



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-theses-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>

2011

N°

THESE pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Sébastien Brua

Le 18 octobre 2011

CATAPLEROSE DANS LES ETATS DE CHOC

Examineurs de la thèse :

Mr B. Levy	Professeur	Président
Mr C. Meistelman	Professeur	Juge
Mr F. Feillet	Professeur	Juge
Mr A. Kimmoun	Docteur	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseeurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
- « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
- □ DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jacques BORRELLY

Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-
Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre
DESCHAMPS

Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET -
Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Jacques LACOSTE - Henri
LAMBERT

Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE -
Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre
MATHIEU

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU –
Jacques POUREL Jean PREVOT

Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel
SCHMITT

Michel SCHWEITZER - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
Augusta TREHEUX Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel
VIDAILHET - Michel WAYOFF

Michel WEBER

=====

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 Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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 médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

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 CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

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

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

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

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

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – 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 Marie-Christine BENE

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 et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; 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

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick
ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – 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)

Professeur 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 – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE 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

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

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 Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

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

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

Professeur Michèle KESSLER – Professeur 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 Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Patrick BOISSEL – 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 Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

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 Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIERE – Docteur Frédérique CLAUDOT

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur Lina BOLOTINE

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

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
3^{ème} sous-section :
Docteur Olivier MOREL
5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA
Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

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

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Bruno LEVY

Professeur de Réanimation Médicale

Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en présidant cette thèse.

Vos connaissances théoriques et votre expérience de la pratique clinique m'ont toujours impressionné.

Vous m'avez formé à la passionnante discipline qu'est la réanimation.

Pour cela, veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Claude MEISTELMAN

Professeur d'Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale

Je vous remercie très vivement d'avoir accepté de juger mon travail.

Mon internat m'a permis d'apprécier vos grandes qualités professionnelles et pédagogiques.

J'ai l'honneur de pouvoir continuer à travailler à vos côtés.

Je souhaite vous apporter l'expression de ma profonde gratitude.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur François FEILLET

Professeur de Médecine Infantile

Vous avez accepté de juger mon travail et je suis sensible à cet honneur.

Au cours des derniers mois, j'ai pu apprécier votre grande aptitude au raisonnement et l'étendue de votre savoir.

Travailler avec vous a été un honneur et un plaisir. Que l'avenir puisse nous redonner une telle occasion.

Je ne saurais jamais assez vous exprimer ma reconnaissance et mon admiration.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Antoine KIMMOUN

Médecin Réanimateur

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en dirigeant ma thèse.

Votre esprit critique, la clarté de vos raisonnements et votre immense savoir ont été pour moi un soutien inestimable.

Sans vous, ce travail n'aurait jamais pu aboutir.

Je tiens à vous exprimer mon plus profond respect et mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur le Professeur Paul-Michel MERTES

A Monsieur le Professeur Hervé BOUAZIZ

A Monsieur le Professeur Gérard AUDIBERT

A Monsieur le Professeur Jean-Louis GUEANT

A toute l'équipe du service de Réanimation Médicale Braboïs pour leur aide précieuse dans la réalisation de ce travail (sans oublier le Docteur Laura Muller pour son soutien logistique et son incomparable gentillesse)

A toute l'équipe du bloc de l'Hôpital d'enfants à Braboïs et en particulier à : Dominique, Bernard, Noël, Laurent, Thierry et Agnès

A toute l'équipe du service de Réanimation Médicale Central (sans oublier CDLR et son chariot musical)

A toute l'équipe du service de Réanimation Picard.

A toute l'équipe du service de Réanimation Neurochirurgicale.

A toute l'équipe du bloc de l'Hôpital Saint André à Metz et en particulier :

Aux Docteurs Mariot, Perrin, Laurent et Lehair

A Michou, à Laurent et à Jacques

A la reine de la SSPI

A Armelle (je souhaite que tu sois heureuse toute ta vie).

A toute l'équipe du bloc et de la salle de naissance de la Maternité Sainte Croix à Metz et en particulier :

Aux Docteurs Brabis et Wilhem

A toutes les IADE et tous les IADE

Aux secrétaires de la consultation d'anesthésie.

A Bernard Herbeth pour son aide inestimable dans les analyses statistiques.

Aux Docteurs Marc Merten et Elise Jeannesson pour leur précieux travail dans l'analyse des prélèvements.

A toutes les techniciennes et techniciens du Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital de Braboïs.

A mes parents, Monique et Jean-Luc,

Pour votre amour inconditionnel, votre patience et votre soutien. Je vous dois tout. Je ne saurais vous dire combien je vous aime. Mon seul souhait est que vous soyez fier de moi.

A ma sœur Virginie,

Pour m'avoir supporté toutes ces années (ce ne devait pas être facile), pour ta présence dans les moments difficiles et pour tous tes bons conseils. Je suis fier d'être ton grand frère.

A ma grand mère Yvonne

A ma grand mère Elise

A mon grand père Pierre qui me manque beaucoup

A mon grand père Jean

A mon grand oncle Paul

A mon cousin Lionel et à Kiki

A mon parrain Christian et à Nicole

Et bien sur à Fax.

A Marie,

Tu m'as accordé ton amour et ton soutien. Rien n'aurait pu autant me toucher. Tu rends toutes les choses de la vie plus belles. Je t'aime de tout mon cœur.

A Claude,

Tu as été présent au cours des meilleurs et des pires moments. Il me faut te remercier pour cela. Je souhaite longue vie à notre amitié.

A Alice, Barbara, Thomas, Alexandre, Grégoire et Thomas.

A Sébastien M et Cristina

A Claire, Elsa, Gaittha, Pauline (la plus belle des co-internes) et Nicolas.

A Jean-François et Hélène

A Laetitia

A Gaëlle et à Arnaud.

SERMENT

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

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

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

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

<u>Liste des abréviations</u>	18
<u>Liste des tableaux</u>	19
<u>Liste des figures</u>	20
1. Introduction	21
2. Métabolisme énergétique de repos	22
3. Métabolisme énergétique au cours des états de choc	33
3.1. Choc cardiogénique	33
3.2. Choc septique	34
4. Place de la glutamine.	35
4.1. Métabolisme de la glutamine en phase de jeûne	35
4.2. Métabolisme de la glutamine au cours des états d'agression	38
5. Anaplérose et cataplérose	40
6. Hypothèse	45
7. Objectifs	45
8. Matériel et méthodes	46
8.1. Population d'étude	46
8.2. Données collectées	47
8.2.1. Groupes septique et cardiogénique	47
8.2.2. Groupe contrôle	50
8.3. Critères de jugement	50
8.4. Analyse statistique	50
9. Résultats	52
9.1. Analyse descriptive	52
9.2. Objectif principal	56
9.3. Objectif secondaire	64
10. Discussion	66
11. Conclusion	76
12. Bibliographie	77
13. Annexes	85

Liste des abréviations

AcétylCoA : acétylcoenzyme A
ADP : adénosine diphosphate
ALAT : alanine aminotransférase
ANT : adenine nucleotide translocator
ASAT : aspartate aminotransférase
ATP : adénosine triphosphate
CO₂: dioxyde de carbone
CPK: créatine phosphokinase
CRP: C-reactive protein
FAD/FADH₂: flavine adénine dinucléotide
GTP: guanosine triphosphate
HSP: heat shock protein
H₂O: eau
IGS II: indice de gravité simplifié
LDH: lactate deshydrogénase
LPS: lipopolysaccharide
NAD⁺/NADH: nicotinamide adénine dinucléotide
NO: monoxyde d'azote
O₂: dioxygène
PDH kinase: pyruvate déshydrogénase kinase
Pi: phosphate
PiCCO®: Pulse Contour Cardiac Output
SOFA: Sequential Organ Failure Assessment
TCA : temps de céphaline activé
TP : taux de prothrombine
UCP : uncoupling proteins

Liste des tableaux

Tableau I : Chronologie du recueil des données.....	49
Tableau II : Description de la population (terrain et antécédents).....	53
Tableau III : Description de la population (thérapeutiques, gravité, mortalité, étiologies).....	54
Tableau IV : Insuline et paramètres hémodynamiques.....	55
Tableau V : Concentrations des acides organiques urinaires.....	57
Tableau VI : Concentrations des acides aminés plasmatiques.....	59
Tableau VII : Concentrations des acides aminés urinaires.....	60
Tableau VIII : Bilan énergétique, carnitine totale et libre, acylcarnitine.....	61
Tableau IX et X: Variations significatives des acides aminés plasmatiques et urinaires.....	62
Tableau XI : Insulinémie, dose d'insuline et peptide C	64
Tableau XII : Relation entre les concentrations urinaires des métabolites intermédiaires du cycle de Krebs et la mortalité à J8.....	65

Liste des figures

Figure 1: Catabolisme des aliments.....	23
Figure 2: Le cycle de Krebs	25
Figure 3: La chaîne respiratoire.....	26
Figure 4: L'ATP synthase.....	29
Figure 5 : La glycolyse.....	31
Figure 6 : Cycle de Cori ou cycle glucose-lactate.....	32
Figure 6 : Cycle de Felig ou cycle alanine-glucose.....	36
Figure 8 : Métabolisme intestinal de la glutamine	38
Figure 8 : Quantités relatives des intermédiaires du cycle de Krebs	41
Figure 9 : Principales réactions anaplérotiques du cycle de Krebs.....	43
Figure 10: Représentation schématique de la quantité de métabolites dans le groupe témoin	71
Figure 11: Représentation schématique de la quantité de métabolites dans le groupe cardiogénique.....	72
Figure 12: Représentation schématique de la quantité de métabolites dans le groupe septique	73

1. Introduction

Le sepsis est la dixième cause de mortalité de l'adulte jeune en France (source : CépiDc, Inserm, années 2006-2008). Dans l'étude SOAP ¹ présentée comme un instantané du sepsis sévère et du choc septique dans les réanimations européennes, le taux de mortalité du sepsis sévère était de 32% et celui du choc septique de 54%. L'étude française Episepsis ² trouvait également en 2004 une mortalité de 35% à 10 jours pour le sepsis sévère. Ces chiffres n'ont que peu baissé durant les 20 dernières années malgré une intense activité de recherche dans le domaine. 506 études interventionnelles sur le sepsis sont en ce moment menées dans le monde (source : ClinicalTrials.gov 2011). La faible diminution de mortalité observée ne s'explique pas par des thérapeutiques nouvelles mais est plutôt liée à une optimisation des pratiques. Néanmoins certaines thérapeutiques semblent prometteuses pour améliorer le pronostic des patients septiques. L'une d'entre elles consiste à corriger la déplétion de certains nutriments observée au cours des états cataboliques au nombre duquel le sepsis. Ces nutriments, outre leur valeur nutritive basale, ont le pouvoir de restaurer un métabolisme optimal et d'optimiser la réponse immunitaire afin d'améliorer les défenses de l'hôte et de faciliter la guérison. Ceci est à la base du concept d'immunonutrition. On compte, parmi ces nutriments, l'acide aminé non essentiel le plus abondant de l'organisme : la glutamine. Le rôle bénéfique d'un apport en glutamine est étayé par de nombreuses preuves cliniques ⁴⁻¹³ mais tous les auteurs ne reconnaissent pas ces preuves en raison ,entre autres, de notre connaissance incomplète des mécanismes impliqués dans le sepsis ¹⁴.

L'objectif de ce travail est donc de caractériser un de ces mécanismes en mettant en évidence un état cataplérotique, défini par une consommation excessive des intermédiaires du cycle de Krebs, au cours de l'état de choc septique chez l'homme. Cette cataplérose pourrait participer au développement du déficit en glutamine et des défaillances d'organe constatées et rendrait compte, par sa correction, de certains effets positifs de l'apport en glutamine.

2. Métabolisme énergétique de repos

Etymologiquement, le terme métabolisme provient du grec « métabole » et signifie changement ou transformation. Energie vient du grec « énergeia » et signifie force en action. Ensemble, ces deux termes introduisent la notion de transformation d'une force. Ainsi, contrairement à une idée reçue, l'homme ne produit pas d'énergie. Il transforme celle contenue dans l'alimentation en une forme d'énergie utilisable. Au niveau cellulaire cette force est représentée par un potentiel qui peut exister, entre autres, sous deux formes: le potentiel d'oxydoréduction ou potentiel redox et le potentiel phosphate.

Le potentiel redox est la forme d'énergie contenue dans les aliments. Elle est transformée et récupérée sous forme de potentiel phosphate ou d'ATP (adénosine triphosphate) seul utilisable par la cellule. La récupération de l'énergie redox des aliments, contenue dans les atomes d'hydrogène, est réalisée par une série de réactions cataboliques. Cette dégradation enzymatique est également nommée catabolisme.

Le catabolisme des aliments comprend trois étapes :

- 1) digestion
- 2) synthèse d'acétyl-CoA (acétylcoenzyme A)
- 3) oxydation complète de l'acétyl-CoA en eau (H_2O) et dioxyde de carbone (CO_2) (figure 1).

Au cours de ces étapes, les glucides, lipides et protéines sont découpés en molécules plus petites libérant des atomes d'hydrogène, pris en charge par le NAD^+ (nicotinamide adénine dinucléotide) et le FAD (flavine adénine dinucléotide) qui deviennent des équivalents réduits NADH et $FADH_2$ (porteurs d'énergie).

Les étapes 1 et 2 ne sont associées qu'à une production limitée d'ATP et de NADH.

L'étape 3 est en fait divisée en deux :

- a) le cycle de Krebs avec production d'une grande quantité de NADH
- b) l'oxydation phosphorylante avec synthèse d'une grande quantité d'ATP à partir du NADH.

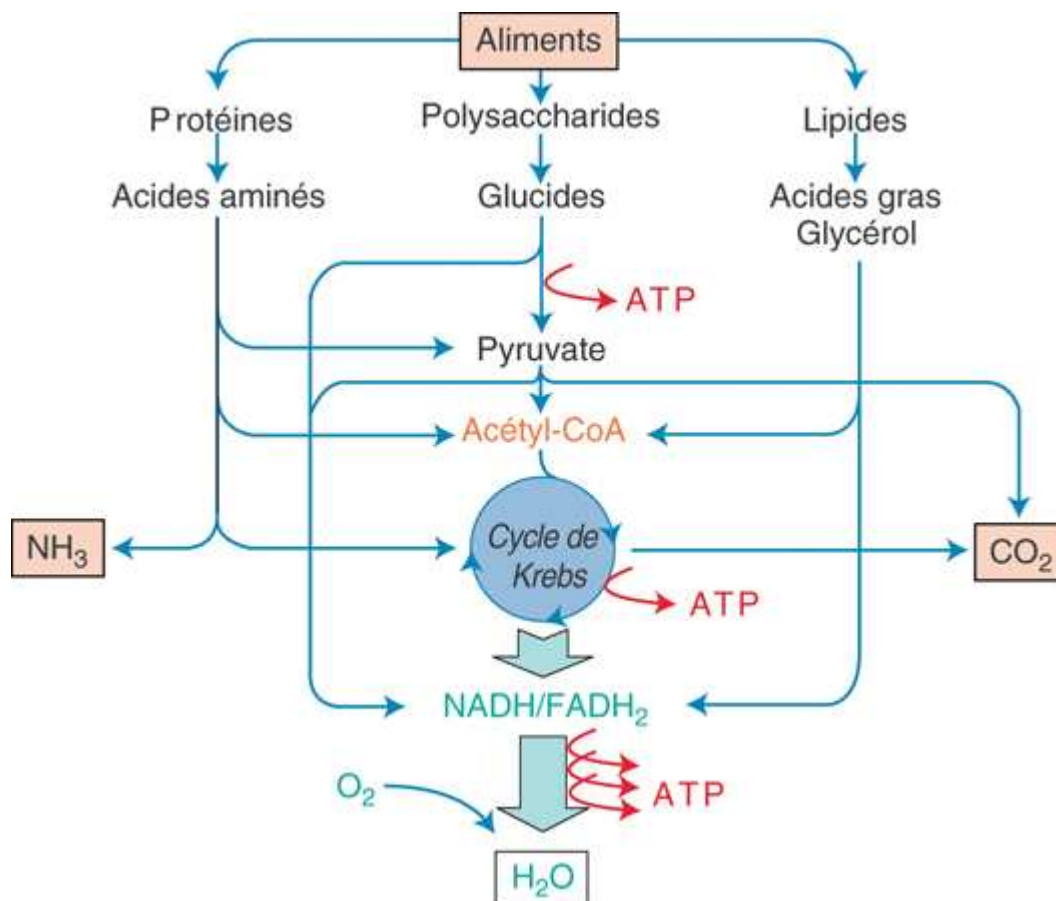


Figure 1: Catabolisme des aliments. D'après É. Fontaine, F. Péronnet, X. Leverve. Métabolisme énergétique. EMC (Elsevier Masson SAS), Endocrinologie-Nutrition, 10-360-E-10, 2008. Abréviations : acétylCoA = acétyl coenzyme A, ATP = adénosine triphosphate, FADH₂ = flavine adénine dinucléotide, NADH = nicotinamide adénine dinucléotide, NH₃ = ammoniac.

Le cycle de Krebs ou cycle de l'acide citrique entre environ pour les deux tiers dans l'oxydation totale des composés carbonés dans la plupart des cellules, et ses principaux produits finaux sont le CO_2 et des électrons à haute énergie, qui passent dans la chaîne respiratoire via le NADH et le FADH_2 . Le CO_2 est libéré comme déchet, alors que les électrons à haute énergie se déplacent le long de la chaîne respiratoire, en se combinant éventuellement à une molécule d'oxygène (O_2) pour produire du H_2O . Le cycle de Krebs commence lorsque l'acétyl-CoA formé à partir des acides gras ou du pyruvate réagit avec l'oxaloacétate, composé à quatre carbones, pour produire l'acide citrique à six carbones, qui donne son nom au cycle. Ensuite, après une séquence de sept réactions catalysées par des enzymes, deux atomes de carbone sont retirés sous forme de CO_2 et l'oxaloacétate est régénéré. Chaque cycle produit deux molécules de CO_2 à partir de deux atomes de carbone qui sont entrés dans les cycles précédents. Le résultat net est donné sur la figure 2. Le cycle produit également une molécule d'ATP (via le guanosine triphosphate (GTP)) par transfert direct d'un intermédiaire glucide-phosphate au GTP (figure 2). La contribution la plus importante du cycle de Krebs au métabolisme est l'extraction des électrons à haute énergie au cours de l'oxydation de deux atomes de carbone de l'acétyle en CO_2 . Ces électrons, qui sont maintenus de façon transitoire par NADH et FADH_2 , sont rapidement transférés à la chaîne respiratoire dans la membrane mitochondriale interne. Le FADH_2 , qui représente une partie du complexe succinate déshydrogénase, transmet directement ses électrons à la chaîne respiratoire. Le NADH, au contraire, forme un pool soluble d'équivalents réducteurs dans la matrice mitochondriale et transmet ses électrons après une collision aléatoire avec une déshydrogénase liée à la membrane.

L' O_2 est utilisé au niveau de la membrane interne de la mitochondrie où se situent cinq complexes enzymatiques qui forment la chaîne respiratoire (figure 3).

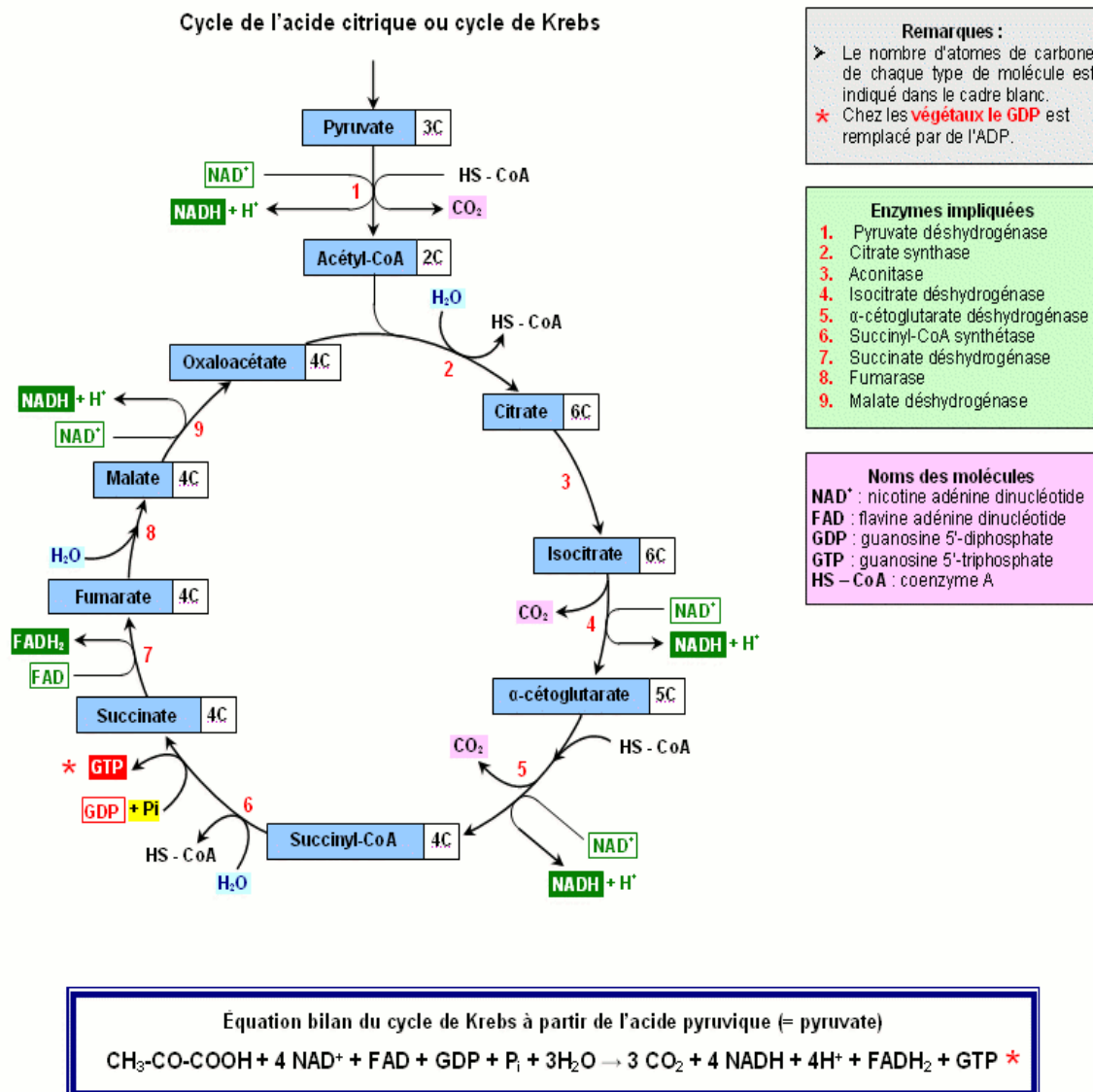


Figure 2: Le cycle de Krebs. D'après ¹⁵.

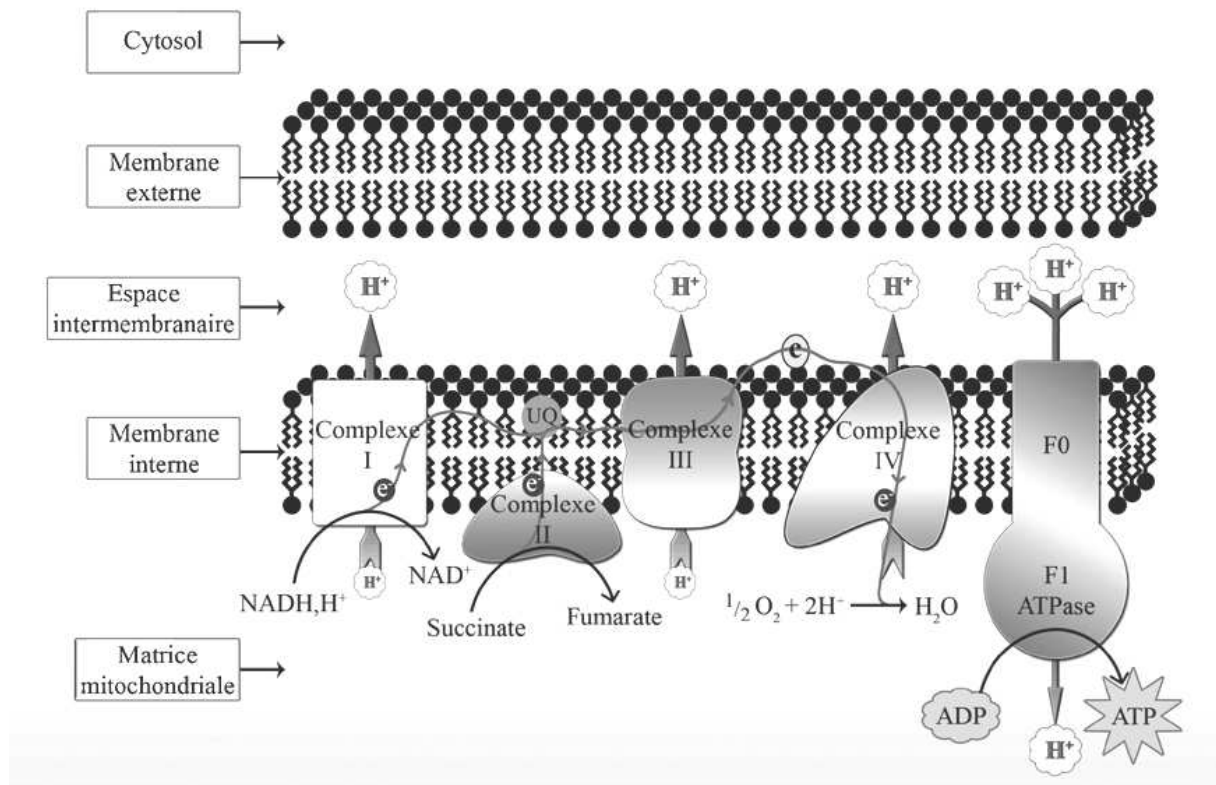


Figure 3: La chaîne respiratoire est composée de cinq complexes (I: NADH-ubiquinone (UQ) réductase, II : succinate-UQ réductase, III : UQH₂-cytochrome c réductase, IV : cytochrome oxydase, V : ATP synthase) et de deux groupements redox mobiles (UQ et cytochrome c). L'ATP synthase est formée de deux sous-unités, le canal F₀ et la tête F₁. L'énergie contenue dans les coenzymes réduits, NADH, H⁺ et FADH₂, est utilisée pour pomper des protons depuis la matrice vers l'espace intermembranaire mitochondrial. Ce transport actif de protons génère un gradient électrochimique. Ce gradient est utilisé pour réaliser un couplage osmochimique : le transport des protons à travers l'ATP synthase fournit l'énergie nécessaire à la phosphorylation de l'ADP en ATP. D'après ¹⁶.

Selon la théorie de Mitchell, la chaîne respiratoire est constituée d'une suite de réactions d'oxydoréduction associant l'oxydation du NADH et du FADH_2 à la réduction de l'oxygène et formation d'eau ¹⁷. Elle est composée de quatre complexes hétéropolymériques localisés dans la membrane interne mitochondriale. Le complexe I (NADH ubiquinone oxydoréductase) est le plus gros des complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire avec une masse d'environ 980 000 daltons et 45 ou 46 sous-unités polypeptidiques différentes. Il accepte les électrons du NADH et les transmet, par l'intermédiaire d'une flavine et de sept ou huit centres fer–soufre, à l'ubiquinone UQ qui transfère secondairement ses électrons au complexe III. Ce complexe expulse des protons de la matrice vers l'espace intermembranaire. Le complexe II (succinate ubiquinone oxydoréductase) a une masse d'environ 200 000 daltons. Il est commun au cycle de Krebs et à la chaîne respiratoire. En effet, ce complexe réalise l'oxydation du succinate en fumarate pour réduire le FAD en FADH_2 , puis il prend en charge deux électrons du FADH_2 et les transmet au pool quinonique situé dans la membrane interne mitochondriale mais ce transport n'est pas couplé à un transfert de protons vers l'espace intermembranaire. Il est composé de quatre sous-unités et contient un FAD et quelques centres fer–soufre.

La forme active du complexe III (ubiquinone cytochrome c oxydoréductase) est un dimère. Chaque monomère est composé de 11 sous-unités polypeptidiques et a une masse de 240 000 daltons. Il comprend un cytochrome b, un cytochrome c1, et une protéine fer-soufre. Il transporte les électrons de l'ubiquinone au cytochrome c.

Enfin le complexe IV (cytochrome c oxydase) a une masse de 204 000 daltons et contient 13 sous-unités polypeptidiques. Les sous-unités I, II et III sont codées par le génome mitochondrial et forment le site actif du complexe (cytochrome $\text{a}_3\text{--CuB}$). Ce complexe transporte les électrons du cytochrome c vers l' O_2 et participe, comme les complexes I et III, à l'expulsion de protons vers l'espace intermembranaire.

Chaque complexe de la chaîne respiratoire a une plus grande affinité pour les électrons que son prédécesseur. La chaîne respiratoire catalyse ainsi des réactions d'oxydoréduction successives entre des couples de potentiel redox croissant. Les électrons passent ainsi en cascade d'un complexe à l'autre grâce à des transporteurs. Ils sont finalement transférés à l'oxygène, qui a l'affinité la plus grande pour les électrons.

Le transfert des électrons est couplé à des modifications allostériques des protéines des complexes I, III et IV associées à l'expulsion de protons de la matrice

mitochondriale vers l'espace intermembranaire. Ce mouvement de protons a deux conséquences majeures :

- il crée un gradient de pH (ΔpH) à travers la membrane mitochondriale interne avec une concentration matricielle de protons plus faible que celle de l'espace intermembranaire
- il engendre un potentiel de membrane ($\Delta\Psi$) de -180 mV environ à travers la membrane mitochondriale interne.

La résultante de ces deux forces constitue un gradient électrochimique de protons ($\Delta\mu\text{H}^+$) qui tend à faire entrer les protons dans la matrice mitochondriale. L'énergie emmagasinée dans le gradient électrochimique de protons est utilisée pour assurer la phosphorylation de l'ADP en ATP ¹⁷. L'ATP-synthase produit l'ATP à partir de l'ADP et de P_i dans la matrice mitochondriale, suivant une réaction couplée à l'entrée des protons. En effet, le complexe V ou ATP-synthase ou ($\text{F}_1\text{--F}_0$) ATPase peut se définir comme un moteur moléculaire responsable de la synthèse d'ATP mitochondriale. Le complexe V est un complexe multimérique possédant une masse apparente de 600 000 daltons. Il est composé d'un secteur catalytique (matriciel), la sous-unité F_1 , d'un secteur membranaire le canal F_0 et deux bras connecteurs. Le secteur catalytique (F_1), lorsqu'il est détaché du reste de la structure, est capable d'hydrolyser l'ATP. Le secteur membranaire (F_0) est composé essentiellement de sous-unités hydrophobes qui forment une voie de passage aux protons ¹⁸. Ce complexe permet de synthétiser l'ATP en utilisant le $\Delta\mu\text{H}^+$ généré par la chaîne respiratoire (figure 4).

Il est également admis que la respiration mitochondriale n'est pas entièrement couplée à la synthèse d'ATP. Une partie des protons peut en effet être transportée de l'espace intermembranaire vers la matrice par des protéines découplantes (uncoupling proteins, UCP), sans synthèse d'ATP mais avec production de chaleur ou être utilisé par des transports mitochondriaux (notamment pour le transport de l'ADP et de l'ATP par l'adénine nucleotide translocator ou ANT et pour le transport du P_i). On parle ainsi de respiration non couplée à la phosphorylation, elle ne correspond pas à une synthèse d'ATP.

La production d'ATP est mitochondriale (cycle de Krebs et oxydation phosphorylante) ou extramitochondriale anaérobie alactique ou lactique.

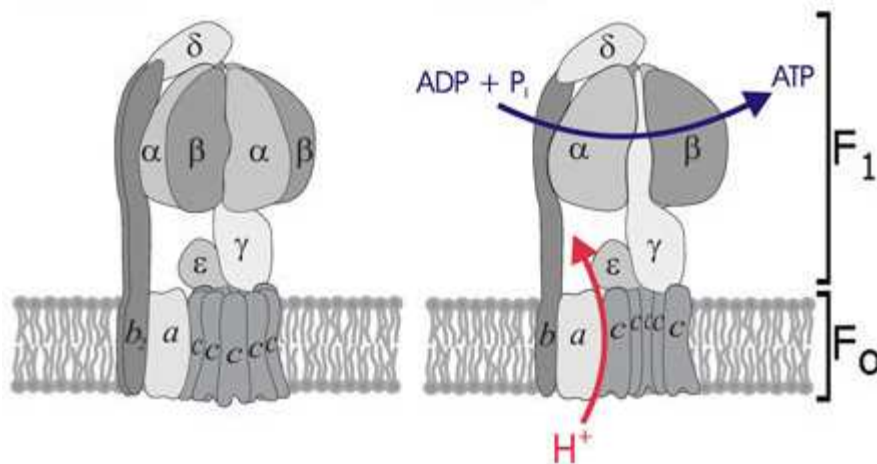


Figure 4: ATP synthase. L'ATP-synthase est constituée de deux parties principales: l'une polaire et enchâssée dans la membrane apolaire, notée F_0 , l'autre globulaire et au contact de la matrice mitochondriale ou du stroma, notée F_1 . F_0 est mobile dans le plan de la membrane, et peut tourner autour d'un axe constitué par certaines des sous-unités de F_1 , d'où sa qualification de « rotor ». F_0 comprend un nombre variable de sous-unités membranaires c (entre 10 et 15) portant des acides aminés aspartate (Asp) ayant la particularité d'être chargés négativement, ainsi que les sous-unités γ et ϵ . Le fait que les sous-unités c soient chargées ainsi est défavorable à la rotation de F_0 . Par opposition, F_1 est qualifiée de « stator », et comprend 3 sous-unités β catalytiques responsables de la synthèse d'ATP, 3 sous-unités α structurales, ainsi que les sous-unités ϵ , γ et δ . D'après ¹⁹.

Abréviations : ADP = adénosine diphosphate, ATP = adénosine triphosphate, H^+ = ion hydrogène, P_i = ion phosphate.

La part extramitochondriale ne représente que 5% du total d'ATP produit mais semble jouer un rôle qualitatif important en raison de phénomènes de compartimentation et de retard à la diffusion de certaines activités enzymatiques.

Le métabolisme énergétique anaérobie alactique met en jeu l'adénylate kinase et la phosphocréatine via la créatine kinase. L'intérêt respectif de ces deux voies métaboliques est de diminuer la concentration d'ADP afin de maintenir le potentiel phosphate et de canaliser la diffusion de l'énergie à l'intérieur de la cellule.

Le métabolisme énergétique anaérobie lactique correspond à la glycolyse. Elle aboutit au terme de 10 étapes intracytosoliques à la production de 2 pyruvates, 2 ATP et 2 NADH à partir d'une molécule de glucose (figure 5). Elle est donc la seule source d'énergie pour les cellules dépourvues de mitochondries comme les hématies. En conditions physiologiques la glycolyse apporte un complément d'ATP utilisé lors d'efforts intenses mais il semble également que l'ATP issu de cette voie puisse remplir une fonction tout autre que l'ATP mitochondrial comme l'attestent certains travaux expérimentaux menés sur le myocarde animal où il existe un couplage direct entre ATP glycolytique et les flux ioniques au travers du sarcolemme ²⁰.

Le pyruvate produit entre dans le cycle de Krebs sous la forme d'acétylCoA ou est converti en lactate par la lactate déshydrogénase. En condition aérobie, il n'y a pas d'accumulation de lactate et les atomes d'hydrogène du NADH sont transférés à la chaîne respiratoire. Le lactate est soit éliminé par les reins ou la sueur, soit recyclé en glucose grâce à la gluconéogenèse hépatique permise par la production d'ATP aérobie résultant de l'oxydation des lipides. Le cycle lactate-glucose appelé cycle de Cori est un état stationnaire : les substrats et les produits sont consommés et régénérés en permanence, de telle sorte que les concentrations des intermédiaires sont constantes (figure 6). En condition anaérobie (ischémie, hypoxie) le pyruvate est l'accepteur final d'hydrogène en se réduisant en lactate (qui s'accumule), réaction permettant la régénération de NAD^+ nécessaire à la poursuite de la glycolyse.

La glycolyse permet de produire de l'ATP en absence de dioxygène

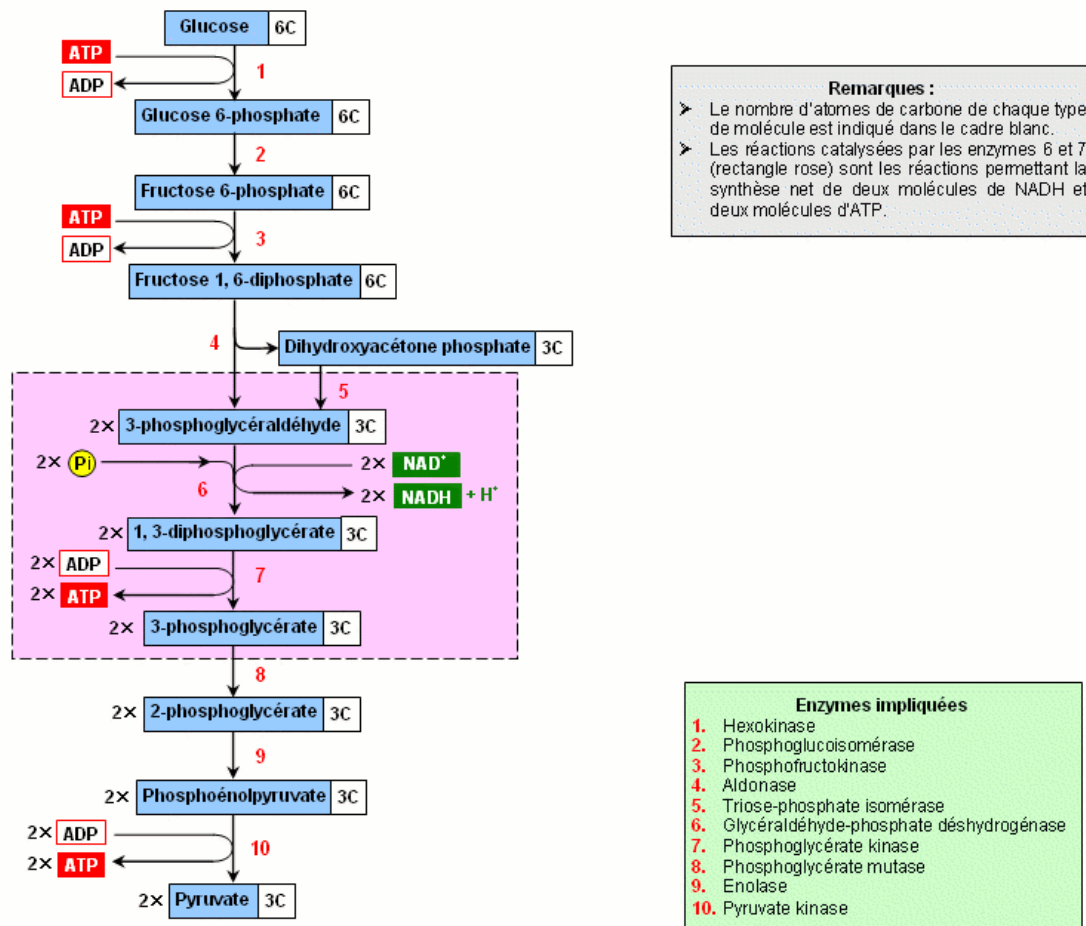


Figure 5 : La glycolyse. D'après ¹⁵.

Abréviations : ADP = adénosine diphosphate, ATP = adénosine triphosphate, H⁺ = ion hydrogène, NAD⁺/NADH = nicotinamide adénine dinucléotide, P_i = ion phosphate.

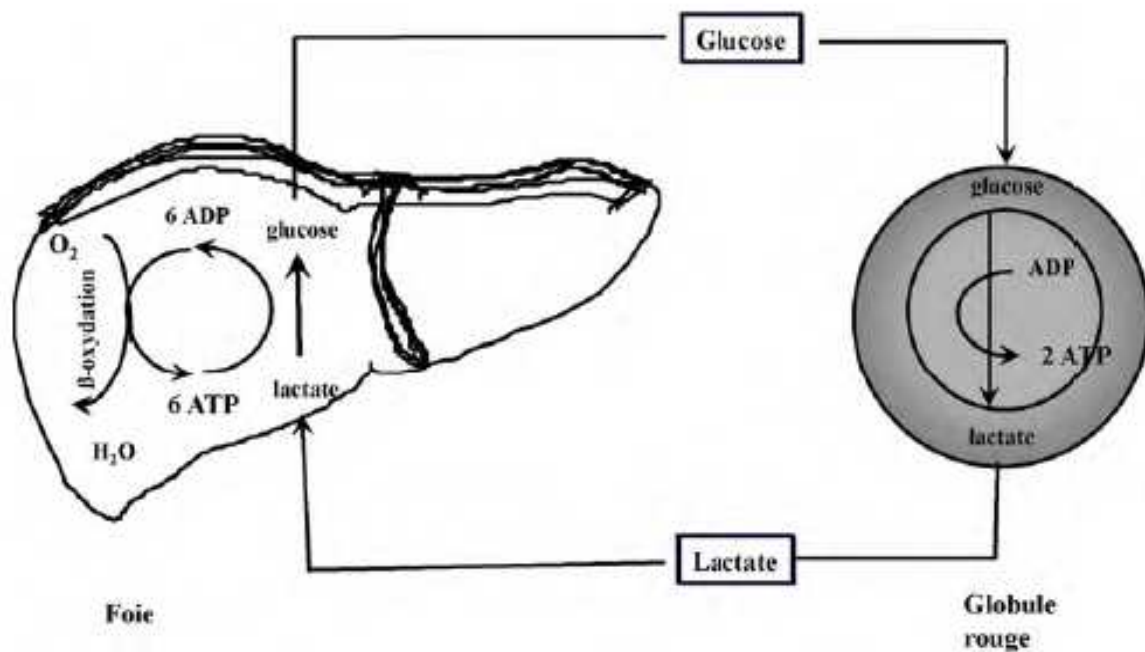


Figure 6 : Cycle de Cori ou glucose-lactate. La production d'ATP dans le globule rouge passe obligatoirement par la production anaérobie glycolytique de lactate. Celui-ci est recapté par le foie, puis consommé et remétabolisé en glucose (néoglucogenèse) par le foie en présence d'oxygène. Le rendement énergétique est faible, mais indispensable, l'apport d'ATP au niveau hépatique provenant de la β -oxydation des acides gras libres en aérobie. D'après ²¹.
 Abréviations : ADP = adénosine diphosphate, ATP = adénosine triphosphate.

3. Métabolisme énergétique au cours des états de choc

3.1. Choc cardiogénique

Les états de choc sont des situations pathologiques où la proportion entre production glycolytique et mitochondriale d'ATP est altérée. Dans le cas du choc cardiogénique qui est un modèle hypoxique, il existe un déficit de phosphorylation oxydative. Les conséquences directes sont une accumulation d'équivalents réduits et une diminution du potentiel phosphate. La synthèse d'ATP est assurée par la glycolyse et la voie de la créatine kinase. La glycolyse est favorisée par stimulation de la phosphofructokinase qui est sensible à une baisse du rapport ATP/ADP et par une diminution de l'utilisation du pyruvate par inhibition de la pyruvate carboxylase et de la pyruvate déshydrogénase (via l'augmentation du rapport NADH/NAD⁺). La glycolyse est dite accélérée. Il n'y a plus de formation d'acétylCoA et le pyruvate s'accumule. La seule possibilité pour la cellule de régénérer du NAD⁺ et donc d'autoriser la synthèse d'ATP par la glycolyse est de métaboliser le pyruvate en lactate par la lactate déshydrogénase. Il ne s'agit pas d'une régulation du métabolisme énergétique au sens propre, car la quantité d'ATP formé est toujours la même, exactement suffisante pour couvrir les besoins de la cellule. Il s'agit plutôt d'une économie de moyens (consommation de glucose, activité des enzymes de la glycolyse cytoplasmique). Le lactate ainsi formé est un acide fort responsable de l'apparition d'une acidose métabolique. Le cycle de Krebs qui n'est plus approvisionné en pyruvate « tourne » au ralenti. Qu'arrive-t-il aux métabolites intermédiaires du cycle dans cette situation d'hypoxie ? Les résultats des travaux expérimentaux menés dans ce domaine ne sont pas concordants. Ils ont tous montré une augmentation d'un intermédiaire qui était différent dans chaque étude ²²⁻²⁴. Les hypothèses avancées pour expliquer ces augmentations sont soit des blocages enzymatiques par des équivalents réduits ou des dérivés réactifs de l'oxygène, soit des réactions anaplérotiques (cf infra) à partir d'acides aminés (dont la participation à la fourniture d'énergie ne semble cependant pas majeure) ²⁵. L'extrapolation de ces résultats chez l'homme est difficile en raison des conditions expérimentales : modèle animal (rat, lapin, cochon), cœur isolé,

ischémie courte et reperfusion. D'autre part, en condition non hypoxique chez l'homme en acidose métabolique, Forni *et al.* ont suggéré que l'accumulation de ces métabolites résulte de l'activation de voies métaboliques anaplérotiques reflétant un catabolisme protéique accéléré ²⁶.

3.2. Choc septique

La réponse de l'organisme à l'agression septique est dynamique avec des phases précoce et tardive distinctes sur le plan énergétique. La phase précoce ou pro inflammatoire est caractérisée par une activité métabolique intense, un catabolisme excessif et une consommation d'ATP. La phase tardive ou anti inflammatoire est caractérisée par un ralentissement du métabolisme. Nous nous sommes focalisés sur la phase précoce du choc septique.

Les mécanismes décrits ci-dessus pour le choc cardiogénique sont également valables pour le choc septique en raison des anomalies de la macro et microcirculation observées dans ce type de choc. Néanmoins l'hypoxie observée dans cet état de choc ne suffit pas à expliquer l'hyperlactatémie ²⁷. L'hypoxie est en rapport avec la défaillance macro et micro circulatoire. Dans le sepsis, il s'y ajoute une dysfonction mitochondriale à l'origine d'une incapacité pour la cellule à utiliser l'oxygène, phénomène appelé dysoxie. La dysfonction mitochondriale est secondaire à une inhibition directe des complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire par le monoxyde d'azote (NO) et le peroxy-nitrite (ONOO⁻), à des dommages directs par élévation des dérivés réactifs de l'oxygène, à la répression de gènes codant pour des protéines mitochondriales et à une limitation de l'entrée des substrats dans la matrice. Dans cette dernière situation, le pyruvate n'est pas transformé en acétylCoA en raison de l'inhibition de la pyruvate déshydrogénase par la pyruvate déshydrogénase kinase (PDH kinase), elle-même activée par le sepsis ²⁸. Au niveau du cycle de Krebs, Hotchkiss *et al.* ²⁹ n'ont pas retrouvé de modifications quantitatives des métabolites intermédiaires du cycle. Mason *et al.* ont mis en évidence une baisse de l'activité des enzymes du cycle secondaire au sepsis conduisant à une baisse du rendement de l'oxydation phosphorylante ³⁰. Ces 2 travaux utilisaient des modèles animaux de

mitochondries cardiaques avec induction de sepsis par ligature caecale ou injection d'endotoxines. Les résultats de ces travaux n'ont pas été confirmés chez l'homme.

Hypoxie et dysoxie sont responsables d'une diminution de la production intracellulaire d'ATP. Cette diminution n'est pas à l'origine d'une mort cellulaire comme l'attestent les études menées en post-mortem ^{31,32}. De là est née l'idée que les dysfonctions d'organes observées dans le sepsis seraient plus liées à un problème fonctionnel que structurel et qu'elles seraient donc potentiellement réversibles. La dysfonction serait ainsi la conséquence de la création d'une nouvelle balance énergétique au niveau cellulaire. L'ATP généré serait uniquement utilisé pour des processus essentiels à la survie de la cellule aux dépens de sa fonction spécifique. La balance nette d'ATP resterait positive par réduction de sa dépense en dépit d'une production diminuée. Vu de cette manière ce processus pourrait ressembler à l'hibernation où la réaction cellulaire est adaptative et protectrice vis-à-vis de l'agression septique et ce, le temps de restaurer la fonction mitochondriale ³³.

4. Place de la glutamine.

4.1. Métabolisme de la glutamine en phase de jeûne

La glutamine est un acide aminé non essentiel en conditions basales mais qui le devient au cours des états d'agression ou de stress sévère ¹¹. On parle d'acide aminé conditionnement essentiel. Chez l'homme sain à jeun l'intestin est quasiment vide de nutriments, la principale source d'acides aminés circulants est alors le muscle squelettique, qui déverse dans le flux sanguin de grandes quantités d'acides aminés, à destination d'autres organes qui les captent. La glutamine et l'alanine représentent plus de 60% du total des acides aminés libérés. La libération d'une telle quantité d'alanine et de glutamine ne peut provenir que d'une synthèse de novo, en grande partie dans le tissu musculaire. D'autres acides aminés tels que la leucine, l'isoleucine et la valine fournissent près du tiers de l'azote nécessaire à cette synthèse. Après leur libération, l'alanine et la glutamine sont captées dans le territoire splanchnique. L'alanine gagne le foie où, après transamination en pyruvate, elle rejoint la gluconéogenèse (cycle de Felig) (figure 6).

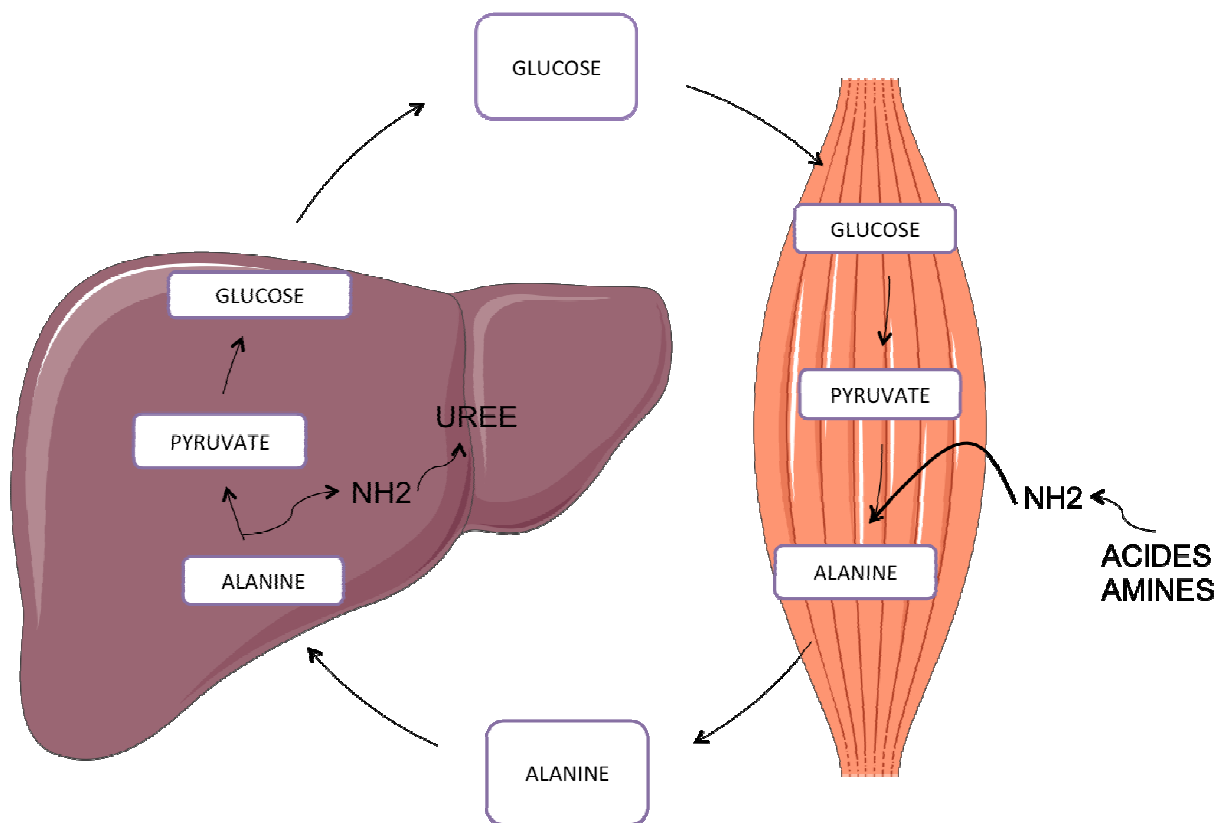


Figure 6 : Cycle de Felig ou cycle alanine-glucose.

La glutamine a plusieurs cibles :

- Au niveau du rein, elle fournit 80% de l'azote utilisé pour l'ammoniogenèse,
- Au niveau du foie, elle est donneuse d'azote pour l'uréogenèse,
- Enfin au niveau de l'intestin qui semble être son principal tissu cible elle sert :
 - de carburant en entrant dans le cycle de Krebs au niveau de l' α -cétoglutarate,
 - de donneur d'azote pour la synthèse des bases puriques et pyrimidiques,
 - de précurseur du glutamate utilisé pour la synthèse du glutathion,
 - de précurseur de citrulline et d'arginine qui est le seul précurseur de NO de l'organisme,
 - de donneur de carbone pour la gluconéogenèse via sa conversion en alanine (figure 7).

Le métabolisme de la glutamine en phase nourrie est radicalement modifié par rapport à ce qui a été décrit précédemment. Cependant ce domaine sort de notre cadre d'étude et ne sera donc pas décrit dans ce travail.

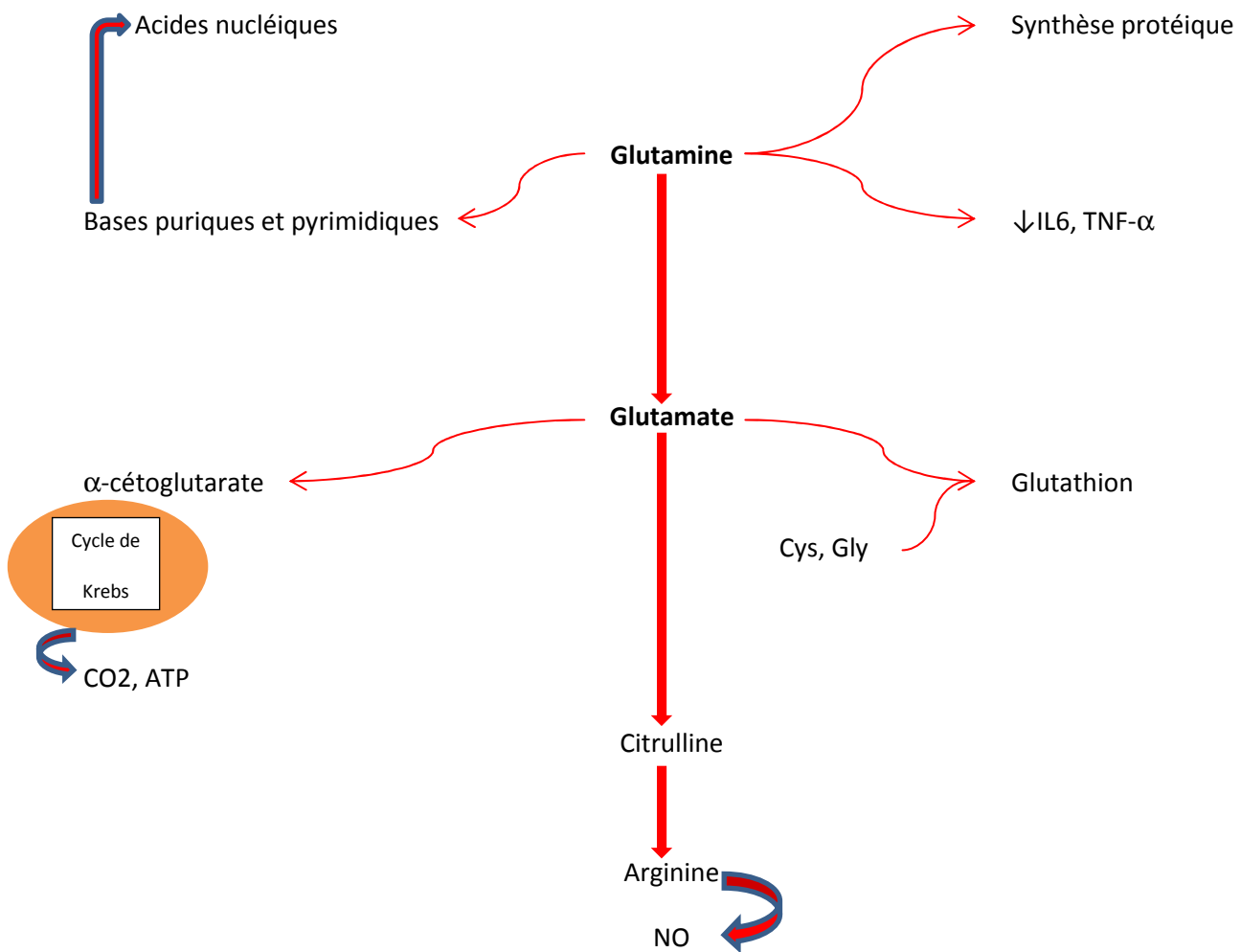


Figure 8 : Métabolisme intestinal de la glutamine.

Abréviations : ATP = adénosine triphosphate, CO₂ = dioxyde de carbone, cys = cystéine, gly = glycine, IL6 = interleukine 6, NO = monoxyde d'azote, TNF-α = tumor necrosis factor α.

4.2. Métabolisme de la glutamine au cours des états d'agression

Dès le début des années 80, on savait que le métabolisme de la glutamine est largement affecté par le sepsis ³⁴. Dans les modèles expérimentaux de rats septiques il apparaît que les endotoxines initient des changements importants des flux inter organes de glutamine mais que cette réponse est surtout médiée par les cytokines et les hormones de contre régulation plutôt que par le LPS lui-même. Au niveau musculaire il y a une déplétion de glutamine en relation avec un relargage dans le flux sanguin supérieur à sa synthèse ³⁵. Les glucocorticoïdes semblent être les principaux régulateurs de l'expression de la glutamine synthétase musculaire au cours du

sepsis ³⁶. Au niveau pulmonaire la situation est comparable à celle du muscle. Le poumon est aussi équipé de glutamine synthétase nécessaire à la synthèse de novo de glutamine. Le relargage pulmonaire de glutamine aide à maintenir le pool de glutamine circulante ³⁷. Le rôle des glucocorticoïdes dans la régulation de l'expression de la glutamine synthétase semble être comparable à celui du muscle ³⁸. Muscle et poumon travaillent ainsi conjointement pour mettre à disposition des autres tissus une quantité suffisante de glutamine. Au niveau intestinal le LPS diminue le transfert de glutamine au travers de la bordure en brosse ³⁹. Les cellules intestinales elles-mêmes réduisent leur consommation de glutamine ⁴⁰ à l'inverse des cellules immunitaires du tractus digestif qui l'augmentent ⁴¹. Au niveau rénal le sepsis s'accompagne d'une diminution d'activité de 50% de la glutamine synthétase et d'une chute de l'excrétion urinaire d'ammonium. Ces changements sont importants à considérer car l'insuffisance rénale aiguë souvent associée au sepsis pourrait altérer la régulation de l'homéostasie acido-basique en modifiant le métabolisme rénal de la glutamine. Au niveau hépatique la consommation de glutamine est multipliée par un facteur 10 et est secondaire à une augmentation du débit sanguin et une augmentation de l'activité Na^+ dépendant du transport de la glutamine (système N) ^{35,42}. Il semble également que les glucocorticoïdes jouent un rôle important dans la régulation de l'activité du système N ⁴³.

Dans ces conditions la disponibilité de la glutamine devient limitante pour le fonctionnement cellulaire à tel point que le déficit en glutamine est corrélé au risque de complications infectieuses et à la mortalité des patients ^{8,11,44}. Cette relation glutamine-morbimortalité est forte, si bien que la supplémentation en glutamine est actuellement recommandée en grade A (preuve scientifique établie) à la dose de 0.2 à 0.4 g/kg/j quand la nutrition parentérale est indiquée chez le patient de réanimation ⁴⁵. Les rôles par lesquels la glutamine améliore le pronostic des patients sont multiples : source énergétique essentielle pour les entérocytes et le système immunitaire, synthèse d'acides nucléiques, maintien d'un statut anti oxydant, expression des heat shock protein (HSP), rôle dans le métabolisme glucidique et l'insulinorésistance, signal moléculaire, réduction des infections, maintien du ratio ATP/ADP et réduction de l'accumulation du lactate. L'observation d'effets bénéfiques en rapport avec l'administration de certains nutriments (glutamine mais aussi arginine, taurine, acides gras oméga 3, nucléotides, éléments traces) a donné naissance au concept

d'immunonutrition. En plus de leur valeur nutritionnelle basale ces composés contribuent à restaurer des réponses métaboliques et immunes optimales pour renforcer les défenses de l'organisme et faciliter la guérison.

5. Anaplérose et cataplérose.

L'oxydation des groupements acétyl au niveau du cycle de Krebs implique huit réactions qui permettent de convertir les deux atomes de carbone du groupement acétyl en CO_2 tout en régénérant un nouvel accepteur du groupement acétyl : l'oxaloacétate. La plupart de ces réactions sont réversibles et lorsque le groupement acétyl est la seule entrée de carbone dans le cycle de Krebs, le flux métabolique est relativement identique au sein des huit réactions. Le pool tissulaire de chaque intermédiaire du cycle de Krebs est faible (aux alentours de 1 à 2 $\mu\text{mol/g}$) si on le compare au flux de ces mêmes intermédiaires au niveau du cycle (1–2 $\mu\text{mol d'acétyl/g/minute}$) (figure 8). Le turnover de chacun de ces intermédiaires varie de façon importante, de 5 à 10 fois par minute pour le citrate et de 100 à 200 fois par minute pour l'oxaloacétate en fonction de l'état métabolique.

Ces 8 réactions sont à la base de la production énergétique via le cycle de Krebs. En réalité, il y a une déperdition obligatoire de ces intermédiaires au travers des membranes mitochondriales et cellulaires, et ce pour des raisons diverses. Cette fuite des intermédiaires du cycle de Krebs est appelée cataplérose. Le taux de cette cataplérose est estimé au niveau du cœur à 1–2 %/min du pool total des intermédiaires métaboliques ⁴⁶.

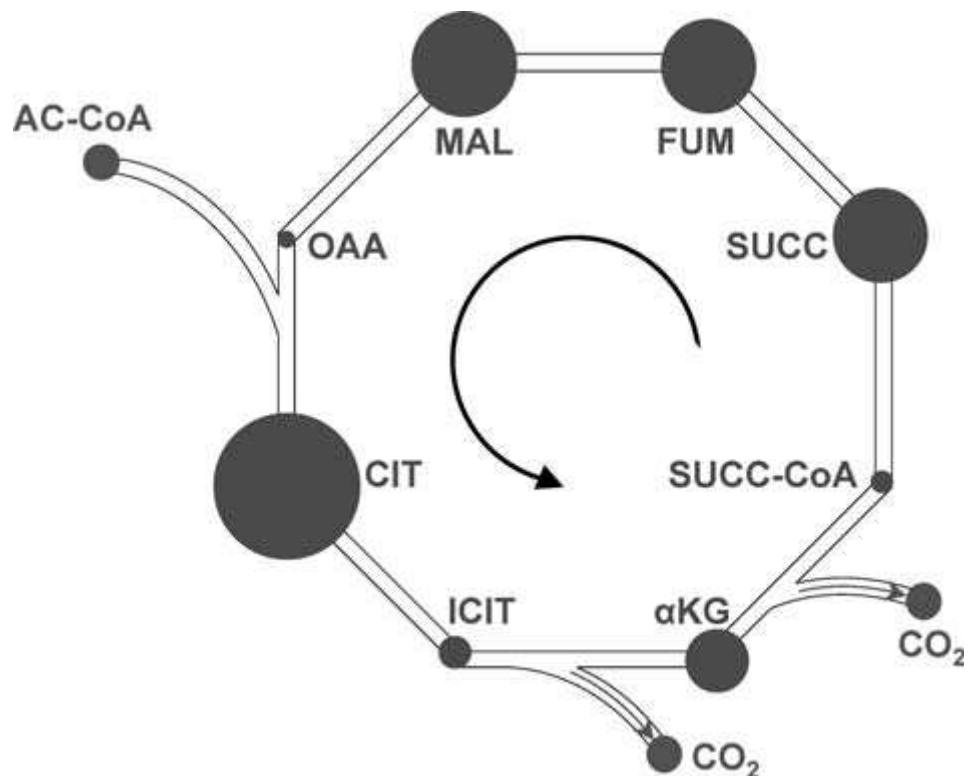


Figure 8 : Quantités relatives des intermédiaires du cycle de Krebs. D'après ⁴⁶.
 Abréviations : AC-CoA = acétyl coenzyme A, α-KG= α-cétoglutarate, CIT = citrate, CO₂ = dioxyde de carbone, FUM = fumarate, ICIT = isocitrate, MAL = malate, OAA = oxaloacétate, SUCC = succinate, SUCC-CoA = succinyl coenzyme A.

Cette perte obligatoire des intermédiaires est plus ou moins importante en fonction de l'état physiologique du sujet et d'éventuelles situations pathologiques intercurrentes.

La présence d'une cataplérose obligatoire entraîne une déplétion des intermédiaires du cycle de Krebs qui, si elle n'était pas compensée par l'arrivée de nouvelles molécules d'intermédiaires générerait une déplétion de ces molécules et une faillite obligatoire de la production énergétique.

Des situations pathologiques de catapléroses majeures ont été décrites au cours de certaines maladies métaboliques, en particulier par défaut d'utilisation du pyruvate (déficit en pyruvate carboxylase) ⁴⁷ ou par défaut de fabrication du pyruvate dans la galactosémie congénitale ⁴⁸.

La régénération du pool de ces intermédiaires, indispensable au maintien d'une homéostasie énergétique et donc à la survie cellulaire, est appelée anaplérose (figure 9). Cela a été montré in vitro sur des cœurs de rats isolés, où la performance cardiaque diminue rapidement si on ne perfuse ces cœurs qu'avec des précurseurs de l'acétyl-CoA puis qui récupère quand on y ajoute des molécules favorisant l'anaplérose (le pyruvate qui fournit l'oxaloacétate et le malate et le propionyl-CoA qui fournissent le succinate) ^{49,50}. De nombreux précurseurs des intermédiaires du Krebs ont été étudiés pour générer une action anaplérotique, le pyruvate pour former l'oxaloacétate et le malate, le glutamate et la glutamine pour former l'alpha-cétoglutarate, les acides gras à chaîne impaire, la propionylcarnitine, les corps cétoniques à cinq atomes de carbone pour former le succinate et l'aspartate pour former l'oxaloacétate et le fumarate.

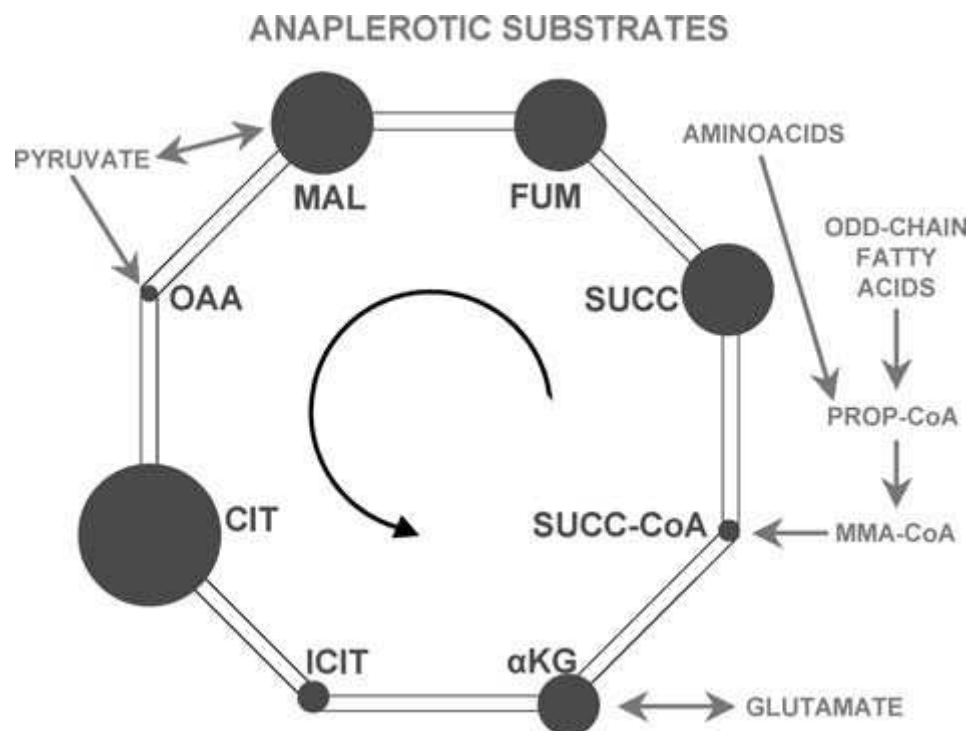


Figure 9 : Principales réactions anaplérotiques du cycle de Krebs. D'après ⁴⁶.
 Abréviations : α -KG= α -cétooglutarate, CIT = citrate, FUM = fumarate, ICIT = isocitrate, MAL = malate, MMA-CoA = acide méthylmalonique coenzyme A, OAA = oxaloacétate, PROP-CoA = propionyl coenzyme A, SUCC = succinate, SUCC-CoA = succinyl coenzyme A.

Habituellement, les taux de ces intermédiaires varient peu. Néanmoins, il y a un certain nombre d'évidences qui montre que certaines situations pathologiques sont associées à une cataplérose, en particulier en cas d'hypoxie avec reperfusion pouvant entraîner des lésions des membranes cellulaires et une fuite des intermédiaires du cycle de Krebs ⁵¹. Actuellement, nous manquons de moyens pour évaluer le niveau de cataplérose tissulaire dans telle ou telle situation pathologique.

6. Hypothèse

Au cours de la phase initiale de l'état de choc septique, il existe une cataplérose.

7. Objectifs de l'étude

- Objectif principal :

Le critère de jugement principal est une diminution significative des concentrations urinaires des métabolites intermédiaires du cycle de Krebs dans le choc septique.

- Objectif secondaire :

Le critère de jugement secondaire est d'établir une relation entre la diminution des concentrations et les paramètres hémodynamiques, la dose de catécholamines et les mortalités à J8 et à J28.

8. Matériel et méthodes

8.1. Population d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, monocentrique, prospective et contrôlée menée d'avril à août 2011. Le protocole a été approuvé par le comité éthique.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- patient de plus de 18 ans,
- hospitalisé en réanimation depuis moins de 72 heures,
- pour un état de choc septique ou cardiogénique définis respectivement par un sepsis grave et une hypotension artérielle persistante malgré le remplissage vasculaire de 20-40 ml/kg et par une hypotension artérielle (pression artérielle systolique inférieure à 90 mmHg) et un index cardiaque abaissé (inférieur à 2,2 litres/minute/m²), avec une pression artérielle pulmonaire d'occlusion supérieure à 18 mmHg, sous amines (noradrénaline ou dobutamine) depuis plus de 12 heures.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- patient de moins de 18 ans, patiente enceinte,
- hospitalisation depuis plus de 72 heures,
- patient moribond,
- apport exogène de glutamine,
- kit de prélèvement non disponible,
- absence de monitoring hémodynamique.

La durée de participation était de 1 jour.

8.2. Données collectées

8.2.1. Groupes septique et cardiogénique

A l'admission, il était colligé :

- l'âge,
- le sexe,
- les antécédents,
- les traitements,
- le poids et la taille
- l'état nutritionnel.

Il était également renseigné les thérapeutiques réalisées :

- ventilation mécanique,
- antibiothérapie,
- hémisuccinate d'hydrocortisone,
- épuration extra-rénale dans les 24 premières heures
- insuline (durée et dose cumulée),
- alimentation entérale ou parentérale dans les 24 premières heures.

Les paramètres hémodynamiques (fréquence cardiaque, pression artérielle, index cardiaque ou index de fonction cardiaque, fraction d'éjection ventriculaire gauche ou fraction d'éjection globale) étaient recueillis par échocardiographie, système PiCCO® (Pulse Contour Cardiac Output) ou cathétérisme de Swan-Ganz.

La durée et la dose cumulée de noradrénaline et/ou dobutamine étaient rapportées.

Le score IGS II (annexe 1) était calculé à la 24^{ème} heure suivant l'admission. Les mortalités à J8 et à J28 étaient renseignées.

Les échantillons plasmatiques étaient obtenus par prélèvement artériel si un cathétérisme artériel était en place ou par ponction veineuse dans les autres cas. Les échantillons urinaires étaient obtenus par prélèvement sur sonde ou par miction spontanée.

A J0 étaient collectés :

- les variables biologiques standards (nombre de globules blancs et de plaquettes, taux d'hémoglobine, fibrinogénémie, TP (taux de prothrombine), TCA (temps de céphaline activée), concentration plasmatique de la créatinine, de l'urée, de la bilirubine, de l'albumine, de la troponine Ic, de la CRP (C-reactive protein) , du glucose, des triglycérides, de l'ammonium, ASAT (aspartate aminotransférase), ALAT (alanine aminotransférase), CPK (créatine phosphokinase), lipase et LDH (lactate deshydrogénase),
- les concentrations d'acides aminés plasmatiques et urinaires (chromatographie par échange d'ions),
- la chromatographie des acides organiques urinaires avec quantification ou semi-quantification des métabolites intermédiaires du cycle de Krebs,
- un bilan énergétique (lactate, pyruvate, rapport lactate/pyruvate, acéto-acétate, β hydrobutyrate, rapport β hydrobutyrate/acéto-acétate),
- les concentrations plasmatiques d'insuline (immunoenzymologie), de peptide C (chimiluminescence),
- les concentrations plasmatiques de la carnitine totale et libre (chromatographie liquide spectrométrie de masse LC MS/MS 4000 QTrap) et le profil des acylcarnitines plasmatiques (analyse des butylesters par méthode LC MS/MS).

	J0	J8	J28
Mode de réalisation de la visite	hospitalisation	hospitalisation	hospitalisation
Recueil du consentement écrit	✓		
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	✓		
Interrogatoire médical et recueil des traitements médicamenteux	✓		
Examen physique (taille, poids,)	✓		
Paramètres hémodynamiques	✓		
Score de réanimation			
IGS II (indice de gravité simplifié)	✓		
Bilan biologique			
Biologie standard de réanimation	✓		
Chromatographie des acides organiques urinaires	✓		
Bilan énergétique	✓		
Carnitine libre, totale et acylcarnitines	✓		
Acides aminés plasmatiques	✓		
Acides aminés urinaires	✓		
Corps cétoniques	✓		
Insulinémie, peptide C	✓		
Mortalité		✓	✓

Tableau I : Chronologie du recueil des données.

8.2.2. Groupe contrôle

Le groupe contrôle était constitué de volontaires sains. Les analyses, réalisées le matin à jeun, étaient les mêmes que pour les patients en choc hormis le recueil des paramètres hémodynamiques et la gazométrie artérielle.

8.3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était une diminution significative des métabolites intermédiaires du cycle de Krebs dans le groupe septique par rapport aux groupes cardiogénique et témoin. Le critère de jugement secondaire était une corrélation avec les paramètres hémodynamiques, la dose de catécholamines et les mortalités à J8 et à J28.

8.4. Analyse statistique

Les données qualitatives ont été présentées sous forme d'effectifs et pourcentages. La comparaison portant sur deux échantillons indépendants a été effectuée à l'aide du test exact de Fisher (témoins vs cas 1, par exemple).

Les données quantitatives ont été représentées sous forme de moyenne, écart type, médiane, minimum et maximum et ont été comparées à l'aide de méthodes non paramétriques :

- test de rang de Mann-Whitney pour comparer deux échantillons indépendants (témoin vs cas, par exemple)
- test de Kruskal-Wallis pour comparer plus de deux échantillons indépendants (témoins vs cas 1 vs cas 2).
- test de Wilcoxon, test des rangs appliqué en cas d'échantillons appariés (évolution au cours du temps des paramètres).

Les associations entre les paramètres biologiques et leurs déterminants potentiels ont été estimées par le calcul des coefficients de corrélation de rang de Kendall ou de Spearman. La méthode de Kendall permettait également de calculer des coefficients partiels de corrélation pour vérifier que l'association entre deux variables n'était pas due à un facteur de confusion. Enfin, les corrélations multiples entre plus de trois variables ont été estimées par le coefficient de concordance W de Kendall.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.1

Le seuil de probabilité fixé pour cette étude a été de 0.05, néanmoins, vu le défaut de robustesse des tests non paramétriques, les associations au seuil de 0.10 ont été discutées.

Sans objet, l'effectif restreint ne permettait pas l'utilisation de méthodes statistiques prenant en compte les données manquantes.

9. Résultats

9.1. Analyse descriptive

21 patients (14 patients en choc septique et 7 patients en choc cardiogénique) et 8 témoins étaient inclus dans l'étude. Les caractéristiques des sujets et les thérapeutiques reçues sont présentées dans le tableau II et III. Les variables biologiques standard sont présentées en annexe 2. Les patients inclus étaient en majorité des hommes (64.29% vs 57.14%, $p=0.4587$) en surpoids (IMC à 25.9 kg/m² vs 28.2 kg/m², $p=0.599$). Les patients du groupe septique avaient un IGS II (score de gravité simplifié) plus élevé que ceux du groupe cardiogénique (61,1 versus 43,4, $p=0.057$). Les doses de noradrénaline étaient élevées dans les deux groupes (0.92+/-0.90 γ /kg/min et 0.70+/-0.69 γ /kg/min, $p=0.653$). Les doses de dobutamine étaient plus élevées et ce de façon significative dans le groupe cardiogénique (5.74+/-4.32 γ /kg/min versus 0.50+/-1.90 γ /kg/min, $p=0.001$). Les patients septiques nécessitaient plus souvent de l'insuline (71.43% vs 28.57%, $p=0.1588$) et des doses plus élevées (1.28+/-1.12 UI/h versus 0.50+/-0.86 UI/h, $p=0.137$). Au niveau hémodynamique il n'y avait pas de différence pour la fréquence cardiaque (101 battements/min vs 115 battements/min, $p=0.117$) et pour la pression artérielle moyenne (72 mmHg vs 71.3 mmHg, $p=0.793$) entre les groupes de cardiogénique et témoin. Mais, comme attendu, il existait une différence significative pour l'index cardiaque (2.32 L/min/m² vs 4.32 L/min/m², $p=0.003$) et une tendance nette pour la fraction d'éjection du ventricule gauche (31 % vs 60 %, $p=0.062$) entre les groupes cardiogénique et septique. Les données concernant l'hémodynamique et l'insuline sont présentées dans le tableau IV.

Caractéristique	Groupe septique (N=14)	Groupe cardiogénique (N=7)	Groupe contrôle (N=8)	Septique vs témoin p Wilcoxon	Cardiogénique vs témoin p Wilcoxon	Septique vs cardiogénique p Wilcoxon	Test de Fisher
Sexe mâle - nombre (%)	9 (64)	4 (57)	7 (87)				0.4587
Age - années (moyenne ± SD)	58.8+/-14.6	56.3+/-16.6	44.0+/-12.7	0.093	0.042	0.91	
IMC - kg/m ² * (moyenne ± SD)	25.9+/-3.7	28.2+/-6.7	22.9+/-2.1	0.058	0.052	0.599	
Habitus							
Tabac - nombre (%)	6 (43)	1 (14)	–	–	–	–	0.3371
Alcool - nombre (%)	3 (21)	1 (14)	–	–	–	–	1.0000
Antécédents							
Diabète - nombre (%)	4 (29)	0 (0.00)	–	–	–	–	0.2550
Insuffisance rénale chronique - nombre (%)	2 (14)	0 (0.00)	–	–	–	–	0.5333
Dialyse - nombre (%)	1 (7)	0 (0.00)	–	–	–	–	1.0000
Insuffisance respiratoire chronique - nombre (%)	5 (36)	0 (0.00)	–	–	–	–	0.1235
Cardiopathie ischémique - nombre (%)	2 (14)	3 (43)	–	–	–	–	0.2800
Insuffisance cardiaque chronique - nombre (%)	2 (14)	0 (0.00)	–	–	–	–	0.5333
Hémopathie maligne - nombre (%)	3 (21)	0 (0.00)	–	–	–	–	0.5211

SD= standard deviation

*IMC = indice de masse corporelle, poids en kg/taille² en cm.

Tableau II : Description de la population (terrain et antécédents).

Caractéristique	Groupe septique (N=14)	Groupe cardiogénique (N=7)	Groupe contrôle (N=8)	Septique vs témoin p Wilcoxon	Cardiogénique vs témoin p Wilcoxon	Septique vs cardiogénique p Wilcoxon	Test de Fisher
Insulinothérapie - nombre (%)	1 (7)	0 (0.00)	–	–	–	–	1.0000
Corticothérapie - nombre (%)	2 (14)	1 (14)	–	–	–	–	1.0000
Hormones thyroïdiennes - nombre (%)	0 (0.00)	1 (14)	–	–	–	–	0.3333
β-bloquants - nombre (%)	2 (14)	2 (29)	–	–	–	–	0.5743
Diurétiques - nombre (%)	4 (29)	2 (29)	–	–	–	–	1.0000
Chimiothérapie - nombre (%)	2 (14)	0 (0.00)	–	–	–	–	0.5333
AVK - nombre (%)	2 (14.29)	1 (14)	–	–	–	–	1.0000
IGS II * (moyenne ± SD)	61.1+/-19.2	43.4+/-11.4	–	–	–	0.057	
Défaillances d'organes >= 3 - nombre (%)	9 (64)	3 (43)	–	–	–	0.3972	
Insulinothérapie - nombre (%)	10 (71)	2 (28.57)					0.1588
Insuline - dose moyenne UI/h	1.28+/-1.12	0.50+/- 0.86	–			0.137	
Antibiothérapie - nombre (%)	14 (100)	3 (43)	–				0.0058
Ventilation mécanique - nombre (%)	12 (85)	3 (43)					0.1196
Epuration extrarénale - nombre (%)	7 (50)	3 (43)					1.0000
Hémisuccinate d'hydrocortisone - nombre (%)	10 (71)	1(14)					0.0237
Dose de catécholamines - γ/kg/min							
Noradrénaline (moyenne ± SD)	0.92+/-0.90	0.70+/-0.69	–	–	–	0.653	
Dobutamine (moyenne ± SD)	0.50+/-1.90	5.74+/-4.32	–	–	–	0.001	
Alimentation entérale ou parentérale dans les 48h - nombre (%)	1 (7)	0 (0.00)					1.0000
Mortalité à J8- nombre (%)	5 (36)	0 (0.00)					
Mortalité à J28 - nombre (%)	7 (50)	0 (0.00)					
Etiologie du choc cardiogénique - nombre (%)							
Syndrome coronarien aigu		4 (57)					
Autre		3 (43)					
Point de départ infectieux - nombre (%)							
Pulmonaire	9 (64)						
Cathéter	2 (14)						
Autre	3 (22)						
Germe							
BGN - nombre (%)	6(43)						
Cocci Gram + - nombre (%)	3(21)						
Non documenté - nombre (%)	5(36)						

SD = standard deviation

*IGS II = indice de gravité simplifié (cf annexe 1), AVK = antivitaminé

Tableau III : Description de la population (thérapeutiques, gravité, mortalité, étiologies).

Groupe	Nombre	INSULINE UI/h	NORADRENALINE γ/kg/min	DOBUTAMINE γ/kg/min	Fréquence cardiaque battements/min	Pression artérielle moyenne mmHg	Index cardiaque L/min/m ²	FEVG %
Cardiogénique	7	0.50+/- 0.86	0.70+/-0.68	5.74+/-4.31	101+/-15	72.0+/-9.4		
Septique	14	1.28+/-1.12	0.92+/-0.89	0.50+/-1.89	115+/-20	71.3+/-15.7		
Cardiogénique	7						2.32+/-0.41	
Septique	13						4.32+/-1.45	
Cardiogénique	6							31.0+/-20.9
Septique	10							60.0+/-11.5
Cardiogénique vs septique (P Wilcoxon)		0.137	0.653	0.001	0.117	0.793	0.003	0.062

Valeurs = moyennes ± standard deviation

FEVG = fraction d'éjection du ventricule gauche, FEG = fraction d'éjection globale.

Tableau IV : Insuline et paramètres hémodynamiques.

9.2. Objectif principal

Les concentrations des acides organiques urinaires sont présentées dans le tableau V.

Dans le groupe cardiogénique, il existait une augmentation significative par rapport au groupe témoin des métabolites suivants :

- Fumarate : 5.59 mmol/mol de créatinine vs 0.26 mmol/mol de créatinine, $p=0.0083$
- Cisaconitate : 42.21 mmol/mol de créatinine vs 25.81 mmol/mol de créatinine, $p=0.0491$.

Pour le succinate et l' α -cétoglutarate, la différence n'était pas significative (6.33 mmol/mol de créatinine vs 3.69 mmol/mol de créatinine, $p=0.3807$ et 42.82 mmol/mol de créatinine vs 20.44 mmol/mol de créatinine, $p=0.1828$).

Seul le citrate était diminué mais cette mesure était semi-quantitative (+ vs ++).

Dans le groupe septique, il existait :

- une diminution du citrate ($\pm$ vs ++)
- une tendance à la diminution du cis-aconitate (17.93 mmol/mol de créatinine vs 25.81 mmol/mol de créatinine, $p=0.0958$).

Il n'y avait pas de différence pour l' α -cétoglutarate (19.5 mmol/mol de créatinine vs 20.4 mmol/mol de créatinine, $p=0.828$), le succinate (4.81 mmol/mol de créatinine vs 3.69 mmol/mol de créatinine, $p=0.8275$) et le fumarate (0.98 mmol/mol de créatinine vs 0.26 mmol/mol de créatinine, $p=0.2907$).

En comparaison du groupe septique, il existait une augmentation du cisaconitate (42.21 mmol/mol de créatinine vs 17.93 mmol/mol de créatinine, $p=0.01$) et du citrate (+ vs $\pm$) et une tendance à la diminution du fumarate (5.59 mmol/mol de créatinine vs 0.98 mmol/mol de créatinine, $p=0.0674$) dans le groupe cardiogénique.

Par ailleurs il existait une augmentation du lactate et du pyruvate urinaires des groupes septique (176.47 mmol/mol de créatinine, $p=0.0011$ et 44.89 mmol/mol de créatinine, $p=0.0018$) et cardiogénique (190.72 mmol/mol de créatinine, $p=0.1473$ et

52.71 mmol/mol de créatinine, $p=0.0204$) en comparaison du groupe témoin. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes septique et cardiogénique.

							Test de Kruskal-Wallis		
Groupe	Cardiogénique	Septique	Témoin	KW global	Septique vs témoin	Cardiogénique vs témoin	Septique vs cardiogénique		
Nombre	7 ou 4	13 ou 12	8						
Acides organiques urinaires mmol/mol de créatinine (moyenne $\pm$ SD)									
Lactate	190.72 $\pm$ 319.99	176.47 $\pm$ 223.36	20.94 $\pm$ 7.00	0.0096	0.0011	0.1473	0.5523		
Pyruvate	52.71 $\pm$ 43.28	44.89 $\pm$ 22.54	17.13 $\pm$ 2.85	0.0059	0.0018	0.0204	0.9684		
Citrate	+	$\pm$	++						
Cis-aconitate	42.21 $\pm$ 17.91	17.93 $\pm$ 12.98	25.81 $\pm$ 6.56	0.0126	0.0958	0.0491	0.0100		
α -cétoglutarate	42.82 $\pm$ 41.98	19.59 $\pm$ 12.52	20.44 $\pm$ 9.00	0.2781	0.8280	0.1828	0.1427		
Succinate	6.33 $\pm$ 4.95	4.81 $\pm$ 3.67	3.69 $\pm$ 1.44	0.7033	0.8275	0.3807	0.5523		
Fumarate	5.59 $\pm$ 9.16	0.98 $\pm$ 0.98	0.26 $\pm$ 0.08	0.0295	0.2907	0.0083	0.0674		

SD = standard deviation

Tableau V : Concentrations des acides organiques urinaires.
Les résultats en médianes et quartiles sont présentés en annexe 3.

Les concentrations d'acides aminés plasmatiques et urinaires, le bilan énergétique et les concentrations des carnitines et des acylcarnitines plasmatiques sont présentés dans les tableaux VI, VII et VIII.

Les résultats importants en termes d'augmentation ou de diminution des acides aminés sont présentés dans les tableaux IX et X. Dans le groupe cardiogénique, on observe :

- Dans le plasma : la diminution significative de la sérine et de l'hydroxyproline,
- Dans les urines : la diminution significative de la taurine et de la 3-méthylhistidine et l'augmentation significative de l'acide aspartique et de la lysine.

Dans le groupe septique, on observe :

- dans le plasma : la diminution significative de 11 acides aminés dont la glutamine et l'arginine et l'augmentation significative de la phénylalanine et de la 3-méthylhistidine
- dans les urines : la diminution significative de la glutamine et de la glycine et l'augmentation significative de 8 acides aminés.

		Groupe				Test de Kruskal-Wallis		
	Acide aminé - moyenne $\pm$ SD (concentration $\mu\text{mol/L}$)	Cardiogénique	Septique	Témoin	P ANOVA	Septique vs témoin	Cardiogénique vs témoin	Septique vs cardiogénique
Plasma	TAURINE	48.75 $\pm$ 24.31	68.87 $\pm$ 39.49	74.63 $\pm$ 10.78	0,248	0,829	0,890	0,877
	ACIDE ASPARTIQUE	2.34 $\pm$ 1.52	2.38 $\pm$ 1.17	2.96 $\pm$ 1.07	0,522	0,413	0,562	0,737
	HYDROXYPROLINE	13.68 $\pm$ 20.09	12.80 $\pm$ 14.51	17.43 $\pm$ 7.74	0,772	0,172	0,021	0,296
	THREONINE	132.50 $\pm$ 96.28	84.25 $\pm$ 62.99	141.69 $\pm$ 24.45	0,108	0,246	0,247	0,709
	SERINE	86.75 $\pm$ 60.52	55.70 $\pm$ 32.06	117.71 $\pm$ 17.96	0,004	0,041	0,028	0,654
	ASPARAGINE	67.14 $\pm$ 50.44	41.93 $\pm$ 18.44	57.20 $\pm$ 5.48	0,141	0,005	0,643	0,296
	ACIDE GLUTAMIQUE	44.99 $\pm$ 19.70	34.54 $\pm$ 17.13	59.97 $\pm$ 28.14	0,039	0,002	0,298	0,456
	GLUTAMINE	581.10 $\pm$ 260.19	481.43 $\pm$ 193.79	683.50 $\pm$ 41.47	0,065	0,041	0,817	0,412
	PROLINE	194.82 $\pm$ 174.15	169.35 $\pm$ 121.02	228.64 $\pm$ 31.46	0,548	0,019	0,203	0,332
	GLYCINE	210.03 $\pm$ 126.85	188.46 $\pm$ 77.54	262.59 $\pm$ 49.97	0,169	0,006	0,298	0,456
	ALANINE	401.77 $\pm$ 297.48	248.70 $\pm$ 123.25	394.87 $\pm$ 91.47	0,088	0,041	0,165	1,000
	CITRULLINE	22.89 $\pm$ 20.36	16.25 $\pm$ 8.65	33.48 $\pm$ 7.94	0,014	0,020	0,132	0,941
	ACIDE α -AMINOABUTYRIQUE	37.52 $\pm$ 34.55	29.05 $\pm$ 15.18	30.56 $\pm$ 8.19	0,660	0,020	0,418	0,179
	VALINE	200.44 $\pm$ 103.97	161.03 $\pm$ 70.84	259.71 $\pm$ 30.42	0,018	0,001	0,064	0,765
	1/2 CYSTINE	147.14 $\pm$ 112.36	82.00 $\pm$ 44.87	103.38 $\pm$ 18.89	0,105	0,682	0,563	1,000
	METHIONINE	44.10 $\pm$ 47.92	21.78 $\pm$ 15.00	22.46 $\pm$ 1.83	0,154	0,003	0,247	0,456
	ISOLEUCINE	72.47 $\pm$ 48.64	48.58 $\pm$ 23.73	70.21 $\pm$ 12.64	0,137	0,142	0,385	0,156
	LEUCINE	126.35 $\pm$ 82.49	91.67 $\pm$ 44.67	145.97 $\pm$ 20.92	0,066	0,539	0,643	0,551
	TYROSINE	107.69 $\pm$ 104.67	62.52 $\pm$ 45.09	60.31 $\pm$ 4.12	0,224	0,056	0,817	0,351
	PHENYLALANINE	99.13 $\pm$ 60.80	146.57 $\pm$ 143.78	61.49 $\pm$ 5.57	0,201	0,008	0,298	0,296
	HOMOCYSTINE	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	0.00 $\pm$ 0.00	—	0,076	0,817	0,502
	ORNITHINE	82.29 $\pm$ 92.03	49.52 $\pm$ 33.10	93.93 $\pm$ 22.15	0,133	0,116	0,247	0,765
	LYSINE	73.95 $\pm$ 31.97	68.07 $\pm$ 31.21	91.36 $\pm$ 11.80	0,179	1,000	1,000	1,000
	HISTIDINE	225.31 $\pm$ 166.23	132.13 $\pm$ 66.00	206.94 $\pm$ 32.21	0,072	0,002	0,203	0,941
	3 METHYLHISTIDINE	14.90 $\pm$ 9.20	19.48 $\pm$ 9.10	14.04 $\pm$ 7.96	0,319	0,024	0,298	0,654
	ARGININE	34.23 $\pm$ 26.48	34.23 $\pm$ 35.84	51.06 $\pm$ 12.12	0,391	0,017	0,728	0,205
	AMINOACIDEMIE TOTALE	3 065.71 $\pm$ 1 374.41	2 370.93 $\pm$ 950.27	3 296.75 $\pm$ 215.86	0,079	0,005	0,298	0,823

SD = standard deviation

Tableau VI : Concentrations des acides aminés plasmatiques.

Les résultats en médianes et quartiles sont présentés en annexe 3.

		Groupe				Test de Kruskal-Wallis		
	Acide aminé - moyenne ± SD (concentration µmol/mmol de créatinine)	Cardiogénique	Septique	Témoin	P ANOVA	Septique vs témoin	Cardiogénique vs témoin	Septique vs cardiogénique
Urine	TAURINE	20.71±38.39	48.21±62.86	47.88±49.25	0,520	0,759	0,037	0,048
	ACIDE ASPARTIQUE	6.86±8.69	2.21±2.97	1.00±1.31	0,055	0,455	0,029	0,149
	HYDROXYPROLINE	1.86±2.04	2.07±3.12	0.75±1.49	0,496	0,249	0,210	0,874
	THREONINE	9.14±6.01	12.79±18.47	11.50±8.73	0,857	0,452	0,861	0,940
	SERINE	18.00±11.00	25.00±28.62	28.25±20.78	0,695	0,182	0,384	0,852
	ASPARAGINE	7.57±6.24	12.29±16.45	10.50±10.65	0,745	0,289	0,486	0,822
	ACIDE GLUTAMIQUE	1.00±0.58	5.43±9.91	1.13±0.64	0,265	0,303	0,677	0,242
	GLUTAMINE	22.57±13.62	34.57±65.42	38.75±19.45	0,795	0,048	0,056	0,502
	PROLINE	1.86±2.04	2.79±4.25	0.50±1.41	0,298	0,040	0,094	0,847
	GLYCINE	72.00±74.87	58.21±86.92	96.75±82.63	0,585	0,020	0,271	0,296
	ALANINE	17.14±11.08	46.64±83.97	19.63±10.17	0,458	1,000	0,685	0,550
	CITRULLINE	2.29±3.35	2.93±2.64	0.75±0.71	0,163	0,029	0,853	0,323
	ACIDE α-AMINOABUTYRIQUE	9.14±11.70	8.07±5.58	3.88±0.83	0,283	0,080	0,407	0,599
	VALINE	6.29±8.34	12.57±26.32	3.25±1.49	0,520	0,175	0,631	0,518
	1/2 CYSTINE	16.14±10.71	20.71±28.51	6.50±2.27	0,321	0,337	0,091	0,501
	METHIONINE	1.43±1.13	3.29±5.89	0.63±0.52	0,336	0,082	0,126	0,593
	ISOLEUCINE	3.14±1.86	8.21±8.90	2.13±0.35	0,075	0,031	0,067	0,274
	LEUCINE	2.00±1.15	15.43±28.12	1.88±0.83	0,209	0,007	0,951	0,010
	TYROSINE	7.71±5.44	13.36±22.66	8.88±3.27	0,706	0,656	0,560	0,881
	ACIDE β-AMINOISOBUTYRIQUE	28.71±42.42	30.00±24.79	8.50±2.39	0,188	0,008	0,433	0,248
	ORNITHINE	4.00±1.41	5.57±4.96	5.00±2.07	0,665	0,012	0,130	0,526
	1 METHYLHISTIDINE	9.71±20.01	4.36±6.27	35.63±26.22	0,001	0,450	0,248	0,580
	HISTIDINE	26.29±28.46	34.50±44.96	66.13±34.36	0,114	0,433	0,432	0,591
	LYSINE	36.43±27.44	55.93±142.20	14.63±20.23	0,660	0,001	0,015	0,759
	3 METHYLHISTIDINE	24.14±13.86	31.57±22.92	26.50±9.70	0,645	0,056	0,037	0,940
	ARGININE	1.43±1.27	3.21±6.69	1.25±0.46	0,576	0,099	0,064	0,077
	PHENYLALANINE	14.17±23.61	18.07±26.14	3.63±1.77	0,334	0,002	0,165	0,233
	HOMOCYSTINE	0.33±0.82	0.29±1.07	0.00±0.00	0,701	0,088	0,203	0,296
	AMINOACIDURIE TOTALE	370.71±188.49	518.14±579.63	445.50±212.98	0,760	0,682	0,954	0,550

SD = standard deviation

Tableau VII : Concentrations des acides aminés urinaires.

Les résultats en médianes et quartiles sont présentés en annexe 3.

Groupe	Cardiogénique	Septique	Témoin	P ANOVA	Test de Kruskal-Wallis		
Nombre	7	14	8	GLOBAL	Septique vs témoin	Cardiogénique vs témoin	Cardiogénique vs septique
Concentrations (moyenne ± SD)							
Carnitine totale $\mu\text{mol/L}$	65.07±36.13	65.22±37.95	45.96±6.52	0,369	0,275	0,165	0,881
Carnitine libre C0 $\mu\text{mol/L}$	45.93±26.55	44.16±23.88	37.50±5.80	0,708	0,633	0,563	0,941
Acylcarnitine C2 $\mu\text{mol/L}$	15.72±10.35	14.65±12.17	5.57±1.40	0,092	0,009	0,105	0,823
Rapport acylcarnitine/carnitine libre	0.33±0.18	0.33±0.16	0.15±0.04	0,018	0,003	0,021	0,881
Lactate $\mu\text{mol/L}$	2 132.14±1 131.69	2 397.75±1 807.28	732.25±321.65	0,036	0,004	0,008	0,933
Pyruvate $\mu\text{mol/L}$	153.00±81.02	170.67±101.31	71.88±22.54	0,037	0,008	0,049	0,800
Rapport lactate/pyruvate	13.92±1.30	13.22±3.68	10.25±2.45	0,042	0,090	0,008	0,499
Acéto-acétate $\mu\text{mol/L}$	272.00±163.05	238.58±304.88	68.63±18.13	0,165	0,001	0,004	0,272
β -hydroxybutyrate $\mu\text{mol/L}$	547.57±618.07	140.83±143.27	30.00±0.00	0,012	0,008	0,002	0,090
Rapport β -hydroxybutyrate/acéto-acétate	1.52±1.02	0.78±0.66	0.46±0.12	0,018	0,643	0,008	0,063
Acides gras non estérifiés $\mu\text{mol/L}$	1 421.00±672.26	346.00±177.37	280.50±131.99	0,000	0,396	0,014	0,034

SD = standard deviation

Tableau VIII : Bilan énergétique, carnitine totale et libre, acylcarnitine.

PLASMA	Groupe septique		Groupe cardiogénique		Groupe témoin
Diminution des acides aminés	Concentration	p	Concentration	p	Concentration
ASPARAGINE	41.93±18.44	0,01	-	-	57.20±5.48
ACIDE GLUTAMIQUE	34.54±17.13	0,00	-	-	59.97±28.14
GLUTAMINE	481.43±193.79	0,04	-	-	683.50±41.47
PROLINE	169.35±121.02	0,02	-	-	228.64±31.46
GLYCINE	188.46±77.54	0,01	-	-	262.59±49.97
ALANINE	248.70±123.25	0,04	-	-	394.87±91.47
CITRULLINE	16.25±8.65	0,02	-	-	33.48±7.94
VALINE	161.03±70.84	0,00	-	-	259.71±30.42
HISTIDINE	132.13±66.00	0,00	-	-	206.94±32.21
ARGININE	34.23±35.84	0,02	-	-	51.06±12.12
SERINE	55.70±32.06	0,04	86.75±60.52	0,028	117.71±17.96
HYDROXYPROLINE	-	-	13.68±20.09	0,021	17.43±7.74
Augmentation des acides aminés					
PHENYLALANINE	146.57±143.78	0,008	-	-	61.49±5.57
3 METHYLHISTIDINE	19.48±9.10	0,024	-	-	14.04±7.96
Aminoacidémie totale	2 370,93	0,005	-	-	3 296.75±215.86

URINES	Groupe septique		Groupe cardiogénique		Groupe témoin
Diminution des acides aminés	Concentration	p	Concentration	p	Concentration
TAURINE	-	-	20.71±38.39	0,037	47.88±49.25
3 METHYLHISTIDINE	-	-	24.14±13.86	0,037	26.50±9.70
GLUTAMINE	34.57±65.42	0,048	-	-	38.75±19.45
GLYCINE	58.21±86.92	0,02	-	-	96.75±82.63
Augmentation des acides aminés					
ACIDE ASPARTIQUE	-	-	6.86±8.69	0,029	1.00±1.31
LYSINE	55.93±142.20	0,001	36.43±27.44	0,015	14.63±20.23
PROLINE	2.79±4.25	0,04	-	-	0.50±1.41
CITRULLINE	2.93±2.64	0,029	-	-	0.75±0.71
ISOLEUCINE	8.21±8.90	0,031	-	-	2.13±0.35
LEUCINE	15.43±28.12	0,007	-	-	1.88±0.83
ACIDE BETA AMINOISOBUTYRIQUE	30.00±24.79	0,008	-	-	8.50±2.39
ORNITHINE	5.57±4.96	0,012	-	-	5.00±2.07
PHENYLALANINE	18.07±26.14	0,002	-	-	3.63±1.77

Tableaux IX et X : Variations significatives des acides aminés plasmatiques et urinaires (les concentrations sont en $\mu\text{mol/L}$).

Au niveau du bilan énergétique, les concentrations de lactate et de pyruvate étaient significativement augmentées dans les groupes septique et cardiogénique par rapport au groupe témoin (lactate = $2397.75 \pm 1807.28 \mu\text{mol/L}$ et $2132.14 \pm 1131.69 \mu\text{mol/L}$ vs $732.25 \pm 321.65 \mu\text{mol/L}$, $p=0.004$ et $p=0.008$; pyruvate = $170.67 \pm 101.31 \mu\text{mol/L}$ et $153 \pm 81.02 \mu\text{mol/L}$ vs $71.88 \pm 22.54 \mu\text{mol/L}$, $p=0.008$ et $p=0.049$). Il n'y avait pas de différence entre les groupes septique et cardiogénique ($p=0.933$ et $p=0.80$). Le rapport lactate/pyruvate n'était significativement augmenté qu'entre les groupes cardiogénique et témoin ($p=0.008$) et il y avait une tendance à l'augmentation entre les groupes septique et témoin ($p=0.09$). Ce profil des concentrations de lactate, de pyruvate et du rapport lactate/pyruvate était exactement superposable à celui observé pour l'acétoacétate et le β -hydroxybutyrate. Les concentrations d'acides gras non estérifiés étaient significativement augmentées dans le groupe cardiogénique ($1421 \pm 672.26 \mu\text{mol/L}$) par rapport aux groupes septique ($346 \pm 177.37 \mu\text{mol/L}$, $p=0.034$) et témoin ($280.50 \pm 131.99 \mu\text{mol/L}$, $p=0.014$). Il n'y avait pas de différence entre les groupes septique et témoin ($p=0.396$). Enfin les concentrations de carnitine totale, libre et acylcarnitines C2 étaient augmentées dans les groupes septique ($65.22 \pm 37.95 \mu\text{mol/L}$, $44.16 \pm 23.88 \mu\text{mol/L}$, $14.65 \pm 12.17 \mu\text{mol/L}$) et cardiogénique ($65.07 \pm 36.13 \mu\text{mol/L}$, $45.93 \pm 26.55 \mu\text{mol/L}$, $15.72 \pm 10.35 \mu\text{mol/L}$) par rapport au groupe témoin ($45.96 \pm 6.52 \mu\text{mol/L}$, $37.50 \pm 5.80 \mu\text{mol/L}$, $5.57 \pm 1.40 \mu\text{mol/L}$) mais cette différence n'était significative que pour l'acylcarnitine C2 septique versus témoin ($p=0.009$). Le rapport acylcarnitine/carnitine libre était significativement augmenté dans les groupes septique (0.33 ± 0.16 , $p=0.003$) et cardiogénique (0.33 ± 0.18 , $p=0.021$) par rapport au groupe témoin (0.15 ± 0.04).

Les concentrations d'insuline et de peptide C (tableau XI) étaient plus élevées dans le groupe septique ($31.35 \pm 43.16 \text{ mUI/L}$ et $1.79 \pm 1.12 \text{ nmol/L}$) par rapport aux groupes cardiogénique ($17.42 \pm 20.95 \text{ mUI/L}$ et $1.34 \pm 1.05 \text{ nmol/L}$) et témoin ($7.05 \pm 3.40 \text{ mUI/L}$ et $0.68 \pm 0.26 \text{ nmol/L}$). La seule différence significative était le peptide C entre les groupes septique et témoin ($p=0.027$).

Groupe	Cardiogénique	Septique	Témoin	Test de Kruskal-Wallis	Test de Kruskal-Wallis		
Nombre	7	12	8	Global	Septique vs témoin	Cardiogénique vs témoin	Septique vs cardiogénique
Concentrations (moyenne ± SD)							
Peptide C nmol/L	1.34±1.05	1.79±1.12	0.68±0.26	0.074	0.027	0.271	0.352
Insuline mUI/L	17.42±20.95	31.35±43.16	7.05±3.40	0.423	0.23	0.3	0.85
Nombre	7	14					Cardiogénique vs septique (p Wilcoxon)
Dose d'insuline UI/h	0.50+/- 0.86	1.28+/-1.12					0.137

SD = standard deviation

Tableau XI : Insulinémie, dose d'insuline et peptide C.

9.3. Objectif secondaire

Les seuils de débit cardiaque et de doses de catécholamines choisis pour rechercher une relation avec les concentrations urinaires des métabolites intermédiaires du cycle de Krebs rendaient les effectifs de chaque groupe insuffisants pour autoriser un test statistique.

Le tableau XII représente la relation entre les concentrations urinaires des métabolites intermédiaires du cycle de Krebs et la mortalité à J8. Seul l' α -cétoglutarate était corrélé significativement ($p=0.0308$). Rien n'était significatif pour la mortalité à J28.

DECES à J8	Non	Non	Non	Oui	Oui	Oui	
Concentration (mmol/mol de créatinine)	Quartile 1	Médiane	Quartile 3	Quartile 1	Médiane	Quartile 3	Test de Kruskal-Wallis
Lactate	32,32	63,71	89,33	49,91	142,00	311,04	0.5371
Succinate	1,25	3,44	4,63	3,08	6,28	9,39	0.2801
Fumarate	0,10	0,60	1,00	0,53	1,70	2,70	0.3125
α -cétoglutarate	7,50	12,81	21,38	22,85	26,91	39,57	0.0308
Cisaconitate	6,46	11,83	22,75	11,19	16,07	27,24	0.5371
Pyruvate	25,03	32,79	46,36	44,52	51,72	68,37	0.1228

Tableau XII : Relation entre les concentrations urinaires des métabolites intermédiaires du cycle de Krebs et la mortalité à J8.

10. Discussion

Ce travail met en évidence deux profils de concentration des acides organiques urinaires correspondant aux deux types d'état de choc étudiés. Le choc cardiogénique s'associait à une augmentation des métabolites dosés en comparaison du groupe témoin. Le choc septique s'associait à une diminution des métabolites jusqu'au carrefour de l' α -cétoglutarate puis à une augmentation sur le reste du cycle.

Le choc cardiogénique est classiquement vu comme un modèle hypoxique pur. La défaillance de la pompe cardiaque est responsable d'une diminution du transport de l' O_2 et donc d'une faible disponibilité périphérique de l' O_2 ⁵². L'hypoxie est ainsi à l'origine d'un ralentissement du fonctionnement de la chaîne respiratoire ⁵³ car l'accepteur final des électrons (O_2) n'est plus transporté jusqu'à la cellule. Il s'en suit une baisse du rapport ATP/ADP qui stimule l'activité de la phosphofructokinase (effet Pasteur) et une augmentation du rapport NADH/NAD⁺ (et donc de l'état de réduction cellulaire) qui va, entre autres, modifier le sens de deux réactions fondamentales dans l'énergétique cellulaire. En vertu de la loi d'action de masse, l'excès de NADH favorisera les réactions suivantes :

- Pyruvate + NADH + H⁺ $\longrightarrow$ lactate + NAD⁺
- Acétoacétate + NADH + H⁺ $\longrightarrow$ β -hydroxybutyrate + NAD⁺.

Les rapports lactate/pyruvate (L/P), reflet du potentiel redox cytosolique, et β -hydroxybutyrate/acétoacétate (HB/AA), reflet du potentiel redox mitochondrial hépatique, vont donc être augmentés. Cela a été observé dans notre étude (L/P 13.92 ± 1.30 $p=0.008$ et HB/AA 1.52 ± 1.02 $p=0.008$). On peut l'interpréter de la façon suivante :

- L'observation d'une acidose métabolique et d'un taux élevé de lactate et de pyruvate, associé à un rapport L/P de 10 ou moins, suggère un déficit en pyruvate déshydrogénase, ou encore un trouble de la respiration cellulaire (liée à une intoxication cyanhydrique ou à un déficit congénital en cytochrome C oxydase) ⁵⁴. Un rapport L/P > 10 associé à une hyperlactatémie suggère que

le transport en oxygène est insuffisant pour répondre aux besoins métaboliques du patient

- $L/P > 10$ et $HB/AA > 1$ suggèrent un trouble de la chaîne respiratoire mitochondriale.

Notons que l'augmentation du rapport $NADH/NAD$ inhibe également la pyruvate déshydrogénase et donc la formation d'acétylCoA qui n'entre plus dans le cycle de Krebs.

En période d'ischémie, la cellule se tourne donc de façon majeure vers la glycolyse pour sa production d'ATP ⁵³. Néanmoins, il semble que la participation de la β -oxydation des acides gras à la fourniture d'énergie ne soit pas abolie et dépende de la sévérité de l'ischémie ^{55,56}. Les niveaux élevés de carnitine, d'acylcarnitine, d'acides gras libres et de corps cétoniques et l'augmentation des rapports HB/AA et AC/CL par rapport au groupe témoin signent la stimulation de la β -oxydation. On ne peut donc pas exclure la persistance du fonctionnement, même à minima, de la chaîne respiratoire car la β -oxydation (suivie de la cétogenèse) a une balance redox positive avec production d'équivalents réduits qui ne peuvent être oxydés que par les complexes de la membrane interne de la mitochondrie.

Notons qu'à ce niveau aussi il existe une inhibition de l'oxydation du pyruvate par l'élévation de la concentration des acides gras libres ⁵⁷.

Plusieurs publications tendent également à prouver que le ralentissement du fonctionnement de la chaîne respiratoire (ralentissement de la cinétique du transfert d'électrons au niveau de chaque complexe) est directement relié à une augmentation anormale de la synthèse de radicaux libres par une fuite d'électrons au niveau de ces mêmes complexes ^{58,59}. Les complexes I et IV de la chaîne respiratoire semblent les plus vulnérables à l'ischémie. Les causes probables du dysfonctionnement de ces complexes sont :

- La perte et/ou la peroxydation des cardiolipides qui sont les lipides les plus abondants de la membrane interne de la mitochondrie et qui sont nécessaires à la stabilité des complexes I et IV et au maintien de l'imperméabilité aux protons ^{59,60}

- L'augmentation du calcium intracellulaire conduisant à l'activation des NO synthase constitutionnelles et donc à la synthèse de NO qui bloque transitoirement la respiration mitochondriale et favorise la formation d'ion superoxyde (O_2^-). Ce dernier réagit avec le NO et forme l'ion peroxynitrite $ONOO^-$ qui est un inhibiteur irréversible du complexe I^{61,62}.

L'ensemble de ces phénomènes aboutit à une réduction du potentiel de membrane mitochondrial qui peut éventuellement conduire à une libération de molécules pro-apoptotique (cytochrome c)^{63,64} et à la faillite énergétique par diminution de la synthèse d'ATP.

Les travaux précités sur la production radicalaire sont issus de recherches sur des mitochondries de cœurs animaux. Rapporter leurs conclusions au métabolisme humain en état de choc ne peut se faire sans un minimum de réserves. Néanmoins les concentrations élevées des métabolites du cycle de Krebs observées dans notre étude peuvent s'intégrer dans cette optique. Le déroutement du métabolisme des glucides et des lipides vers, respectivement, la production de lactate et de corps cétoniques en situation d'hypoxie ne signifie pas l'absence de formation d'acétylCoA. Ce dernier entre dans le cycle de Krebs et permet la synthèse d'équivalents réduits. NADH et $FADH_2$ ainsi produits sont dirigés vers la chaîne respiratoire dont le fonctionnement est perturbé par le déficit en O_2 et la quantité excessive de radicaux libres. Le renouvellement de NAD^+ et de FAD se fait au ralenti. Les réactions du cycle de Krebs, dépendantes de la disponibilité de NAD^+ et FAD, se font aussi avec plus de lenteur ce qui aboutit à l'accumulation des métabolites au niveau de chaque étape en raison du turn-over élevé de chaque intermédiaire.

La situation est différente dans le choc septique, même si la délivrance en O_2 aux tissus diminuée par la défaillance macro et microcirculatoire joue sans doute un rôle dans la physiopathologie septique^{65,66}. L'absence d'hypoxie cellulaire⁶⁷, la réduction de la consommation en O_2 ⁶⁸, l'élévation des pressions partielles tissulaires en oxygène (supérieures à celles observées dans le choc cardiogénique)^{52,69,70} et l'absence de mort cellulaire significative dans les organes atteints⁷¹ suggèrent une diminution de la capacité des cellules à utiliser l'oxygène. Un tel trouble est lié à une atteinte mitochondriale car 90% de la consommation en O_2 de l'organisme est destiné au fonctionnement mitochondrial. La conséquence directe de cette atteinte est une

diminution de la production d'ATP qui compromet l'activité cellulaire normale et conduit à la défaillance d'organe. Le terme de cytopathie mitochondriale a été avancé pour expliquer le dérangement énergétique observé dans le choc septique ⁷²⁻⁷⁵. La cause de cette dysfonction n'est pas unique. Des anomalies de structure mitochondriale à type de perte d'intégrité membranaire ou de « gonflement » ont été rapportées ^{76,77}. Les médiateurs de l'inflammation, produits en excès dans le choc, et le stress oxydatif et azoté sont responsables d'altérations fonctionnelles mitochondriales en affectant les complexes enzymatiques de la chaîne respiratoire (particulièrement le complexe I) et le transfert d'électrons ^{78,79}. Enfin il existe une « down regulation » de la synthèse de plusieurs sous-unités du complexe I au cours du sepsis ^{80,81}. La plupart des modèles expérimentaux de sepsis s'associent à une diminution de la synthèse d'ATP ^{80,82,83} et de l'activité respiratoire mitochondriale ^{84,85}. Chez l'homme, plusieurs travaux ont également montré des altérations de l'activité respiratoire mitochondriale ^{86,87}. Une association entre la baisse de la concentration tissulaire en ATP et un mauvais pronostic a même été démontrée dans le choc septique ⁸⁶. La signification pathologique de cette dysfonction mitochondriale n'est pas claire et certains ont proposé de l'interpréter comme une réponse adaptative à l'agression visant à augmenter les chances de survie en réduisant le métabolisme cellulaire ⁸⁸.

La réponse inflammatoire intense observée dans le choc septique, médiée en partie par une production dérégulée de cytokines proinflammatoires, est responsable de l'induction d'une phase aigüe de réponse protéique et d'altérations du métabolisme glucidique et lipidique ⁸⁹. La diminution des concentrations plasmatiques et urinaires des acides aminés dans le groupe septique observée dans notre étude est le reflet de cette synthèse protéique accrue. Un travail récent a également montré que le plasma des patients septiques induisait une protéolyse musculaire contribuant ainsi à permettre la synthèse des protéines de l'inflammation ⁹⁰. Au niveau du métabolisme des lipides, l'élévation du rapport AC/CL (0.33 ± 0.16 vs 0.15 ± 0.04 , $p=0.003$) est en faveur d'une stimulation à l'entrée des acides gras à chaîne longue dans la matrice mitochondriale. En revanche, un rapport HB/AA peu augmenté (0.78 ± 0.66 vs 0.46 ± 0.12 , $p=0.643$) signe une altération de la cétogenèse. Ces résultats sont concordants avec ceux d'un travail expérimental où les auteurs avaient mis en évidence une réduction de la capacité oxydative des corps cétoniques et des acylCoA

à chaîne longue dans les mitochondries hépatiques de rats traités par lipopolysaccharide. L'inhibition de la cétogénèse était localisée en aval de la carnitine palmitoyl transférase I (CPT I) et était associée à une diminution de l'activité de la CPT I ⁹¹. La faible concentration des acides gras libres dans le groupe septique en comparaison du groupe cardiogénique ($346 \pm 177.37 \mu\text{mol/L}$ vs $1\,421 \pm 672.26 \mu\text{mol/L}$, $p=0.034$) est à interpréter en fonction des concentrations plasmatiques d'insuline nettement plus élevées dans le groupe septique ($31.35 \pm 43.16 \text{ mUI/L}$ vs $17.42 \pm 20.95 \text{ mUI/L}$, $p=0.300$). Les patients du groupe septique ont probablement développé la classique insulino-résistance associée au sepsis ⁹², comme en témoigne l'élévation du peptide C ($1.79 \pm 1.12 \text{ nmol/L}$ vs $0.68 \pm 0.26 \text{ nmol/L}$, $p=0.027$). Néanmoins les conséquences métaboliques ⁹³ de cette insulino-résistance n'ont pas été observées dans notre étude en raison de l'application d'un protocole strict d'insulinothérapie.

Le sepsis perturbe le métabolisme des glucides à différents niveaux. L'inhibition de la glycogénogénèse s'accompagne d'une augmentation de la disponibilité du glucose et de l'entrée du glucose dans la cellule ⁹⁴⁻⁹⁶. La transcription de différentes enzymes clés de la glycolyse et de la chaîne respiratoire est diminuée ^{81,97}. Le résultat de ces modifications est une réduction de l'entrée du pyruvate dans la mitochondrie et une augmentation de la conversion du pyruvate en lactate ⁹⁸. Ainsi, même si les rapports lactate/pyruvate sont augmentés, mais pas significativement différents entre les groupes septique et cardiogénique (13.22 ± 3.68 vs 13.92 ± 1.30 , $p=0.499$), la cause de l'augmentation est différente pour chacun. Le choc septique s'accompagne donc d'une production de lactate en condition aérobie ⁹⁹. La stimulation de la glycolyse est adaptative à l'état hypermétabolique afin d'assurer le maintien des fonctions cellulaires essentielles ¹⁰⁰.

A la différence du choc cardiogénique où la conversion du pyruvate en acétylCoA est très ralentie, il semble qu'au cours du choc septique l'activation de la pyruvate déshydrogénase par l'insuline exogène augmente la production d'acétylCoA qui peut rentrer dans le cycle de Krebs. La baisse des concentrations du citrate ($\pm$ vs $++$) et du cisaconitate ($17.93 \pm 12.98 \text{ mmol/mol}$ de créatinine vs $25.81 \pm 6.56 \text{ mmol/mol}$ de créatinine, $p=0.0958$) en comparaison du groupe témoin signent une cataplérose à l'entrée du cycle. L'ascension des métabolites restants (α -cétoglutarate, succinate, fumarate) témoigne d'une anaplérose qui ne peut se faire qu'à partir de la

glutamine¹⁰¹ transformée en glutamate et entrant dans le cycle au niveau de l' α -cétooglutarate. La baisse de la concentration plasmatique de glutamine dans le groupe septique par rapport au groupe témoin ($481.43 \pm 193.79 \mu\text{mol/L}$ vs $683.50 \pm 41.47 \mu\text{mol/L}$, $p=0.041$) est en faveur d'une dérivation du métabolisme de cet acide aminé vers le métabolisme énergétique. Les figures 10, 11 et 12 font la synthèse graphique des variations des concentrations des acides organiques urinaires.

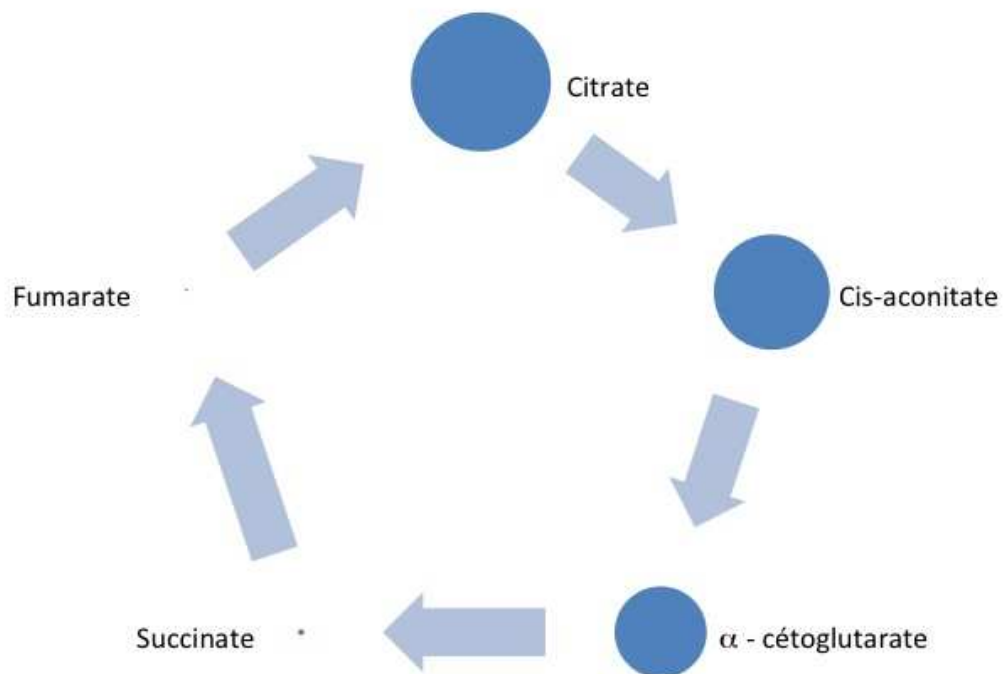


Figure 10: Représentation schématique de la quantité de métabolites dans le groupe témoin. Légende: 1 mmol/mol de créatinine = 1mm sauf pour le citrate (mesure semi-quantitative).

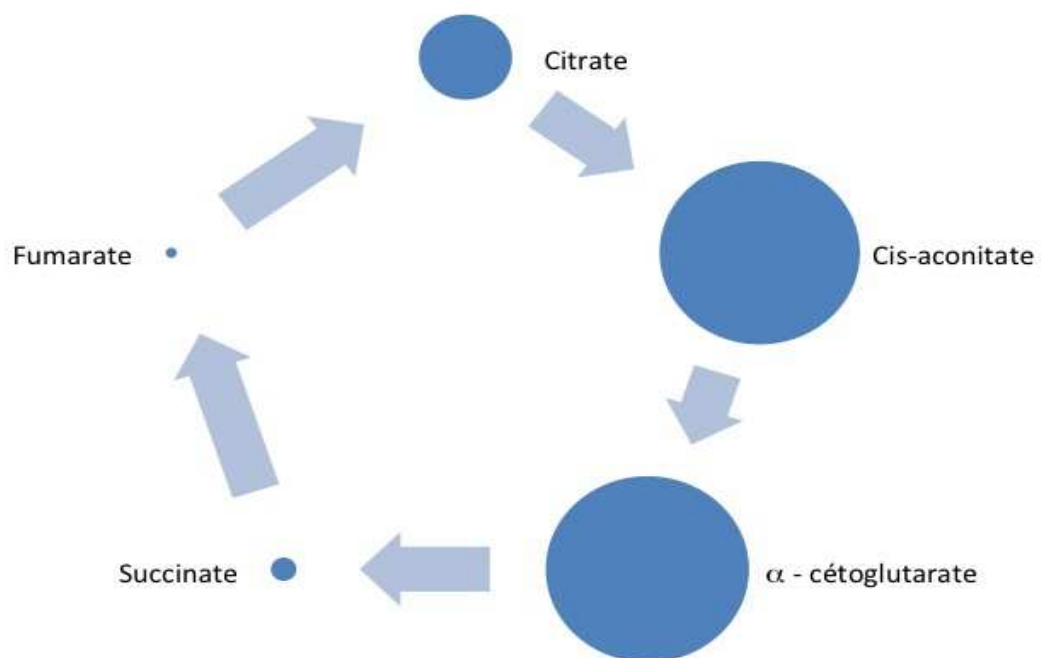


Figure 11: Représentation schématique de la quantité de métabolites dans le groupe cardiogénique. Légende: 1 mmol/mol de créatinine = 1mm sauf pour le citrate (mesure semi-quantitative).

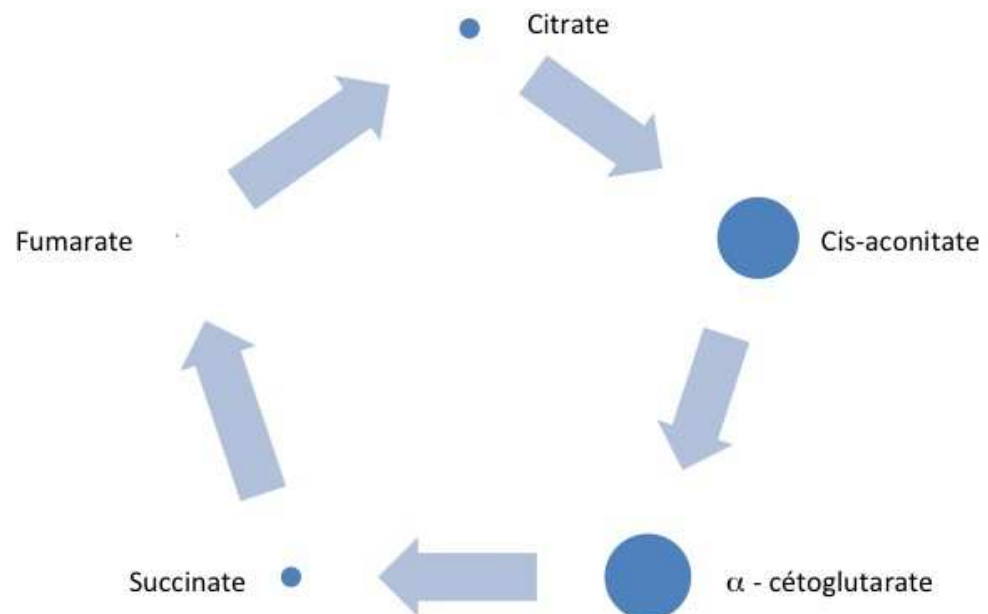


Figure 12: Représentation schématique de la quantité de métabolites dans le groupe septique. Légende: 1 mmol/mol de créatinine = 1mm sauf pour le citrate (mesure semi-quantitative).

Cette étude comporte plusieurs limites. Les effectifs des différents groupes sont faibles ce qui limite la puissance statistique. Néanmoins il s'agit d'une étude pilote, car aucun travail clinique n'avait cherché, jusqu'à présent, à mettre en évidence un état cataplérotique chez des patients hospitalisés pour un état de choc.

Certaines données sont manquantes en raison de dysfonctionnements à différents niveaux du circuit prélèvement-analyse : inversion de tubes, mauvais conditionnement des tubes. Il est indiqué dans chaque tableau de résultats le nombre de sujets sur lequel a porté l'analyse.

La mortalité du groupe cardiogénique n'est pas celle habituellement observée dans la littérature pour ce type de pathologie. En effet, les dernières études rapportent une mortalité hospitalière de 50 à 60% ^{102,103}. Cette discordance peut être expliquée par le fait que la population de notre groupe était plus jeune et présentait moins de comorbidités que celle décrite dans les études de plus grande ampleur.

Au cours de l'épuration extrarénale, il existe une perte d'acides aminés libres de l'ordre de 8 à 12 grammes par séance ¹⁰⁴. Ceci n'explique pas les résultats observés car les groupes septique et cardiogénique sont épurés dans la même proportion mais les concentrations sont perturbées uniquement chez les patients septiques. De plus, il était rare de débiter une hémofiltration avant la 24^{ème} heure de l'admission. L'insuffisance rénale chronique entraîne l'apparition d'un état de dénutrition protéino-énergétique en rapport avec une réduction spontanée des apports alimentaires proportionnels au degré de l'insuffisance rénale chronique, une augmentation du catabolisme protéique, en particulier du fait de l'acidose, une diminution des synthèses protéiques, liée à la résistance périphérique à l'action anabolisante de l'insuline. Ceci n'explique pas non plus le profil des concentrations d'acides aminés en raison de la faible prévalence de l'insuffisance rénale chronique dans le groupe septique (14,29%).

On pourrait inférer que les variations de concentrations observées pour les acides organiques urinaires sont en rapport avec des variations de la quantité d'urines émises par le patient (effet concentration des urines). Or l'examen des quantités d'urine émises pendant la durée de participation ne montre pas de différences entre les groupes septique et cardiogénique.

La corticothérapie fait partie des traitements adjuvants du choc septique. Elle est indiquée en raison de l'existence d'une insuffisance surrénalienne dénommée dans ce contexte : CIRCI (critical illness-related corticosteroid insufficiency) ¹⁰⁵. Bien que l'administration de corticoïdes ne soit pas urgente, il est probablement souhaitable de l'entreprendre dans les premières 24 heures du choc. La molécule utilisée est l'hémisuccinate d'hydrocortisone à la posologie de 200 mg/j. Comme son nom l'indique ce composé comprend du succinate dont on pourrait croire qu'il puisse interférer avec le dosage du succinate urinaire. En réalité, l'apport exogène de succinate est bien trop faible pour fausser le dosage en raison du turnover extrêmement important de chaque intermédiaire du cycle (5 à 200 fois/min) ⁴⁶.

11. Conclusion

Cette étude a permis de caractériser le fonctionnement du cycle de Krebs au cours de la phase initiale de l'état de choc septique et cardiogénique. Dans l'état de choc cardiogénique, on assiste à un « embouteillage du cycle » défini par une augmentation de la concentration des intermédiaires. La diminution de la délivrance cellulaire en oxygène empêche la régénération mitochondriale des équivalents oxydés (NAD^+ et FAD) aboutissant à un ralentissement des réactions du cycle et donc à une accumulation de ses intermédiaires. L'organisme compte quasi exclusivement sur la production de lactate et de corps cétoniques pour sa fourniture énergétique. Dans l'état de choc septique, les anomalies du métabolisme des glucides et des lipides ne permettent pas un rendement énergétique équivalent à celui du choc cardiogénique et suffisant à la survie cellulaire. L'hyperactivation de ces voies métaboliques conduit à un état cataplérotique défini par la diminution des concentrations des intermédiaires du cycle. La conversion de la glutamine en α -cétoglutarate permet de corriger cet état et d'autoriser la poursuite des réactions du cycle. Ce détournement du métabolisme de la glutamine contribue au catabolisme protéique observé dans le choc septique. Ce choix métabolique suppose la persistance d'un fonctionnement même à minima de la chaîne respiratoire pour renouveler les équivalents NAD^+ et FAD . Ce fonctionnement est permis par un apport cellulaire en oxygène conservé mais il ne permet que d'assurer le métabolisme basal au détriment des fonctions spécifiques.

12. Bibliographie

1. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit. Care Med.* 2006;34:344-353.
2. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30:580-588.
3. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 2001;345:1368-1377.
4. Ockenga J, Borchert K, Rifai K, Manns MP, Bischoff SC. Effect of glutamine-enriched total parenteral nutrition in patients with acute pancreatitis. *Clin Nutr.* 2002;21:409-416.
5. Wischmeyer PE, Lynch J, Liedel J, et al. Glutamine administration reduces Gram-negative bacteremia in severely burned patients: a prospective, randomized, double-blind trial versus isonitrogenous control. *Crit. Care Med.* 2001;29:2075-2080.
6. de Beaux AC, O'Riordain MG, Ross JA, et al. Glutamine-supplemented total parenteral nutrition reduces blood mononuclear cell interleukin-8 release in severe acute pancreatitis. *Nutrition.* 1998;14:261-265.
7. Griffiths RD, Allen KD, Andrews FJ, Jones C. Infection, multiple organ failure, and survival in the intensive care unit: influence of glutamine-supplemented parenteral nutrition on acquired infection. *Nutrition.* 2002;18:546-552.
8. Déchelotte P, Hasselmann M, Cynober L, et al. L-alanyl-L-glutamine dipeptide-supplemented total parenteral nutrition reduces infectious complications and glucose intolerance in critically ill patients: the French controlled, randomized, double-blind, multicenter study. *Crit. Care Med.* 2006;34:598-604.
9. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr.* 2004;23:13-21.
10. Fuentes-Orozco C, Cervantes-Guevara G, Muciño-Hernández I, et al. L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition decreases infectious morbidity rate in patients with severe acute pancreatitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32:403-411.
11. Goeters C, Wenn A, Mertes N, et al. Parenteral L-alanyl-L-glutamine improves 6-month outcome in critically ill patients. *Crit. Care Med.* 2002;30:2032-2037.
12. Bakalar B, Duska F, Pachi J, et al. Parenterally administered dipeptide alanyl-glutamine prevents worsening of insulin sensitivity in multiple-trauma patients. *Crit. Care Med.* 2006;34:381-386.

13. Griffiths RD, Jones C, Palmer TE. Six-month outcome of critically ill patients given glutamine-supplemented parenteral nutrition. *Nutrition*. 1997;13:295-302.
14. Bertolini G, Luciani D, Biolo G. Immunonutrition in septic patients: a philosophical view of the current situation. *Clin Nutr*. 2007;26:25-29.
15. Alberts B. *Biologie moléculaire de la cellule*. 3^e éd. Flammarion Médecine; 1997.
16. Neviere R. Physiopathologie mitochondriale et syndrome septique. *Réanimation*. 2008;17:185-191.
17. MITCHELL P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism. *Nature*. 1961;191:144-148.
18. Fillingame RH. Molecular rotary motors. *Science*. 1999;286:1687-1688.
19. Wang H, Oster G. Energy transduction in the F1 motor of ATP synthase. *Nature*. 1998;396:279-282.
20. Peltier S, Burelle Y, Novel-Chate V, et al. Effect of exogenous adenosine and monensin on glycolytic flux in isolated perfused normoxic rat hearts: role of pyruvate kinase. *Mol. Cell. Biochem*. 2005;277:55-61.
21. Orban J-C, Leverve X, Ichai C. Lactate : le substrat énergétique de demain. *Réanimation*. 2010;19:384-392.
22. Hassel B, Ilebekk A, Tønnessen T. Cardiac accumulation of citrate during brief myocardial ischaemia and reperfusion in the pig in vivo. *Acta Physiol. Scand*. 1998;164:53-59.
23. Peuhkurinen KJ, Takala TE, Nuutinen EM, Hassinen IE. Tricarboxylic acid cycle metabolites during ischemia in isolated perfused rat heart. *Am. J. Physiol*. 1983;244:H281-288.
24. Taegtmeyer H. Metabolic responses to cardiac hypoxia. Increased production of succinate by rabbit papillary muscles. *Circ. Res*. 1978;43:808-815.
25. Peuhkurinen KJ. Regulation of the tricarboxylic acid cycle pool size in heart muscle. *J. Mol. Cell. Cardiol*. 1984;16:487-495.
26. Forni LG, McKinnon W, Lord GA, et al. Circulating anions usually associated with the Krebs cycle in patients with metabolic acidosis. *Crit Care*. 2005;9:R591-595.
27. James JH, Luchette FA, McCarter FD, Fischer JE. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet*. 1999;354:505-508.
28. Vary TC, Hazen S. Sepsis alters pyruvate dehydrogenase kinase activity in skeletal muscle. *Mol. Cell. Biochem*. 1999;198:113-118.
29. Hotchkiss RS, Song SK, Neil JJ, et al. Sepsis does not impair tricarboxylic acid cycle in the heart. *Am. J. Physiol*. 1991;260:C50-57.

30. Mason KE, Stofan DA. Endotoxin challenge reduces aconitase activity in myocardial tissue. *Arch. Biochem. Biophys.* 2008;469:151-156.
31. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit. Care Med.* 1999;27:1230-1251.
32. BRUN C, MUNCK O. Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. *Lancet.* 1957;272:603-607.
33. Rudiger A, Stotz M, Singer M. Cellular processes in sepsis. *Swiss Med Wkly.* 2008;138:629-634.
34. Roth E, Funovics J, Mühlbacher F, et al. Metabolic disorders in severe abdominal sepsis: glutamine deficiency in skeletal muscle. *Clin Nutr.* 1982;1:25-41.
35. Austgen TR, Chakrabarti R, Chen MK, Souba WW. Adaptive regulation in skeletal muscle glutamine metabolism in endotoxin-treated rats. *J Trauma.* 1992;32:600-606; discussion 606-607.
36. Lukaszewicz GC, Souba WW, Abcouwer SF. Induction of muscle glutamine synthetase gene expression during endotoxemia is adrenal gland dependent. *Shock.* 1997;7:332-338.
37. Welbourne TC. Interorgan glutamine flow in metabolic acidosis. *Am. J. Physiol.* 1987;253:F1069-1076.
38. Souba WW, Plumley DA, Salloum RM, Copeland EM 3rd. Effects of glucocorticoids on lung glutamine and alanine metabolism. *Surgery.* 1990;108:213-218; discussion 218-219.
39. Souba WW, Herskowitz K, Klimberg VS, et al. The effects of sepsis and endotoxemia on gut glutamine metabolism. *Ann. Surg.* 1990;211:543-549; discussion 549-551.
40. Austgen TR, Chen MK, Flynn TC, Souba WW. The effects of endotoxin on the splanchnic metabolism of glutamine and related substrates. *J Trauma.* 1991;31:742-751; discussion 751-752.
41. Sarantos P, Ockert K, Souba WW. Endotoxin stimulates lymphocyte glutaminase expression. *Arch Surg.* 1993;128:920-924.
42. Inoue Y, Pacitti AJ, Souba WW. Endotoxin increases hepatic glutamine transport activity. *J. Surg. Res.* 1993;54:393-400.
43. Fischer CP, Bode BP, Takahashi K, Tanabe KK, Souba WW. Glucocorticoid-dependent induction of interleukin-6 receptor expression in human hepatocytes facilitates interleukin-6 stimulation of amino acid transport. *Ann. Surg.* 1996;223:610-618; discussion 618-619.

44. Houdijk AP, Rijnsburger ER, Jansen J, et al. Randomised trial of glutamine-enriched enteral nutrition on infectious morbidity in patients with multiple trauma. *Lancet*. 1998;352:772-776.
45. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2009;28:387-400.
46. Brunengraber H, Roe CR. Anaplerotic molecules: current and future. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2006;29:327-331.
47. Mochel F, DeLonlay P, Touati G, et al. Pyruvate carboxylase deficiency: clinical and biochemical response to anaplerotic diet therapy. *Mol. Genet. Metab*. 2005;84:305-312.
48. Feillet F, Merten M, Battaglia-Hsu S-F, et al. Evidence of cataplerosis in a patient with neonatal classical galactosemia presenting as citrin deficiency. *J. Hepatol*. 2008;48:517-522.
49. Russell RR 3rd, Mommessin JI, Taegtmeyer H. Propionyl-L-carnitine-mediated improvement in contractile function of rat hearts oxidizing acetoacetate. *Am. J. Physiol*. 1995;268:H441-447.
50. Russell RR 3rd, Taegtmeyer H. Pyruvate carboxylation prevents the decline in contractile function of rat hearts oxidizing acetoacetate. *Am. J. Physiol*. 1991;261:H1756-1762.
51. Aller M-A, Arias J-I, Alonso-Poza A, Arias J. A review of metabolic staging in severely injured patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2010;18:27.
52. Boekstegers P, Weidenhöfer S, Pilz G, Werdan K. Peripheral oxygen availability within skeletal muscle in sepsis and septic shock: comparison to limited infection and cardiogenic shock. *Infection*. 1991;19:317-323.
53. Neely JR, Morgan HE. Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of heart muscle. *Annu. Rev. Physiol*. 1974;36:413-459.
54. Landow L. Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients. *Crit. Care Med*. 1993;21:S84-91.
55. Lerch R, Tamm C, Papageorgiou I, Benzi RH. Myocardial fatty acid oxidation during ischemia and reperfusion. *Mol. Cell. Biochem*. 1992;116:103-109.
56. Liedtke AJ, Nellis S, Neely JR. Effects of excess free fatty acids on mechanical and metabolic function in normal and ischemic myocardium in swine. *Circ. Res*. 1978;43:652-661.
57. Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW. Relation between serum-free-fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet*. 1968;1:710-714.
58. Borutaite V, Mildaziene V, Brown GC, Brand MD. Control and kinetic analysis of ischemia-damaged heart mitochondria: which parts of the oxidative phosphorylation system are affected by ischemia? *Biochim. Biophys. Acta*. 1995;1272:154-158.

59. Han F, Da T, Riobo NA, Becker LB. Early mitochondrial dysfunction in electron transfer activity and reactive oxygen species generation after cardiac arrest. *Crit. Care Med.* 2008;36:S447-453.
60. Lesnefsky EJ, Slabe TJ, Stoll MS, Minkler PE, Hoppel CL. Myocardial ischemia selectively depletes cardiolipin in rabbit heart subsarcolemmal mitochondria. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001;280:H2770-2778.
61. Poderoso JJ, Lisdero C, Schöpfer F, et al. The regulation of mitochondrial oxygen uptake by redox reactions involving nitric oxide and ubiquinol. *J. Biol. Chem.* 1999;274:37709-37716.
62. Riobó NA, Clementi E, Melani M, et al. Nitric oxide inhibits mitochondrial NADH:ubiquinone reductase activity through peroxynitrite formation. *Biochem. J.* 2001;359:139-145.
63. Qin Y, Vanden Hoek TL, Wojcik K, et al. Caspase-dependent cytochrome c release and cell death in chick cardiomyocytes after simulated ischemia-reperfusion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004;286:H2280-2286.
64. Vanden Hoek TL, Qin Y, Wojcik K, et al. Reperfusion, not simulated ischemia, initiates intrinsic apoptosis injury in chick cardiomyocytes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2003;284:H141-150.
65. 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;166:98-104.
66. Ince C, Sinaasappel M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit. Care Med.* 1999;27:1369-1377.
67. Hotchkiss RS, Rust RS, Dence CS, et al. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F]fluoromisonidazole. *Am. J. Physiol.* 1991;261:R965-972.
68. Kreymann G, Grosser S, Buggisch P, et al. Oxygen consumption and resting metabolic rate in sepsis, sepsis syndrome, and septic shock. *Crit. Care Med.* 1993;21:1012-1019.
69. Rosser DM, Stidwill RP, Jacobson D, Singer M. Oxygen tension in the bladder epithelium rises in both high and low cardiac output endotoxemic sepsis. *J. Appl. Physiol.* 1995;79:1878-1882.
70. Boekstegers P, Weidenhöfer S, Kapsner T, Werdan K. Skeletal muscle partial pressure of oxygen in patients with sepsis. *Crit. Care Med.* 1994;22:640-650.
71. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit. Care Med.* 1999;27:1230-1251.
72. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care.* 2002;6:491-499.

73. Fink M. Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1997;110:87-95.
74. Fink MP. Cytopathic hypoxia. Is oxygen use impaired in sepsis as a result of an acquired intrinsic derangement in cellular respiration? *Crit Care Clin.* 2002;18:165-175.
75. Fink MP. Cytopathic hypoxia. Mitochondrial dysfunction as mechanism contributing to organ dysfunction in sepsis. *Crit Care Clin.* 2001;17:219-237.
76. Gotloib L, Shostak A, Galdi P, Jaichenko J, Fudin R. Loss of microvascular negative charges accompanied by interstitial edema in septic rats' heart. *Circ. Shock.* 1992;36:45-56.
77. Welty-Wolf KE, Simonson SG, Huang YC, et al. Ultrastructural changes in skeletal muscle mitochondria in gram-negative sepsis. *Shock.* 1996;5:378-384.
78. Liaudet L, Soriano FG, Szabó C. Biology of nitric oxide signaling. *Crit. Care Med.* 2000;28:N37-52.
79. Brown GC, Borutaite V. Inhibition of mitochondrial respiratory complex I by nitric oxide, peroxynitrite and S-nitrosothiols. *Biochim. Biophys. Acta.* 2004;1658:44-49.
80. Callahan LA, Supinski GS. Sepsis induces diaphragm electron transport chain dysfunction and protein depletion. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005;172:861-868.
81. Calvano SE, Xiao W, Richards DR, et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature.* 2005;437:1032-1037.
82. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004;286:R491-497.
83. Simonson SG, Welty-Wolf K, Huang YT, et al. Altered mitochondrial redox responses in gram negative septic shock in primates. *Circ. Shock.* 1994;43:34-43.
84. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity. *Crit. Care Med.* 2002;30:276-284.
85. Beltrán B, Mathur A, Duchon MR, Erusalimsky JD, Moncada S. The effect of nitric oxide on cell respiration: A key to understanding its role in cell survival or death. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000;97:14602-14607.
86. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet.* 2002;360:219-223.
87. Fredriksson K, Hammarqvist F, Strigård K, et al. Derangements in mitochondrial metabolism in intercostal and leg muscle of critically ill patients with sepsis-induced multiple organ failure. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2006;291:E1044-1050.
88. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet.* 2004;364:545-548.

89. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit. Care Med.* 2007;35:S441-448.
90. van Hees HW, Schellekens W-JM, Linkels M, et al. Plasma from septic shock patients induces loss of muscle protein. *Crit Care.* 2011;15:R233.
91. Takeyama N, Itoh Y, Kitazawa Y, Tanaka T. Altered hepatic mitochondrial fatty acid oxidation and ketogenesis in endotoxic rats. *Am. J. Physiol.* 1990;259:E498-505.
92. Chambrier C, Laville M, Rhzioual Berrada K, et al. Insulin sensitivity of glucose and fat metabolism in severe sepsis. *Clin. Sci.* 2000;99:321-328.
93. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.* 2004;30:748-756.
94. Agwunobi AO, Reid C, Maycock P, Little RA, Carlson GL. Insulin resistance and substrate utilization in human endotoxemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000;85:3770-3778.
95. Saeed M, Carlson GL, Little RA, Irving MH. Selective impairment of glucose storage in human sepsis. *Br J Surg.* 1999;86:813-821.
96. Wallington J, Ning J, Titheradge MA. The control of hepatic glycogen metabolism in an in vitro model of sepsis. *Mol. Cell. Biochem.* 2008;308:183-192.
97. Callahan LA, Supinski GS. Downregulation of diaphragm electron transport chain and glycolytic enzyme gene expression in sepsis. *J. Appl. Physiol.* 2005;99:1120-1126.
98. Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock.* 1996;6:89-94.
99. Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann. Surg.* 1996;224:97-102.
100. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert P-E. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: a prospective study. *Lancet.* 2005;365:871-875.
101. Bowtell JL, Bruce M. Glutamine: an anaplerotic precursor. *Nutrition.* 2002;18:222-224.
102. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction--etiologies, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000;36:1063-1070.
103. Babaev A, Frederick PD, Pasta DJ, et al. Trends in management and outcomes of patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA.* 2005;294:448-454.

104. Cano NJM, Aparicio M, Brunori G, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: adult renal failure. *Clin Nutr.* 2009;28:401-414.

105. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.* 2008;36:1937-1949.

13. Annexes

Annexe 1 : Score IGS II.

MODE D'ADMISSION	
• Chirurgie programmée	0
• Médecine	6
• Chirurgie urgente	8
MALADIES CHRONIQUES	
• Aucune	0
• Cancer métastatique	9
• Maladie hématologique	10
• Sida	17
SCORE DE GLASGOW	
• 15	0
• 13-14	1
• 10-12	2
• 7-9	3
• ≤ 6	4
ÂGE (ANS)	
• < 40	0
• 40-59	7
• 60-69	12
• 70-74	15
• 75-79	16
• ≥ 80	18
PRESSION ARTÉRIELLE SYSTOLIQUE (mmHg)	
• < 70	13
• 70-99	5
• 100-199	0
• ≥ 200	2
FRÉQUENCE CARDIAQUE (bpm)	
• < 40	11
• 40-69	2
• 70-119	0
• 120-159	4
• ≥ 160	7
TEMPÉRATURE (°C)	
• < 39	0
• ≥ 39	3
PaO₂/FiO₂ SI VM OU CPAP (mmHg)	
• < 100	11
• 100-199	6
• ≥ 200	9

Tiré de : Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. JAMA 1993;270:2957-63.

Remarques

Mode d'admission : • malade chirurgical : malade opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation ; □ • malade chirurgical non programmé : malade ajouté à la liste du programme opératoire dans les 24 heures qui précèdent l'intervention ; □ • malade chirurgical programmé : malade dont l'intervention était prévue au moins 24 heures à l'avance ; □ • malade médical : malade non opéré dans la semaine qui précède ou suit l'admission en réanimation. Les malades de traumatologie non opérés sont considérés comme médicaux.

Maladies chroniques : □ • sida : malade VIH positif avec des complications cliniques telles qu'une pneumonie à *Pneumocystis*, un sarcome de Kaposi, un lymphome, une tuberculose, une infection à toxoplasme. □ • maladie hématologique maligne : lymphome, leucémie aiguë, myélome multiple ; □ • cancer métastatique : dont les métastases ont été prouvées par chirurgie, scanner ou toute autre méthode.

Score de Glasgow : □ si le patient est sédaté, prendre le score estimé avant la sédation par interrogatoire du médecin ou analyse de l'observation.

Âge : □ âge du patient en années selon le dernier anniversaire.

Fréquence cardiaque. □ En cas d'arrêt cardiaque, compter : □ • un rythme cardiaque à 0 (11 points) ; □ • une pression systolique nulle (13 points) ; □ • un score de Glasgow inférieur à 6 (26 points).

PaO₂/FiO₂ : □ compter 0 point à l'item si le patient n'est ni ventilé ni sous CPAP.

Annexe 2 : Variables biologiques standard.

Variables	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age (années)	7	58,86	14,62	39,00	77,00
IMC (kg/m ²)	7	28,29	6,80	22,00	39,00
IGS II	7	43,43	11,49	29,00	56,00
Nombre de défaillances	7	2,57	0,79	2,00	4,00
PH	7	7,45	0,06	7,35	7,52
PaO ₂ (mmHg)	7	158,29	98,04	60,00	356,00
PaCO ₂ (mmHg)	7	31,43	7,55	20,00	41,00
Bicarbonates (mmo/L)	7	22,21	6,56	11,00	31,00
Lactates (mmol/L)	7	2,76	1,73	0,60	6,00
Hémoglobine (g/dL)	7	11,67	2,10	9,00	15,10
Leucocytes (/mm ³)	7	14608	6086	7010	21560
Plaquettes (/mm ³)	7	270857	174342	62000	504000
Fibrinogène (g/L)	7	2,66	1,70	0,50	5,00
INR	1	4,30	.	4,30	4,30
TP (%)	6	53,83	17,28	23,00	71,00
TCA témoin (sec)	7	30,00	0,00	30,00	30,00
TCA patient (sec)	7	95,71	55,26	34,00	180,00
TCA p/t	7	3,19	1,84	1,13	6,00
Urée (mmol/L)	7	10,83	7,26	0,25	22,50
Créatinine (μmol/L)	7	168,29	130,63	81,00	434,00
ASAT (UI/L)	7	1786,00	2491,00	38,00	6389,00
ALAT (UI/L)	7	1051,43	1611,75	32,00	4059,00
Bilirubine (μmol/L)	7	19,84	21,44	5,10	65,00
Albumine (g/L)	7	29,24	4,36	24,20	36,50
CPK (UI/L)	7	4033,00	6943,89	117,00	19110,00
Lipase (UI/L)	7	53,29	22,20	39,00	101,00
Troponine (μg/L)	6	25,53	36,46	0,09	90,00
LDH (UI/L)	6	1383,00	945,19	273,00	2871,00
CRP (mg/L)	7	93,66	109,00	6,50	316,00
glucose (mmol/L)	7	7,26	2,36	3,30	11,10
Ammoniémie (μmol/L)	4	76,25	67,12	23,00	167,00
Noradrénaline (γ/kg/min)	7	0,70	0,68	0,00	2,00
Dobutamine (γ/kg/min)	7	5,74	4,31	0,00	11,20
Fréquence cardiaque (/min)	7	101,00	15,12	82,00	125,00
Pression artérielle moyenne (mmHg)	7	72,00	9,43	58,00	90,00
Index cardiaque (L/min/m ²)	7	2,33	0,41	1,70	3,00
Fraction d'éjection du ventricule gauche (%)	6	31,00	20,93	16,00	70,00
Fraction d'éjection globale (%)	1	10,00	.	10,00	10,00

IMC = indice de masse corporelle (poids/taille²), IGS II = indice de gravité simplifié, PaO₂ = pression artérielle en O₂, PaCO₂ = pression artérielle en CO₂, INR = international normalized ratio, TP = taux de prothrombine, TCA = temps de céphaline activée, ASAT = aspartate amino transférase, ALAT = alanine amino transférase, CPK = créatine phosphokinase, LDH = lactate déshydrogénase, CRP = C-reactive protein.

Groupe cardiogénique.

Variables	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age (années)	14	56,29	16,61	26,00	80,00
IMC (kg/m ²)	14	25,93	3,71	21,00	34,00
IGS II	14	61,14	19,22	34,00	87,00
Nombre de défaillances	14	2,86	0,86	2,00	5,00
PH	13	7,27	0,09	7,09	7,39
PaO ₂ (mmHg)	13	147,92	69,25	69,00	264,00
PaCO ₂ (mmHg)	13	42,54	10,87	28,00	64,00
Bicarbonates (mmo/L)	13	18,47	4,24	13,00	27,00
Lactates (mmol/L)	13	1,85	1,05	0,40	4,10
Hémoglobine (g/dL)	13	9,62	1,96	6,70	13,50
Leucocytes (/mm ³)	13	10833	11115	30	33210
Plaquettes (/mm ³)	13	187000	125043	24000	407000
Fibrinogène (g/L)	13	4,82	2,51	0,60	10,70
INR	2	2,00	0,99	1,30	2,70
TP (%)	11	54,73	13,05	32,00	77,00
TCA témoin (sec)	12	30,00	0,00	30,00	30,00
TCA patient (sec)	12	60,42	44,35	25,00	180,00
TCA p/t	12	2,01	1,48	0,83	6,00
Urée (mmol/L)	13	16,41	19,43	0,22	76,50
Créatinine (μmol/L)	13	216,69	182,66	68,00	603,00
ASAT (UI/L)	13	76,00	84,01	15,00	341,00
ALAT (UI/L)	13	42,85	35,75	18,00	154,00
Bilirubine (μmol/L)	13	18,62	22,39	3,40	77,00
Albumine (g/L)	12	23,42	6,53	15,40	36,30
CPK (UI/L)	13	309,46	449,14	24,00	1318,00
Lipase (UI/L)	9	40,22	37,66	12,00	135,00
Troponine (μg/L)	12	2,28	5,76	0,04	20,04
LDH (UI/L)	11	436,25	348,42	4,73	1131,00
CRP (mg/L)	12	171,96	119,84	47,50	359,00
glucose (mmol/L)	12	8,83	2,98	5,50	15,00
Ammoniumémie (μmol/L)	4	34,00	7,07	25,00	41,00
Noradrénaline (γ/kg/min)	14	0,93	0,90	0,10	3,20
Dobutamine (γ/kg/min)	14	0,51	1,90	0,00	7,10
Fréquence cardiaque (/min)	14	115,21	20,34	72,00	145,00
Pression artérielle moyenne (mmHg)	14	71,29	15,74	46,00	114,00
Index cardiaque (L/min/m ²)	13	4,33	1,45	1,28	6,89
Fraction d'éjection du ventricule gauche (%)	4	60,00	11,55	50,00	70,00
Fraction d'éjection globale (%)	10	22,50	5,38	14,00	31,00

IMC = indice de masse corporelle (poids/taille²), IGS II = indice de gravité simplifié, PaO₂ = pression artérielle en O₂, PaCO₂ = pression artérielle en CO₂, INR = international normalized ratio, TP = taux de prothrombine, TCA = temps de céphaline activée, ASAT = aspartate amino transférase, ALAT = alanine amino transférase, CPK = créatine phosphokinase, LDH = lactate déshydrogénase, CRP = C-reactive protein.

Groupe septique.

Variables	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
Age (années)	8	44,00	12,67	28,00	58,00
IMC (kg/m ²)	8	22,88	2,10	19,00	26,00
Urée (mmol/L)	8	5,47	1,36	3,67	7,68
Créatinine (μmol/L)	8	100,00	14,33	72,00	119,00
ASAT (UI/L)	8	32,50	8,07	25,00	48,00
ALAT (UI/L)	8	44,13	28,78	19,00	90,00
Bilirubine (μmol/L)	8	10,70	4,55	5,10	20,50
Albumine (g/L)	8	45,18	3,79	40,80	52,20
CPK (UI/L)	8	118,13	36,88	44,00	154,00
Lipase (UI/L)	8	28,00	14,75	9,00	50,00
Troponine (μg/L)	0	.	.	.	.
LDH (UI/L)	8	177,00	22,96	140,00	202,00
CRP (mg/L)	8	2,29	3,53	0,20	10,50
glucose (mmol/L)	8	4,70	0,62	3,33	5,44
Ammoniémie (μmol/L)	8	35,50	9,53	21,00	49,00

IMC = indice de masse corporelle (poids/taille²), IGS II = indice de gravité, ASAT = aspartate amino transférase, ALAT = alanine amino transférase, CPK = créatine phosphokinase, LDH = lactate déshydrogénase, CRP = C-reactive protein.

Groupe témoin.

Groupe		Cardiogénique			Septique			Témoin	
Nombre		7 ou 14			13 ou 12			8	
	Quartile 1	Médiane	Quartile 3	Quartile 1	Médiane	Quartile 3	Quartile 1	Médiane	Quartile 3
Acides organiques urinaires mmol/mol de créatinine (moyenne $\pm$ SD)									
Lactate	15,40	50,56	194,00	41,80	63,71	229,37	15,75	63,71	24,50
Pyruvate	24,00	25,78	94,67	28,80	42,87	57,26	14,50	42,87	19,00
Citrate									
Cis-aconitate	27,50	35,00	58,96	6,70	13,85	22,75	21,50	13,85	29,50
α -cétoglutarate	16,00	27,37	66,14	9,27	21,38	24,17	15,00	21,38	22,25
Succinate	2,50	4,47	10,18	1,59	4,53	7,99	3,00	4,53	4,50
Fumarate	0,70	3,00	4,20	0,10	0,80	1,20	0,20	0,80	0,30

SD = standard deviation

Concentrations des acides organiques urinaires.

		Groupe										Test de Kruskal-Wallis		
	Acide aminé (concentration $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatinine)	Cardiogénique			Septique			Témoin			K-Wallis	Septique vs témoin	Cardiogénique vs témoin	Septique vs cardiogénique
		Quartile 1	Médiane	Quartile 3	Quartile 1	Médiane	Quartile 3	Quartile 1	Médiane	Quartile 3	global			
Urine	TAURINE	3,00	6,00	17,00	9,00	25,50	46,00	18,50	26,00	75,50	0,072	0,759	0,037	0,048
	ACIDE ASPARTIQUE	2,00	2,00	9,00	0,00	1,00	3,00	0,00	1,00	1,00	0,105	0,455	0,029	0,149
	HYDROXYPROLINE	0,00	1,00	4,00	0,00	0,50	4,00	0,00	0,00	1,00	0,411	0,249	0,210	0,874
	THREONINE	6,00	7,00	15,00	3,00	8,00	14,00	6,00	8,50	14,00	0,813	0,452	0,861	0,940
	SERINE	14,00	16,00	20,00	7,00	14,00	41,00	15,00	19,00	35,50	0,408	0,182	0,384	0,852
	ASPARAGINE	3,00	5,00	14,00	2,00	4,00	18,00	5,50	6,50	10,50	0,561	0,289	0,486	0,822
	ACIDE GLUTAMIQUE	1,00	1,00	1,00	1,00	1,50	4,00	1,00	1,00	1,50	0,376	0,303	0,677	0,242
	GLUTAMINE	16,00	23,00	29,00	6,00	13,50	35,00	26,00	34,50	43,00	0,078	0,048	0,056	0,502
	PROLINE	0,00	1,00	4,00	0,00	1,50	4,00	0,00	0,00	0,00	0,111	0,040	0,094	0,847
	GLYCINE	22,00	32,00	122,00	11,00	19,50	43,00	49,00	53,50	145,50	0,062	0,020	0,271	0,296
	ALANINE	6,00	21,00	23,00	9,00	16,50	42,00	11,50	17,00	27,50	0,841	1,000	0,685	0,550
	CITRULLINE	0,00	0,00	6,00	1,00	3,00	4,00	0,00	1,00	1,00	0,122	0,029	0,853	0,323
	ACIDE α -AMINOABUTYRIQUE	3,00	7,00	8,00	3,00	7,50	13,00	3,00	4,00	4,50	0,235	0,080	0,407	0,599
	VALINE	3,00	3,00	5,00	3,00	4,00	10,00	2,50	3,00	4,00	0,396	0,175	0,631	0,518
	1/2 CYSTINE	7,00	19,00	28,00	4,00	9,50	17,00	5,00	6,00	9,00	0,283	0,337	0,091	0,501
	METHIONINE	0,00	2,00	2,00	1,00	1,00	3,00	0,00	1,00	1,00	0,167	0,082	0,126	0,593
	ISOLEUCINE	2,00	3,00	4,00	2,00	5,50	12,00	2,00	2,00	2,00	0,059	0,031	0,067	0,274
	LEUCINE	1,00	2,00	3,00	2,00	7,00	12,00	1,00	2,00	2,50	0,005	0,007	0,951	0,010
	TYROSINE	4,00	6,00	14,00	3,00	7,50	13,00	5,50	9,50	11,50	0,841	0,656	0,560	0,881
	ACIDE β -AMINOISOBUTYRIQUE	6,00	16,00	21,00	9,00	21,00	45,00	7,00	8,00	10,50	0,043	0,012	0,130	0,526
	ORNITHINE	3,00	4,00	5,00	3,00	4,00	6,00	4,00	4,00	5,00	0,619	0,433	0,432	0,591
	1 METHYLHISTIDINE	1,00	2,00	5,00	1,00	2,00	4,00	12,50	31,00	51,00	0,002	0,001	0,015	0,759
	HISTIDINE	5,00	8,00	49,00	3,00	7,50	56,00	36,50	64,50	84,00	0,080	0,056	0,037	0,940
	LYSINE	14,00	20,00	68,00	5,00	9,00	20,00	3,00	4,00	20,00	0,053	0,099	0,064	0,077
	3 METHYLHISTIDINE	8,00	27,00	37,00	13,00	26,00	49,00	20,50	22,50	32,50	0,828	0,682	0,954	0,550
	ARGININE	1,00	1,00	2,00	0,00	1,00	3,00	1,00	1,00	1,50	0,972	0,829	0,890	0,877
	PHENYLALANINE	2,00	5,00	9,00	6,00	9,50	21,00	2,50	3,50	5,00	0,034	0,008	0,433	0,248
	HOMOCYSTINE	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,525	0,450	0,248	0,580
	AMINOACIDURIE TOTALE	209,00	393,00	442,00	164,00	269,00	638,00	231,00	433,00	630,00	0,681	0,413	0,562	0,737

		Groupe										Test de Kruskal-Wallis		
	Acide aminé (concentration $\mu\text{mol/L}$)	Cardiogénique			Septique			Témoin			K-Wallis	Septique vs témoin	Cardiogénique vs témoin	Septique vs cardiogénique
		Quartile 1	Médiane	Quartile 3	Quartile 1	Médiane	Quartile 3	Quartile 1	Médiane	Quartile 3	global			
Plasma	TAURINE	30,89	48,37	59,67	37,29	53,13	94,92	69,67	75,64	78,53	0,079	0,172	0,021	0,296
	ACIDE ASPARTIQUE	1,34	1,98	3,00	1,62	2,32	3,23	2,57	2,83	3,44	0,398	0,246	0,247	0,709
	HYDROXYPROLINE	4,00	6,45	10,83	5,16	7,22	15,36	12,06	15,78	21,27	0,051	0,041	0,028	0,654
	THREONINE	45,32	118,27	227,46	43,83	71,25	90,31	124,48	134,91	154,15	0,036	0,005	0,643	0,296
	SERINE	39,82	45,01	153,72	38,55	47,43	59,76	102,85	114,39	129,27	0,016	0,002	0,298	0,456
	ASPARAGINE	24,78	50,45	122,54	29,31	39,91	56,61	53,01	57,85	61,09	0,167	0,041	0,817	0,412
	ACIDE GLUTAMIQUE	28,88	34,43	66,45	20,96	34,19	49,13	44,19	52,31	69,16	0,055	0,019	0,203	0,332
	GLUTAMINE	313,02	631,61	857,65	359,89	458,07	548,00	648,03	682,60	725,50	0,037	0,006	0,298	0,456
	PROLINE	55,54	135,40	431,43	86,65	122,44	217,56	210,27	231,42	250,20	0,122	0,041	0,165	1,000
	GLYCINE	99,95	202,16	287,83	150,62	168,91	262,74	217,85	273,85	302,05	0,071	0,020	0,132	0,941
	ALANINE	195,66	304,59	468,89	135,92	257,09	354,91	328,40	383,05	442,53	0,055	0,020	0,418	0,179
	CITRULLINE	5,40	17,70	31,53	9,23	14,42	24,59	26,24	33,08	39,40	0,008	0,001	0,064	0,765
	ACIDE α -AMINOABUTYRIQUE	14,40	22,71	59,33	16,71	25,43	44,72	23,44	30,33	37,62	0,864	0,682	0,563	1,000
	VALINE	96,31	178,10	291,50	123,41	149,03	225,12	236,63	266,13	286,39	0,019	0,003	0,247	0,456
	1/2 CYSTINE	64,00	112,00	168,00	53,00	79,50	116,00	90,50	106,50	115,50	0,188	0,142	0,385	0,156
	METHIONINE	10,81	24,81	85,84	10,83	15,45	31,77	21,47	22,32	24,06	0,737	0,539	0,643	0,551
	ISOLEUCINE	19,00	81,00	105,00	26,00	39,75	71,00	60,58	67,96	78,77	0,202	0,056	0,817	0,351
	LEUCINE	41,84	141,37	150,50	60,54	81,44	119,20	125,69	150,17	163,38	0,034	0,008	0,298	0,296
	TYROSINE	30,59	65,64	240,41	41,60	50,45	58,72	56,71	59,99	63,31	0,296	0,076	0,817	0,502
	PHENYLALANINE	53,04	67,66	139,59	54,03	92,67	139,00	58,45	61,14	62,83	0,264	0,116	0,247	0,765
	HOMOCYSTINE	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00				
	ORNITHINE	15,94	32,54	144,27	31,42	42,40	54,34	80,05	89,28	106,47	0,019	0,002	0,203	0,941
	LYSINE	49,15	60,01	108,27	46,12	63,68	81,14	81,55	90,68	96,88	0,102	0,024	0,298	0,654
	HISTIDINE	104,31	204,96	288,72	83,20	116,37	162,16	183,33	208,82	237,04	0,063	0,017	0,728	0,205
	3 METHYLHISTIDINE	9,20	13,04	21,68	12,20	17,89	24,57	7,17	12,27	20,71	0,301	0,172	0,728	0,263
	ARGININE	14,06	17,83	64,90	17,63	24,55	30,05	46,15	49,05	60,22	0,049	0,005	0,298	0,823
	AMINOACIDEMIE TOTALE	1951,00	2953,00	4216,00	1705,00	2002,00	3331,00	3202,50	3254,50	3387,50	0,153	0,088	0,203	0,296

Concentrations des acides aminés plasmatiques.

VU

NANCY, le **23 septembre 2011**

Le Président de Thèse

Professeur B. LEVY

NANCY, le 26 septembre 2011

Le Doyen de la Faculté
de Médecine

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE 3773

NANCY, le 30/09/2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME

Objectif. – Démontrer l'existence d'une cataplérose dans le choc septique.

Type d'étude. – Observationnelle, monocentrique, prospective et contrôlée.

Matériel et méthodes. – Mesure des concentrations des acides organiques urinaires, des concentrations plasmatiques et urinaires des acides aminés, du lactate, du pyruvate, des acides gras libres et des corps cétoniques dans deux groupes de patients (un groupe en choc septique et un groupe en choc cardiogénique) et dans un groupe témoin.

Résultats. – 21 patients (14 patients en choc septique et 7 patients en choc cardiogénique) et 8 témoins étaient inclus dans l'étude. Le citrate ($\pm$ vs $++$) et le cisaconitate (17.93 ± 12.98 vs 25.81 ± 6.56 , $p=0.0958$) avaient une tendance à la diminution dans le groupe septique par rapport au groupe témoin. Le cisaconitate (42.21 ± 17.91 vs 25.81 ± 6.56 , $p=0.0491$) et le fumarate (5.59 ± 9.16 vs 0.26 ± 0.08 , $p=0.0083$) étaient augmentés dans le groupe cardiogénique par rapport au groupe témoin.

Conclusion. – Il existe une cataplérose dans le choc septique mais pas dans le choc cardiogénique.

TITRE EN ANGLAIS

CATAPLEROSIS IN SHOCK STATES

THESE : MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2011

MOTS CLEFS :

Cataplérose, cycle de Krebs, dysfonction mitochondriale, état de choc, glutamine, métabolisme énergétique, sepsis.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex.