptive visant à authentifier l'existence de cette observation empirique, préciser sa fréquence, recenser les facteurs associés à son apparition et documenter son éventuel rôle pronostique.

Patients et méthodes

1. Objectifs

Décrire les caractéristiques des patients en choc septique développant une hypertension artérielle précoce après sevrage du support vasopresseur.

Préciser la fréquence de ce phénomène, identifier les facteurs qui y sont associés et établir son éventuel rôle pronostique.

2. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique dont la période d'inclusion s'étendait du 01/01/2013 au 31/12/2014. Ont été inclus tous les patients âgés de plus de 18 ans ayant présenté un choc septique pendant leur séjour dans le service de réanimation médicale de l'hôpital central du CHU de Nancy sur cette période. Cette unité de soins regroupe 14 des 26 lits d'hospitalisation de réanimation médicale adulte du CHU de Nancy.

3. Critères d'inclusion et d'exclusion

La sélection des patients a été réalisée sur la base d'une liste établie après recherche informatique sur courrier médical de sortie. Celle-ci référençait tous les patients pour lesquels le terme « choc septique » figurait sur un courrier médical de sortie en 2013 ou 2014.

Après lecture de chaque dossier, étaient inclus les patients réellement atteints de choc septique pendant leur séjour en réanimation sur cette période. Les patients n'ayant pas reçu de support vasopresseur du fait d'une LATA, ceux pour lesquels le diagnostic de choc septique avait été réfuté ou pour qui il représentait simplement un antécédent ont été exclus.

4. Recueil de données

Nous nous sommes intéressés, outre les caractéristiques usuelles permettant la description des patients en choc septique, aux facteurs pouvant influencer la pression artérielle à savoir entre autres les conditions de charge cardiaque, la rétention hydrosodée, les marqueurs de fonction rénale, les agents pharmacologiques affectant la vasoréactivité et l'inotropisme cardiaque.

Parmi les variables recueillies on distinguait :

- les caractéristiques générales des patients à savoir leurs âge, genre, IMC et comorbidités associées ;
- les caractéristiques du séjour dont les délais d'admission et la durée de séjour en réanimation, les scores de gravité SOFA et IGS II, le niveau de soins, la décision éventuelle de LATA ;
- les caractéristiques cliniques dont la pression artérielle moyenne (PAm) à l'admission, 12 heures, 8 heures et 4 heures avant sevrage du support vasopresseur, la pression artérielle systolique (PAs) et la PAm à l'introduction du traitement antihypertenseur, la survenue d'un œdème aigu du poumon (OAP) motivant l'introduction du traitement antihypertenseur ;
- les caractéristiques biologiques dont le taux de plaquettes, la lactatémie, la bilirubinémie, la clairance de la créatinine, la pression artérielle en oxygène (PaO₂), la natrémie à l'admission et à l'arrêt du support vasopresseur, la kaliémie à l'admission et à l'arrêt du support vasopresseur, la protidémie à l'admission et à l'arrêt du support vasopresseur ainsi que la cortisolémie ;

- les caractéristiques en lien avec l'infection dont le foyer infectieux incriminé et la documentation microbiologique ;
- les traitements vasopresseurs mis en place (molécule, posologies maximales, 12 heures et 6 heures avant le sevrage, durée d'administration) ;
- les modalités de l'expansion volémique (volume initial, dans les 12 heures précédant le sevrage du support vasopresseur, utilisation d'albumine) ;
- les traitements adjuvants du choc septique (corticothérapie) ;
- les assistances d'organes (ventilation mécanique : durée et maintien au décours, épuration extra-rénale : durée et maintien au décours) ;
- le traitement antihypertenseur introduit après sevrage du support vasopresseur (délai d'introduction, durée et maintien au long cours) ;
- le devenir des patients (mortalité en réanimation, à J30 et à J90 ; date des dernières nouvelles).

5. Analyse statistique

Les variables qualitatives ont été analysées par un test du Chi 2 et sont exprimées en valeur absolue accompagnée du pourcentage dans le groupe concerné : n, (%).

Les variables quantitatives ont été analysées par un test de Mann et Whitney et sont exprimées en médiane accompagnée de paramètres de position (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile).

L'analyse multivariée a été réalisée à l'aide de modèles de régression logistique par la méthode pas à pas descendante.

Les analyses statistiques ont été réalisées au moyen du logiciel StatView (© Abacus Corporation).

Une valeur de $p \leq 0,05$ était considérée comme significative.

Résultats

Mille cinq cent seize patients ont été admis dans notre unité de réanimation médicale sur la période d'étude dont 728 en 2013 et 788 en 2014.

La recherche informatique sur courriers médicaux a permis d'identifier 292 patients dont 262 ont été retenus pour l'analyse.

Trente patients étaient exclus, parmi lesquels :

- Huit avaient un antécédent de choc septique antérieur à la période d'inclusion.

- Six ne présentaient pas de choc septique. Celui-ci constituait une hypothèse diagnostique infirmée par la suite. Deux d'entre eux présentaient un choc cardiogénique et 4 un sepsis sévère.
- Douze n'étaient pas accessibles à une analyse du fait de l'indisponibilité de l'intégralité de leur dossier médical.
- Quatre n'ont pas bénéficié d'un support vasopresseur du fait d'une LATA lors de l'admission en réanimation.

Deux cent soixante-dix-huit patients ont fait l'objet d'un diagnostic de choc septique pendant la période d'étude, soit 18,3% des admissions (21,9% en 2013 et 14,9% en 2014) (Figure 1).

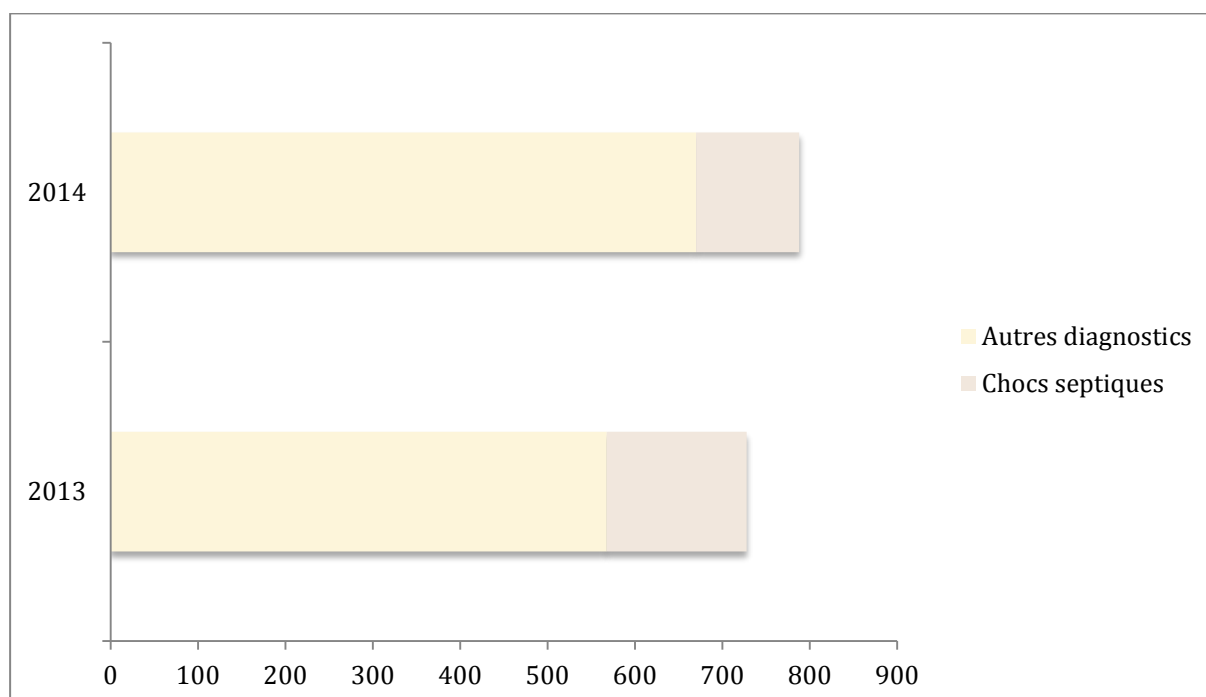


Figure 1 Répartition des admissions en réanimation médicale (2013 et 2014)

L'analyse préliminaire concernait l'étude de tous les patients inclus. Elle avait pour but d'expliciter les caractéristiques générales de la population et de la pathologie dans notre unité de réanimation afin de s'assurer de la validité externe de l'étude.

L'analyse primaire visait, chez les patients sevrés avec succès du support vasopresseur, à rechercher des éléments distinctifs chez ceux ayant nécessité l'introduction précoce d'un traitement antihypertenseur (Annexe : flow chart).

L'analyse secondaire avait pour finalité de mettre en évidence des divergences de devenir en termes de mortalité à J30 chez cette même catégorie de patients.

1. Analyse préliminaire : description de la population générale

a. Caractéristiques générales

L'âge médian était de 66 ans (56-76) et 59,9% (n = 157) des patients étaient de sexe masculin. Les indicateurs de gravité du choc septique mettaient en évidence un score SOFA médian à 10 (8-12) et un IGS II médian à 53 (39-77). Plus de 50% des patients étaient en surpoids : IMC médian = 26 (21-29). Les comorbidités les plus représentées étaient par ordre décroissant un tabagisme, une hypertension artérielle (HTA), une endocrinopathie (dysthyroïdie, diabète), un facteur d'immunodépression (néoplasie, maladie auto-immune, traitement immunosuppresseur), une cardiopathie rythmique, ischémique ou valvulaire puis une insuffisance rénale chronique (Tableau 1).

Plus de 75% des patients étaient admis en réanimation dans les quarante-huit heures suivant leur admission à l'hôpital. La durée médiane de séjour en réanimation était de 4 jours (2-10).

La PAm médiane à l'admission était de 61mmHg (55-69) et 83,6% (n = 219) des patients étaient déjà sous traitement vasopresseur avant leur admission en réanimation.

Tableau 1 Caractéristiques de la population générale à l'admission

Caractéristiques	Population globale (n=262)
Caractéristiques générales	
Âge (années)	66 (56-76)
Sexe masculin, n. (%)	157 (59,9)
IMC (kg.m ⁻²)	25,6 (21-29)
Pression artérielle moyenne (mmHg)	61 (55-69)
Comorbidités	
Tabagisme, n. (%)	122 (46,6)
HTA, n. (%)	149 (56,9)
Insuffisance rénale chronique, n. (%)	29 (11,1)
Cardiopathie	
- Ischémique, n. (%)	50 (19,2)
- Rythmique, n. (%)	63 (24)
- Valvulaire, n. (%)	25 (9,5)
Endocrinopathie, n. (%)	85 (32,4)
Immunodépression, n. (%)	85 (32,4)
Scores de gravité	
IGS II	53 (39-77)
SOFA	10 (8-12)
Biologie	
Lactate (mmol.L ⁻¹)	3 (2-6)
Clairance de la créatinine - MDRD (mL.min ⁻¹)	36 (21-71)
Foyer infectieux	
Pleuro-pulmonaire, n. (%)	121 (46,2)
Abdominal, n. (%)	47 (17,4)
Génito-urinaire, n. (%)	25 (9,5)

b. Caractéristiques biologiques

La lactatémie médiane à l'admission était de 3mmol.L⁻¹ (2-6). La cortisolémie médiane était de 349,5ug.L⁻¹ (202-587).

La natrémie médiane était de 136mmol.L^{-1} (132-138) à l'admission et de 138mmol.L^{-1} lors du sevrage des amines, soit un delta natrémie de -2 (-6-1). La kaliémie médiane était de $4,1\text{mmol.L}^{-1}$ (3,6-4,8) à l'admission et de $3,9\text{mmol.L}^{-1}$ (3,5-4,4) lors du sevrage des amines, soit un delta kaliémie de 0,3 (-0,4-0,9). La protidémie médiane était de 62g.L^{-1} (54-68) à l'admission et de 54g.L^{-1} (49-59,5) lors du sevrage des amines, soit un delta protidémie de 8 (1-14).

Cent-quatre-vingt-neuf patients (72,1%) présentaient une insuffisance rénale aigüe. La clairance de la créatinine médiane évaluée par la formule du MDRD était de 36mL.min^{-1} (21-71).

c. Caractéristiques microbiologiques

Le foyer infectieux à l'origine du choc septique était par ordre de fréquence décroissant pleuro-pulmonaire, abdominal ou urinaire. Une infection de la peau et des tissus mous était identifiée dans 9,2% des cas ($n = 24$), une infection de matériel dans 2,8% des cas ($n = 7$), une infection neuro-méningée dans 0,8% des cas ($n = 2$), une infection vasculaire ou endocardique dans 1,1% des cas ($n = 3$), une infection de la sphère ORL dans 1,1% des cas ($n = 3$) et une bactériémie d'origine indéterminée dans 6,9% des cas ($n = 18$) (Figure 2).

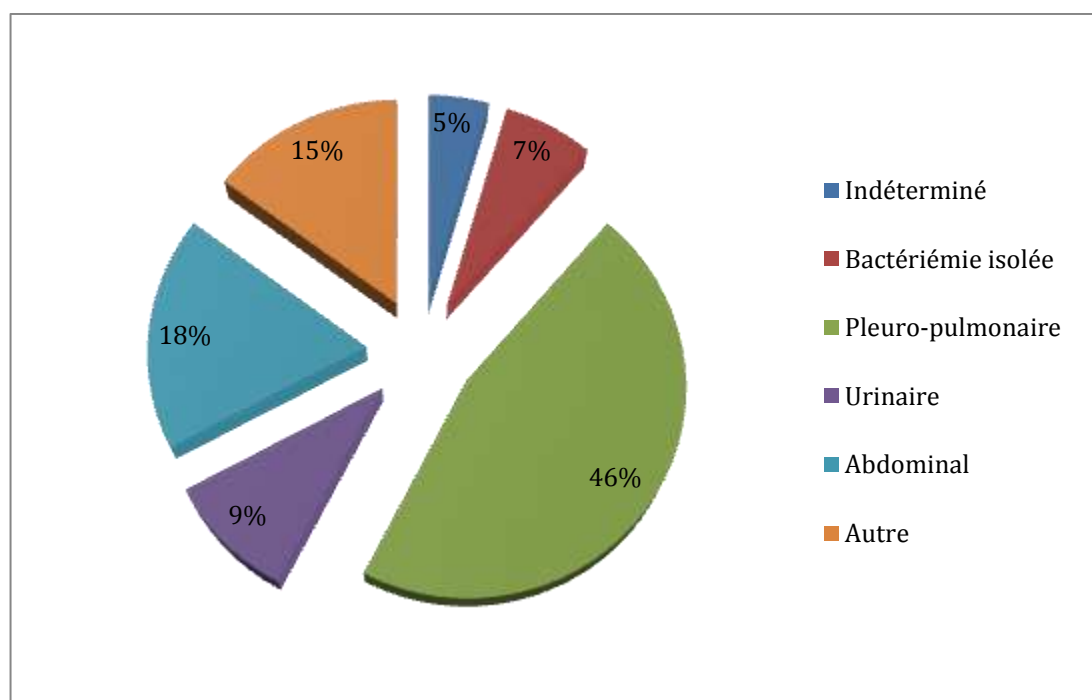


Figure 2 Foyers infectieux identifiés

Une documentation microbiologique était obtenue dans 61% des cas avec une prédominance de bacilles Gram négatif dans près de 30% des cas. Les trois germes les plus représentés étaient *Escherichia coli* (15,3%), *Staphylococcus aureus* méticillino-sensible (10,3%) et *Streptococcus pneumoniae* (7,2%) (Figure 3). Aucun agent infectieux ne semblait associé à une mortalité accrue ou un pronostic favorable à J30.

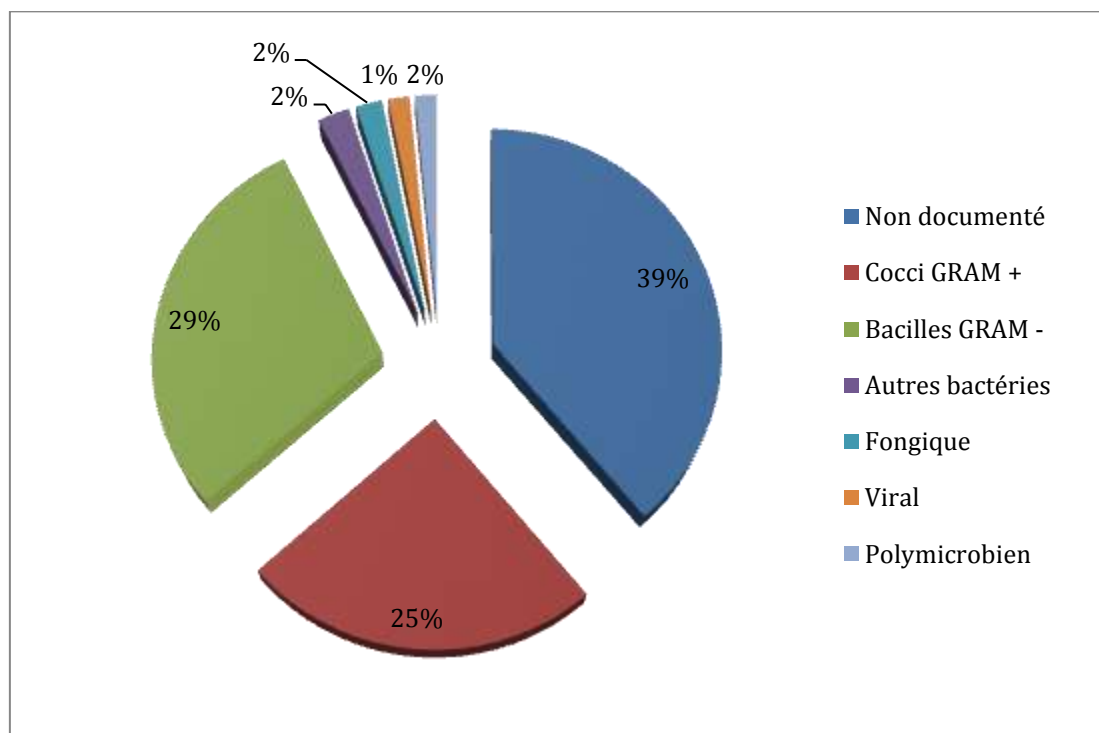


Figure 3 Documentation microbiologique

d. Assistances d'organes

Soixante-huit patients (25,9%) ont nécessité une épuration extra-rénale dont la durée médiane était de 2 jours (1-5).

Cent-soixante-huit patients (64,1%) ont nécessité une assistance respiratoire par ventilation mécanique invasive dont la durée médiane était de 4 jours (1-11,25). L'index d'oxygénation (rapport PaO_2/FiO_2) médian était de 196 (116-307).

e. Expansion volémique

Le volume d'expansion volémique à la prise en charge initiale du choc septique en réanimation était de 2500mL (1500-4000).

Cinquante et un patients (19,8%) ont reçu de l'albumine parmi les solutés d'expansion volémique utilisés.

Cent-six patients (40,4%) ont reçu une expansion volémique dans les 12 heures précédant le sevrage du support vasopresseur, dont le volume moyen était de $500\text{mL} \pm 873\text{mL}$.

La prise de poids maximale médiane pendant le séjour était de 3kg (0-5).

f. Amines

Deux-cent-cinquante-neuf patients (98,9%) ont reçu un support vasopresseur par noradrénaline. Dans 12,2% des cas ($n = 32$), un support inotrope par dobutamine y était associé. Vingt-cinq patients (9,5%) ont reçu de l'adrénaline. Enfin, 1,9% ($n = 5$) des patients ont reçu de la dopamine.

La durée médiane du support vasopresseur était de 46 heures (19-92), soit 2,9 jours.

Les posologies maximales d'amines utilisées étaient en médiane de $0,8\text{ug.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (0,34-1,9) pour la noradrénaline, de $3,3\text{ug.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ (1,7-7,1) pour l'adrénaline et de 40mg.h^{-1} (25-52) pour la dobutamine.

La dose maximale d'amines était atteinte dès le premier jour de prise en charge du choc septique dans 79,1% des cas ($n = 205$).

g. Traitements adjuvants

Cent-quarante-quatre patients (54,9%) ont reçu une opothérapie substitutive par corticothérapie à faibles doses.

h. Survie

Nous avons enregistré respectivement 8% ($n = 21$) et 14,1% ($n = 37$) de perdus de vue à J30 et J90 de la prise en charge en réanimation.

La mortalité globale toutes causes confondues était de 38,6% à J30 ($n = 93$) et de 44,4% à J90 ($n = 100$). 15,3% des patients ont fait l'objet d'une LATA ($n = 40$).

La mortalité calculée après exclusion des patients ayant fait l'objet d'une LATA était de 28,8% à J30 ($n = 58$) et de 33,1% à J90 ($n = 62$).

En analyse univariée, après exclusion des patients perdus de vue, les facteurs associés de manière significative à la survie à J30 étaient : l'âge, les scores SOFA et IGS II, l'absence de

facteurs d'immunodépression, un foyer infectieux urinaire, une protidémie élevée à l'admission et au sevrage du support vasopresseur, une lactatémie et une cortisolémie plus basses et l'absence de traitement par adrénaline ou dobutamine (Tableau 2).

Tableau 2 Facteurs associés à la mortalité à J30

Caractéristiques	Survivants à J30 (n=148)	Décédés à J30 (n=93)	p-value
Âge (Années)	65 (54-75)	71 (60,5-77,5)	0,003
Comorbidités			
Immunodépression, n. (%)	44 (30)	37 (40,1)	0,007
HTA, n. (%)	88 (59,3)	53 (56,9)	0,51
Insuffisance rénale chronique, n. (%)	18 (12)	10 (10,7)	0,59
Scores de gravité			
IGS II	44 (36-58)	80 (58-96)	<0,001
SOFA	9 (7-11)	11 (8-13)	<0,001
Foyer infectieux			
Génito-urinaire, n. (%)	19 (12,7)	6 (6,5)	0,003
Abdominal, n. (%)	21 (14)	24 (25,8)	<0,001
Biologie			
Protidémie (g.L ⁻¹)			
- A l'admission	64 (68-71)	58 (49-68)	<0,001
- Au sevrage amines	55 (51-61)	52 (43-55)	<0,001
Lactate (mmol.L ⁻¹)	3 (2-4)	5 (2-9)	<0,001
Cortisolémie (ug.L ⁻¹)	289 (163-471)	419 (329-688)	<0,001
Amines			
Adrénaline, n. (%)	4 (2,7)	20 (21,5)	<0,001
Dobutamine, n. (%)	9 (6)	20 (21,5)	<0,001
Assistances d'organe			
Epuration extra-rénale, n. (%)	25 (16,7)	43 (44)	<0,001
Ventilation mécanique, n. (%)	73 (49,3)	82 (88)	<0,001

En analyse multivariée, seuls le score IGS II (OR = 1,04; IC 95% [1,01-1,06], p = 0,01), la dose maximale de noradrénaline (OR = 1,47; IC 95% [1,01-2,12], p = 0,04) et le recours à une ventilation mécanique (OR = 4,04; IC 95% [1,04-15,59], p = 0,04) étaient associés à une mortalité accrue. Un traitement au long cours par antihypertenseur était associé à une meilleure survie (OR = 0,12; IC 95% [0,02-0,74], p = 0,02).

2. Description des patients sevrés du support vasopresseur

Afin d'identifier les facteurs associés à la nécessité d'introduction d'un traitement antihypertenseur précoce après sevrage du support vasopresseur, nous avons extrait de la population générale les patients ayant survécu au sevrage du support vasopresseur pour comparer :

- Les patients ayant reçu un traitement antihypertenseur dans les 24 heures suivant le sevrage des amines
- Les patients n'ayant pas reçu de traitement antihypertenseur dans les 24h suivant le sevrage des amines

Cent-quatre-vingt-quinze patients (74,4%) ont survécu au sevrage du support vasopresseur.

Parmi ces patients, 22% (n = 43) ont reçu un traitement antihypertenseur dans les 24 heures suivant le sevrage des amines.

Le sevrage des amines n'était pas protocolaire. Les posologies médianes de noradrénaline 12 heures et 6 heures avant sevrage étaient respectivement de 0,14ug.kg.min⁻¹ (0,06-0,46) et 0,10ug.kg.min⁻¹ (0,04-0,49) (Figure 4).

Le délai médian entre l'interruption des sédations et le sevrage des amines était de 25 heures (-15-223) dans le groupe des patients ayant reçu un traitement antihypertenseur précoce contre 11,5 heures (-63,5-0) dans le groupe sans antihypertenseur précoce (p = 0,58).

Il n'y avait pas de différence significative en terme de PAm moyenne sur les 12 heures précédant le sevrage du support vasopresseur entre les 2 groupes (76mmHg ± 10 vs 75mmHg ± 9, p = 0,41).

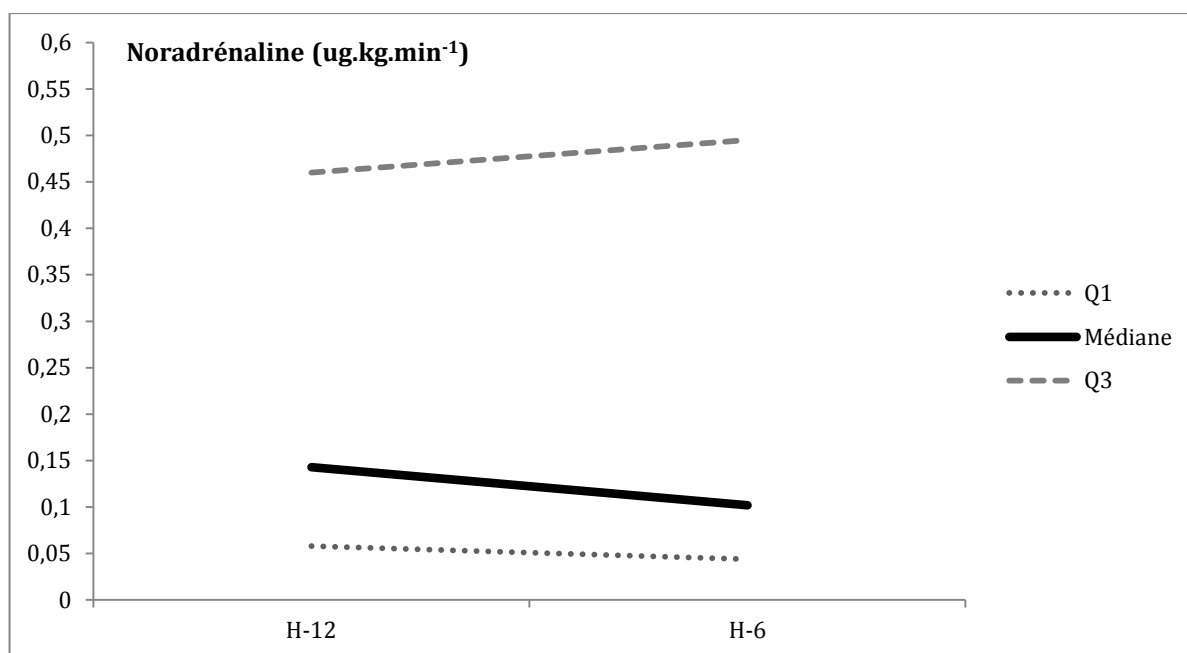


Figure 4 Posologies de noradrénaline 12 heures et 6 heures avant sevrage

Les patients ayant reçu un traitement anti-HTA précoce avaient au moment de l'introduction de celui-ci une PAm médiane de 97mmHg (93-109) et une PAs médiane de 159mmHg (150-165) (Figure 5).

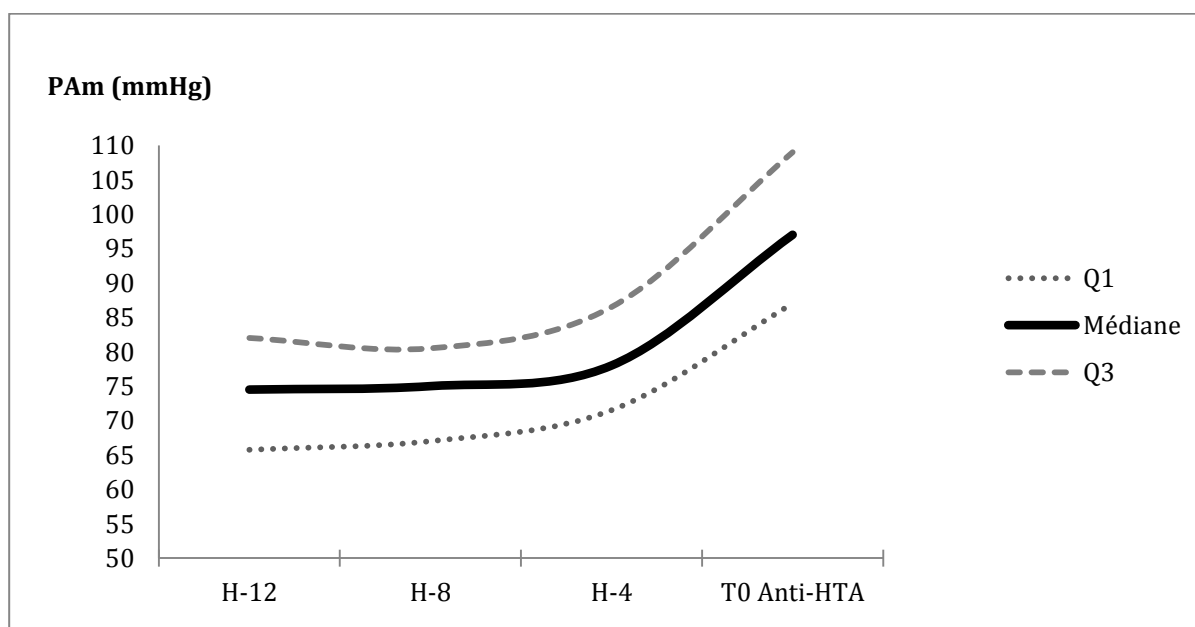


Figure 5 Evolution de la PAm dans les 12 heures précédant le sevrage des amines

Les arguments motivant l'introduction d'un traitement anti-HTA étaient :

- une PAS > 150mmHg persistante chez plus de 25% des patients
- une désaturation < 90% de SpO2 ou une polypnée > 25.min⁻¹ attribuées à un œdème aigu pulmonaire chez 42,9% des patients (n = 18).

Le délai médian entre le sevrage des amines et l'introduction du traitement antihypertenseur était de 9 heures (2-20).

La durée médiane du traitement anti-HTA en réanimation était de 3,9 jours (1,3-9,7).

a. Caractéristiques générales

Les patients ayant reçu un traitement antihypertenseur précoce après sevrage des amines n'étaient pas plus âgés et ne différaient pas en termes de score de gravité, d'antécédents d'HTA, de tabagisme ou d'endocrinopathie. Le cas échéant, il n'y avait pas de différence significative sur la nature de leur traitement antihypertenseur au long cours (Tableau 3).

En analyse univariée, l'absence d'immunodépression (18,6% vs 34,3%, $p < 0,001$) ou l'existence d'antécédents d'insuffisance rénale chronique (16,3% vs 8,7%, $p = 0,02$), de cardiopathie ischémique (37,2% vs 12,4%, $p < 0,001$) ou rythmique (27,9% vs 19,7%, $p = 0,03$) étaient significativement associés à l'introduction d'un traitement antihypertenseur précoce au sevrage des amines. Les patients ayant nécessité l'introduction d'un traitement antihypertenseur précoce avaient une durée médiane d'hospitalisation en réanimation significativement plus longue : 8 jours (4,5-19) versus 4 jours (2-11), $p = 0,002$.

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de développement d'une hypertension artérielle précoce étaient un antécédent de cardiopathie ischémique (OR = 4,25; IC 95% [1,74-10,35], $p = 0,001$) et un support par ventilation mécanique invasive (OR = 2,86; IC 95% [1,26-6,51], $p = 0,01$).

Tableau 3 Analyse univariée : caractéristiques générales des patients sevrés du support vasopresseur

Caractéristiques	Patients sans anti-HTA (n=152)	Patients avec anti-HTA (n=43)	p- value
Caractéristiques générales			
Âge (années)	65 (54-76)	66 (56-73)	0,59
Sexe masculin, n. (%)	91 (59,8)	26 (60,5)	0,86
IMC (kg.m ⁻²)	26 (22-31)	27 (24-30)	0,42
Scores de gravité			
IGS II	46 (36-61)	51 (39-65)	0,18
SOFA	9 (7-11)	9 (8-12)	0,26
Comorbidités, n. (%)			
Immunodépression	52 (34,3)	8 (18,6)	<0,001
HTA	86 (56,9)	27 (62,8)	0,15
Insuffisance rénale chronique	13 (8,7)	7 (16,3)	0,02
Cardiopathie			
- Rythmique	30 (19,7)	12 (27,9)	0,03
- Ischémique	19 (12,4)	16 (37,2)	<0,001
- Valvulaire	14 (9,5)	5 (11,6)	0,42
Tabagisme	70 (45,9)	17 (39,5)	0,11
Endocrinopathie	52 (34,3)	17 (39,5)	0,22
Durée de séjour en réanimation (jours)	4 (2-11)	8 (4,5-19)	0,002

b. Caractéristiques biologiques

Le profil biologique des deux groupes ne différait guère de manière significative en termes de delta natrémie, delta protidémie, lactatémie ni cortisolémie.

Une tendance pour des valeurs de clairance de la créatinine plus basses étaient observée dans le groupe des patients ayant reçu un traitement antihypertenseur précoce au sevrage des amines : 29mL.min⁻¹ (18-70) versus 44mL.min⁻¹ (21-89), p = 0,07 (Tableau 4).

c. Caractéristiques microbiologiques

Une documentation microbiologique du choc septique était obtenue de manière comparable dans les deux groupes (39,5% vs 36,5%, $p = 0,48$).

La responsabilité de bacilles à Gram négatif était plus souvent mise en évidence dans le groupe de patients n'ayant pas reçu de traitement antihypertenseur précoce (33,6% vs 23,2%, $p < 0,001$) (Tableau 4).

Tableau 4 Analyse univariée : caractéristiques biologiques et microbiologiques des patients sevrés du support vasopresseur

Caractéristiques biologiques	Patients sans anti-HTA (n=152)	Patients avec anti-HTA (n=43)	p- value
Biologie standard			
MDRD (mL.min ⁻¹)	44 (21-89)	29 (18-70)	0,07
Lactate (mmol.L ⁻¹)	2 (1-3)	3 (2-4)	0,78
Cortisolémie (ug.L ⁻¹)	304 (190-521)	435 (200-586)	0,38
Delta natrémie (g.L ⁻¹)	3 (0-6)	3 (1-6)	0,88
Delta protidémie (g.L ⁻¹)	8 (1-14)	8 (3-14)	0,58
Microbiologie			
Documentation de l'infection, n. (%)	55 (36,5)	17 (39,5)	0,48
Bacilles Gram négatif	51 (33,6)	10 (23,2)	<0,001
Cocci Gram positif	38 (24,8)	11 (25,6)	0,84

d. Assistances d'organes

La proportion de patients ayant présenté une insuffisance rénale aigüe n'était pas différente dans les deux groupes.

Les patients ayant reçu un traitement anti-HTA précoce ont nécessité plus fréquemment une épuration extra-rénale : 25,6% (n = 11) versus 15,3% (n = 23), $p = 0,06$.

La durée de cette suppléance était par ailleurs significativement plus longue dans ce même groupe : 15 jours (3-19) versus 3 jours (1-8,5), $p = 0,02$.

Au plan respiratoire, les patients ayant reçu un traitement anti-HTA précoce avaient nécessité plus fréquemment une ventilation mécanique : 74,4% (n = 32) vs 51% (n = 77), $p < 0,001$. Il n'y avait en revanche pas de différence significative sur la durée de celle-ci (Tableau 5).

Tableau 5 Défaillances d'organes des patients sevrés du support vasopresseur

Caractéristiques	Patients sans anti-HTA (n=152)	Patients avec anti-HTA (n=43)	p-value
Insuffisance rénale aigüe, n. (%)	100 (65,7)	30 (69,8)	0,35
Epuration extra-rénale, n. (%)	23 (15,3)	11 (25,6)	0,06
Durée (jours)	3 (1-8,5)	15 (3-19)	0,02
Ventilation mécanique, n. (%)	77 (51)	32 (74,4)	<0,001
Durée (jours)	8,5 (3-21,25)	8,5 (4,25-16)	0,8

e. Expansion volémique

Les patients des deux groupes ont reçu un volume d'expansion initial similaire : 2500mL (1500-3500) versus 3000mL (2000-4000), $p = 0,29$.

Parmi les solutés d'expansion volémique utilisés, le recours à l'albumine était équilibré entre les deux groupes.

La prise de poids maximale médiane chiffrée pendant la phase de réanimation était quasi-identique entre les deux groupes, évaluée à 3kg (0-5), $p = 0,99$.

Enfin, la proportion de patients ayant reçu une expansion volémique dans les douze heures précédant le sevrage des amines n'était pas significativement différente : 34,9% vs 29,2%, $p = 0,15$ (Tableau 6).

f. Amines

La quasi-totalité des patients sevrés du support vasopresseur (99,5%, $n = 194$) avaient reçu en première intention de la noradrénaline pour la réanimation du choc septique.

La durée médiane du traitement par amines n'était pas significativement différente entre les deux groupes : 60 heures (35-92) versus 51 heures (24-115), $p = 0,84$.

La posologie maximale médiane du traitement par amines n'était pas significativement différente : 0,53ug.kg.min⁻¹ (0,35-1,13) vs 0,50ug.kg.min⁻¹ (0,25-1,25), $p = 0,56$.

En revanche, les patients ayant nécessité l'introduction d'un traitement antihypertenseur précoce avaient plus souvent reçu un traitement par dobutamine : 13,9% ($n = 6$) vs 5,8% ($n = 9$), $p = 0,006$. Une tendance similaire était mise en évidence pour l'adrénaline : 6,9% ($n = 3$) versus 2,9% ($n = 4$), $p = 0,08$ (Tableau 6).

Tableau 6 Modalités d'expansion volémique et amines chez les patients sevrés du support vasopresseur

Caractéristiques	Patients sans anti-HTA (n=152)	Patients avec anti-HTA (n=43)	p- value
Expansion volémique			
Volume initial (mL)	3000 (2000-4000)	2500 (1500-3500)	0,29
Albumine, n. (%)	28 (18,2)	6 (13,9)	0,14
H-12 avant sevrage amines, n. (%)	44 (29,2)	15 (34,9)	0,15
Volume H-12 sevrage amines (mL)	0 (0-500)	0 (0-500)	0,58
Prise de poids maximale (kg)	3 (0-5)	3 (0-5)	0,99
Amines			
Molécule, n. (%)			
- Noradrénaline	151 (99,3)	43 (100)	1
- Adrénaline	4 (2,9)	3 (6,9)	0,08
- Dobutamine	9 (5,8)	6 (13,9)	0,006
Durée utilisation (heures)	51 (24-115)	60 (35-92)	0,84
Posologies (ug.kg.min ⁻¹)			
- Maximale	0,50 (0,25-1,25)	0,53 (0,35-1,13)	0,56
- Avant sevrage			
H-12	0,45 (0,25-1)	0,11 (0,07-0,19)	0,6
H-6	0,06 (0,03-0,14)	0,09 (0,06-0,15)	0,12

g. Traitements adjuvants

Les patients ayant reçu un traitement anti-HTA précoce avaient plus souvent reçu une opothérapie par hémisuccinate d'hydrocortisone : 55,8% (n = 24) versus 45,9% (n = 70), p = 0,02.

Le délai entre l'introduction de la corticothérapie par voie systémique et le sevrage des amines était lui similaire dans les deux groupes : 4 jours (3-5) versus 3,5 jours (3-8), p = 0,60.

h. Survie

Vingt et un patients ont été perdus de vue à J30 dont 6 dans le groupe avec traitement antihypertenseur précoce et 15 dans le groupe sans traitement antihypertenseur précoce.

L'introduction d'un traitement antihypertenseur précoce après sevrage des amines apparaissait associé à une meilleure survie à J30 : 94,5% (n = 35/37) versus 82,5% (n = 113/137), $p < 0,001$.

En analyse multivariée, le développement d'une hypertension artérielle précoce était prédictif d'une meilleure survie à J30 (OR = 0,03; IC 95% [0,001-0,73], $p = 0,03$) alors qu'un antécédent de cardiopathie rythmique semblait prédictif d'une mortalité accrue (OR = 24; IC 95% [2,13-272,17], $p = 0,01$) chez les patients sevrés du support vasopresseur.

L'obtention de nouvelles données de survie après contact auprès du médecin traitant ou recueil d'information sur courrier médical permettait la constitution d'une analyse de survie au-delà de J30 par courbe de Kaplan Meier.

Le pronostic favorable à J30 semblait perdurer de manière significative au-delà de cette limite dans le groupe ayant reçu un traitement anti-HTA précoce. Le temps de survie moyen était de $860,4 \pm 50,56$ jours dans le groupe avec traitement antihypertenseur versus $680,1 \pm 33$ jours dans le groupe sans antihypertenseur (test du Log-Rank : $p = 0,021$; test de Tarone-Ware : $p = 0,042$) (Figure 6).

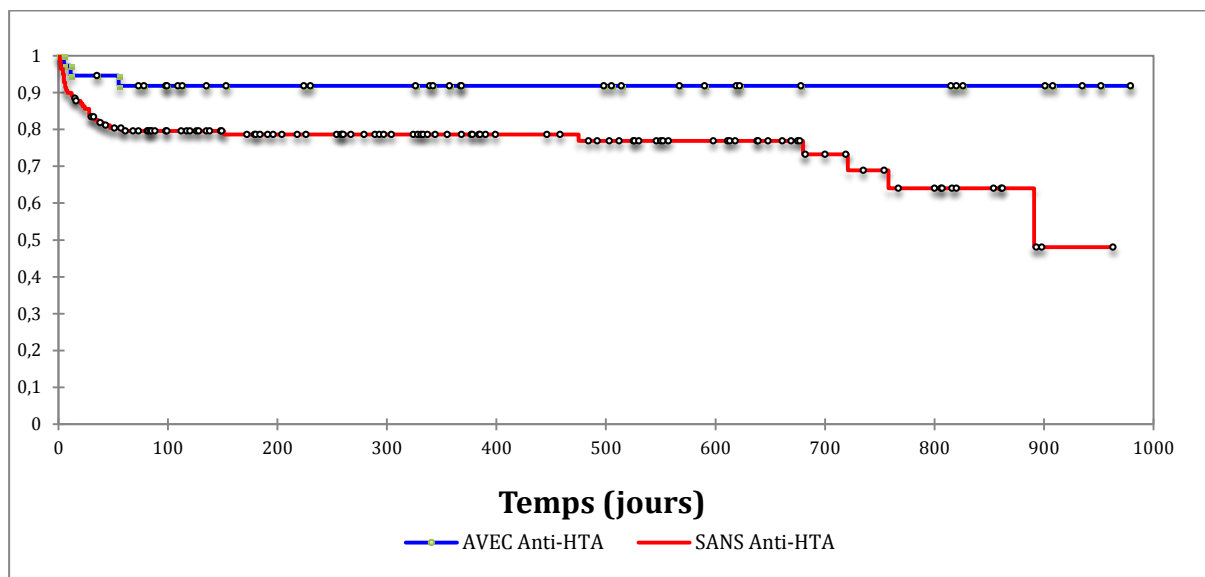


Figure 6 Courbes de Kaplan Meier : groupe avec anti-HTA vs groupe sans anti-HTA

Trente-trois patients (76,7%) ayant reçu un traitement antihypertenseur précoce ont nécessité son maintien en sortie de réanimation.

Les patients ayant nécessité une épuration extra-rénale dans le groupe avec traitement antihypertenseur précoce ont vu cette assistance maintenue après leur sortie de réanimation de manière significativement plus fréquente : 13,9% (n = 6) versus 2,9% (n = 4), $p < 0,001$.

Cinq patients (2,6%) ayant survécu au choc septique ont nécessité le maintien d'une ventilation mécanique après trachéotomie au sortir du service de réanimation, sans différence de répartition entre les deux groupes.

Discussion

Ce travail décrit et analyse les caractéristiques du développement d'une hypertension artérielle précoce après sevrage du support vasopresseur parmi une population de patients en choc septique hospitalisés dans le service de réanimation médicale de l'hôpital central à Nancy entre 2013 et 2014.

Les caractéristiques générales de la population de patients en choc septique étudiée étaient comparables à celles des patients faisant l'objet des études récentes sur le choc septique à savoir un âge médian de 66 ans (56-76) et une prépondérance de patients masculins 59,9% (n = 157) (3,4). Les scores médians SOFA (10) et IGS II (53), le recours à la ventilation mécanique invasive dans 64,1% des cas et à l'épuration extra-rénale dans 25,9% des cas témoignaient d'une proportion importante de patients avec défaillances d'organes sévères.

Conformément aux recommandations de la Surviving Sepsis Campaign (5), la quasi-totalité des patients pris en charge pour un choc septique ont reçu de la noradrénaline comme agent vasopresseur de première intention. La mortalité brute du choc septique sur la période était élevée (38,6% à J30). Ajusté après exclusion des patients ayant fait l'objet d'une LATA (15,3%), le taux de mortalité à J30 (28,7%) se situait dans la fourchette des valeurs de mortalité correspondant à la situation « choc septique » dans les études incluant des patients en sepsis sévère (3,6,7).

Comme rapporté dans l'étude EPISEPSIS le foyer infectieux incriminé était pulmonaire dans près de la moitié des cas (46%), suivi par les infections intra-abdominales (17,4%) (8). Le taux de documentation microbiologique à 61,7% s'approchait du taux de 70% décrit par Martin et al. dans une large étude épidémiologique sur le sepsis aux Etats-Unis entre 1979 et

2000 (9). Contrairement à la tendance observée jusqu'aux années 2000 et comme montré par l'étude de Vincent et al. (10), les bactéries à Gram négatif prévalaient sur celles à Gram positif (45,7% des infections documentées versus 40,9%). En comparaison à cette même étude, le taux d'infections fongiques était lui relativement bas (3,3% des infections documentées versus 19%) mais probablement biaisé par l'effet centre, du caractère principalement communautaire des infections prises en charge (75%), du faible nombre de patients à risque inclus (hémopathies malignes, nutrition parentérale) ainsi que du fait d'une vigilance accrue dans l'unité de soins sur les indications et la gestion des dispositifs invasifs et thérapeutiques à risque de développement de fongémies.

Enfin, la durée médiane de séjour en réanimation chez nos patients en choc septique était de 4 jours (2-10) et ne variait pas après exclusion des patients ayant fait l'objet d'une LATA. Cette durée est inférieure à celle rapportée dans une étude épidémiologique par Brun-Buisson en 2006 (10 à 15 jours) (11), probablement du fait de l'absence de prise en compte dans notre étude des journées d'hospitalisation en unité de soins continus.

Les résultats d'essais thérapeutiques récents sur le choc septique (12–14) font état de durées médianes de séjour en réanimation comparables à celle de notre série, de l'ordre de 2,6 à 5,7 jours.

Nos résultats principaux suggèrent que le développement d'une hypertension artérielle dans les 24 heures suivant le sevrage du support vasopresseur par noradrénaline est un phénomène fréquent touchant près d'un quart des patients (22%) ayant survécu à la phase de réanimation initiale du choc septique. A ce jour, cette observation n'a pas à notre connaissance était décrite dans la littérature.

Les caractéristiques générales telles que l'âge, le sexe ou la gravité du choc septique ne paraissent pas dans notre étude intervenir dans la survenue de ce phénomène.

Le ratio similaire de patients aux antécédents d'hypertension artérielle dans les deux groupes comparés après sevrage du support vasopresseur ne plaide pas en faveur d'un simple retour à l'état basal d'hypertension artérielle chronique chez les patients développant ce phénomène. D'autres paramètres supposés a priori potentiellement incriminables tels que la durée de traitement, la posologie maximale ou les modalités de sevrage de la noradrénaline n'ont pas été retrouvés associés de manière significative au développement d'une hypertension artérielle précoce.

La réanimation initiale du choc septique est à l'origine le plus souvent d'une balance hydrosodée largement positive dont les effets néfastes à moyen et long terme sont démontrés

sur la mortalité et la prolongation de la durée de ventilation mécanique chez les patients septiques (15). Une des hypothèses établies a priori était d'expliquer l'apparition d'une hypertension artérielle par la remobilisation intravasculaire d'une surcharge hydrosodée interstitielle. Mais dans notre étude, les patients ayant développé une hypertension artérielle précoce n'avaient pas reçu un volume d'expansion volémique plus important (2500mL versus 3000mL, $p = 0,29$) ni pris plus de poids (3kg versus 3kg, $p = 0,99$) durant la phase de réanimation du choc septique. De plus, les variations de protidémie entre la prise en charge initiale du choc septique et l'introduction du traitement antihypertenseur précoce étaient similaires (Delta protidémie = 8g.L^{-1} dans les 2 groupes, $p = 0,58$).

Lors de l'amélioration de l'état clinique du patient, de la régression de la vasoplégie et de la récupération d'une vasoréactivité, le risque potentiel de vasoconstriction excessive et de malperfusion tissulaire réapparaît théoriquement d'autant plus que des mécanismes atténuant les effets vasoconstricteurs de la noradrénaline tels que la synthèse excessive de NO par le muscle lisse vasculaire régressent, alors que la production endothéliale de NO n'est pas restaurée (16). Malgré le défaut de standardisation des modalités de sevrage du support vasopresseur dans notre unité comme dans la plupart des centres (17), l'absence de différence significative sur le niveau de PAm moyenne durant les 12 heures précédant le sevrage du support vasopresseur ($76\text{mmHg} \pm 10$ vs $75\text{mmHg} \pm 9$; $p = 0,41$) ne va pas dans le sens d'un sevrage plus frileux du support vasopresseur dans le groupe recevant un traitement antihypertenseur précoce. La comparabilité des doses de noradrénaline avant le sevrage dans les 2 groupes et sa demi-vie très courte (18) rendent très peu probable un effet dose dans la survenue d'une hypertension artérielle plusieurs heures après l'interruption de son administration.

Une tendance se dégage de nos résultats quant à l'utilisation plus fréquente d'inotropes positifs chez les patients ayant nécessité par la suite un traitement antihypertenseur précoce : adrénaline (6,9%, $n = 3$ versus 2,9%, $n = 4$, $p = 0,08$) et dobutamine (13,9%, $n = 6$ versus 5,8%, $n = 9$, $p = 0,006$). Cette situation pourrait refléter d'une part la proportion plus importante de patients aux antécédents de cardiopathie ischémique dans ce groupe et témoigner d'autre part d'une incidence plus fréquente d'une dysfonction cardiaque liée au sepsis. Néanmoins, cette constatation est issue d'effectifs faibles et n'atteint pas nécessairement la significativité. Le rôle d'une cardiopathie rythmique ou ischémique sous-jacente pourrait influencer par le biais d'une adaptation différente aux conditions de charge.

Parmi les patients ayant nécessité un traitement antihypertenseur précoce, 74,4% (n = 32) avaient nécessité une ventilation mécanique invasive. Pour 43,7% d'entre eux (n = 14), l'introduction du traitement antihypertenseur était antérieure au sevrage de la ventilation mécanique. Lorsque le sevrage de la ventilation mécanique était antérieur à l'apparition de l'hypertension artérielle, plus de 24 heures séparaient les 2 événements dans 89,9% des cas (n = 16/18). Les 2 patients ayant développé une hypertension artérielle précoce dans les 24 heures suivant le sevrage du support vasopresseur et de la ventilation mécanique ne présentaient pas d'arguments cliniques pour un œdème aigu pulmonaire. L'hypothèse d'une hypertension artérielle consécutive à un changement de régime de pression respiratoire accompagné d'un œdème aigu du poumon de sevrage (19) est de ce fait peu probable. En revanche, la durée de séjour en réanimation était significativement plus importante chez les patients sevrés du support vasopresseur ayant reçu un traitement antihypertenseur précoce : 8 jours (4,5-19) versus 4 jours (2-11), p = 0,002. Cette différence pourrait s'expliquer par un recours plus important à la ventilation mécanique invasive (74,4%, n = 32 vs 51%, n = 77, p < 0,001) bien que les durées de cette assistance ne soit pas significativement différentes entre les 2 groupes: 8,5 jours (3-21,25) versus 8,5 jours (4,25-16), p = 0,8.

Comme en témoignent la prévalence accrue de l'insuffisance rénale chronique (16,3% versus 8,7%, p = 0,02) et une tendance plus importante de recours à l'épuration extra-rénale (25,6% versus 15,3%, p = 0,06) parmi les patients ayant nécessité l'introduction précoce d'un traitement antihypertenseur au sevrage des amines, la médiation rénale de ce phénomène n'est pas exclue. De nombreuses études ont montré les effets néfastes d'une surcharge sodée et d'une déplétion potassique sur la pression artérielle (20,21). Ces paramètres ne semblent pas entrer en ligne de compte dans notre série, les variations de natrémie (Delta natrémie = 3mmol.L⁻¹ dans les 2 groupes, p = 0,88) et de kaliémie (Delta kaliémie = 0,53mmol.L⁻¹ vs 0,56mmol.L⁻¹, p = 0,86) entre l'admission et l'introduction du traitement antihypertenseur n'étant pas significativement différentes entre les deux groupes.

La question de la responsabilité propre d'un pathogène particulier dans le développement d'une hypertension artérielle précoce au sevrage du support vasopresseur s'est posée mais ne semble pas impliquée. L'unique différence microbiologique statistiquement significative observée dans notre série concernait la moindre proportion d'infections à bacilles Gram négatif chez les patients ayant reçu un traitement antihypertenseur précoce. Si les chocs septiques secondaires à des infections à entérobactéries ont été décrits dans la littérature comme associés à un meilleur pronostic (11), nous n'avons pas observé dans notre analyse préliminaire de différence pronostique selon l'agent infectieux responsable. A notre

connaissance, une association entre agent infectieux et hypertension artérielle n'est décrite dans la littérature qu'en terme d'association épidémiologique entre infection à Cytomégalo virus et développement d'une hypertension artérielle essentielle (22).

Enfin, la notion de réserve cellulaire adaptative a été avancée par plusieurs travaux pour expliquer des profils évolutifs de plus ou moins bon pronostic dans les états de choc. La valeur pronostique d'une réponse à l'administration de dobutamine estimée sur la relation Transport en oxygène / Consommation d'oxygène (DO_2/VO_2) ou l'augmentation du débit cardiaque chez des patients en sepsis a déjà été démontrée (23). Aussi, l'intensité de la réponse métabolique à l'administration d'adrénaline (hyperglycémie, augmentation de la lactatémie) pourrait être un marqueur de bon pronostic témoignant de la capacité cellulaire à accélérer la glycolyse aérobie en réponse à l'état de choc (24). Par analogie, la capacité à développer une hypertension artérielle lors du sevrage du support vasopresseur pourrait simplement refléter une correction plus avancée des désordres circulatoires inhérents au choc septique au moment du sevrage de la noradrénaline, expliquant ainsi le meilleur pronostic chez ces patients.

Les limites principales de l'étude sont principalement liées aux données manquantes inhérentes à son caractère rétrospectif.

Les indications d'introduction du traitement antihypertenseur étaient largement représentées par la survenue de signes cliniques évocateurs d'un œdème aigu du poumon ou une hypertension artérielle isolée persistante mais n'étaient pas prédéfinies. Ceci est probablement à l'origine d'une sous-estimation dans notre étude de l'hétérogénéité des situations pourvoyeuses d'initiation d'un traitement antihypertenseur au sevrage des amines vasopressives.

La nature des solutés d'expansion volémique et leur caractère balancé n'ont pu être colligées de manière exhaustive.

Parmi les facteurs potentiellement impliqués dans la survenue du phénomène étudié, des paramètres d'évaluation objectifs avec notamment une évaluation échographique systématique de la fonction cardiaque aurait permis de détailler les phénotypes des patients aux antécédents de cardiopathie ischémique ou rythmique.

Par ailleurs, il est possible qu'un biais de classement soit intervenu, concernant notamment un antécédent méconnu d'hypertension artérielle ou une inobservance thérapeutique chez des patients considérés hypertendus sous traitement.

Un nombre de perdus de vue non négligeable de 21 patients à J30 (6 patients soit 13,9% du groupe traité pour une hypertension artérielle précoce et 15 patients soit 6,8% du groupe non traité), à J90 (37 patients dont respectivement 18,6% et 13,2% des 2 groupes étudiés) et au-delà est responsable de nombreuses censures à droite sur la courbe de survie de Kaplan-Meier et en altère l'interprétation.

Enfin, si près de 80% des patients ayant nécessité un traitement antihypertenseur précoce au sevrage des amines ont conservé ce traitement à leur sortie de réanimation, le manque de données de suivi à distance ne permet pas d'établir si cet événement clinique est un épiphénomène contemporain de la phase de désescalade thérapeutique ou une modification pérenne.

Conclusion

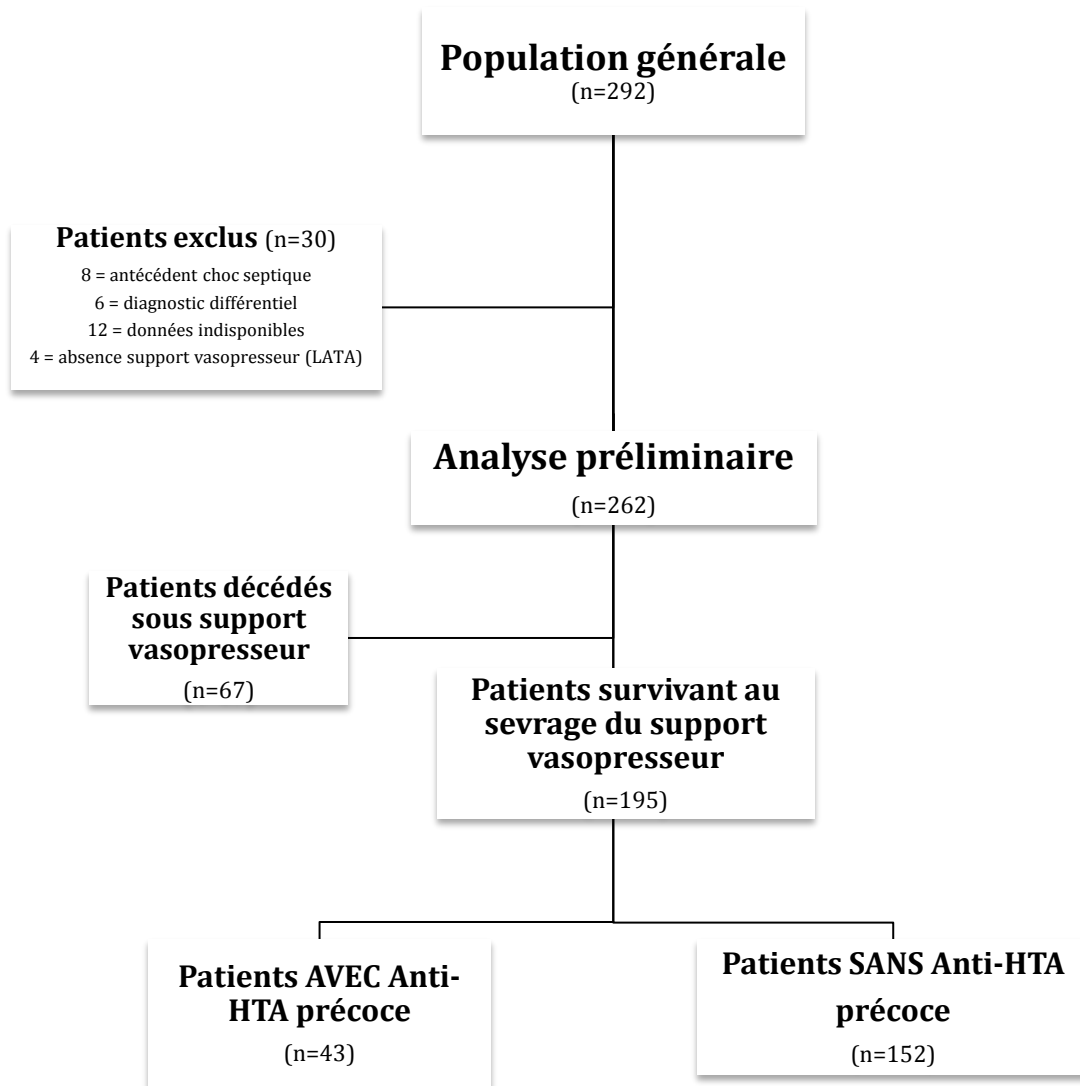
Le développement d'une hypertension artérielle dans les 24 heures suivant le sevrage du support vasopresseur est un événement fréquent affectant près d'un quart des patients ayant survécu à la phase initiale de réanimation d'un choc septique. Sa survenue semble indépendante d'un éventuel antécédent d'hypertension artérielle et les seuls facteurs associés identifiés sont un antécédent de cardiopathie ischémique ou une assistance par ventilation mécanique invasive. Bien que les déterminants physiopathologiques de ce phénomène soient probablement complexes et restent à préciser, son caractère prédictif d'une évolution favorable mérite notre intérêt.

Bibliographie

1. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840-51.
2. Sharawy N. Vasoplegia in septic shock: Do we really fight the right enemy? *J Crit Care*. 2014;29(1):83-7.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29(7):1303-10.
4. Kaukonen K, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311(13):1308-16.
5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
6. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B, CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(2):165-72.
7. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest*. 2011;140(5):1223-31.
8. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30(4):580-8.
9. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
10. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
11. Brun-Buisson. Épidémiologie des états septiques graves. *Presse Med*. 2006; 35: 513-20.
12. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong C-R, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med*. 2015;41(9):1549-60.
13. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301-11.
14. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5(1):4-11.

15. Boyd JH, Forbes J, Nakada T, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med*. 2011;39(2):259-65.
16. Vallet B. Vascular reactivity and tissue oxygenation. *Intensive Care Med*. 1998;24(1):3-11.
17. Merouani M, Guignard B, Vincent F, Borron SW, Karoubi P, Fosse J-P, et al. Norepinephrine weaning in septic shock patients by closed loop control based on fuzzy logic. *Crit Care*. 2008;12(6):R155.
18. Kipnis E, Tavernier B, Vallet B. Sevrage de la noradrénaline dans le choc septique. *Réanimation*. 2010;19(2):146-53.
19. Dres M, Teboul J-L, Monnet X. Weaning the cardiac patient from mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2014;20(5):493-8.
20. Elliott P. Observational studies of salt and blood pressure. *Hypertension*. 1991;17(1 Suppl):I3-8.
21. Iwamoto T, Kita S. Hypertension, Na⁺/Ca²⁺ exchanger, and Na⁺, K⁺-ATPase. *Kidney Int*. 2006;69(12):2148-54.
22. Wang Z, Peng X, Li M, Jin F, Zhang B, Wang H, et al. Is human cytomegalovirus infection associated with essential hypertension? A meta-analysis of 11,878 participants. *J Med Virol*. 2015;
23. Vallet B, Chopin C, Curtis SE, Dupuis BA, Fourrier F, Mehdaoui H, et al. Prognostic value of the dobutamine test in patients with sepsis syndrome and normal lactate values: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med*. 1993;21(12):1868-75.
24. Wutrich Y, Barraud D, Conrad M, Cravoisy-Popovic A, Nace L, Bollaert P-E, et al. Early increase in arterial lactate concentration under epinephrine infusion is associated with a better prognosis during shock. *Shock Augusta Ga*. 2010;34(1):4-9.

ANNEXE



RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'objet de ce travail était d'authentifier l'existence, préciser les facteurs associés et établir le rôle pronostique du développement d'une hypertension artérielle après sevrage du support vasopresseur dans le choc septique.

Parmi 262 patients en choc septique dont l'âge médian était de 66 ans (56-76), le score SOFA de 10 (8-12) et la mortalité de 28,7% à J30 (n=58), 195 ont survécu au sevrage du support vasopresseur et faisaient l'objet de notre étude. 22% d'entre eux (n=43) avaient reçu un traitement antihypertenseur « précoce » dans les 24 heures ayant suivi ce sevrage. En analyse univariée, ces patients avaient moins fréquemment présenté une infection à bacille GRAM négatif (23,2%, n=10 vs 33,6%, n=51; $p<0,001$), plus souvent reçu un traitement par dobutamine (13,9%, n=6 vs 5,8%, n=9; $p=0,006$), corticothérapie (55,8%, n=24 vs 45,9%, n=70; $p=0,02$) ou requis une épuration extrarénale (25,6%, n=11 vs 15,3%, n=23; $p=0,06$). La nécessité d'introduction d'un traitement antihypertenseur était associée à une meilleure survie à J30 (94,5%, n=35/37 vs 82,5%, n=113/137; $p<0,001$). En analyse multivariée, les facteurs prédictifs de développement d'une hypertension artérielle précoce étaient un antécédent de cardiopathie ischémique (OR=4,25, IC 95% [1,74-10,35], $p=0,001$) et un support par ventilation mécanique invasive (OR=2,86, IC 95% [1,26-6,51], $p=0,01$). Cet événement était prédictif d'une meilleure survie à J30 (OR=0,03, IC 95% [0,001-0,73], $p=0,03$); un antécédent de cardiopathie rythmique semblait lui prédictif d'une mortalité accrue (OR=24, IC 95% [2,13-272,17], $p=0,01$).

Dans le choc septique, l'apparition précoce d'une hypertension artérielle au sevrage du support vasopresseur est un phénomène fréquent, prédictif de survie à J30, dont les déterminants physiopathologiques restent à préciser.

TITRE EN ANGLAIS

Associated factors to early high blood pressure after weaning vasopressors during septic shock.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2015

MOTS CLÉS: SEPTIC SHOCK, VASOPRESSORS WEANING, HIGH BLOOD PRESSURE

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
