

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2006

N°

**THESE**

pour le

DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
SPECIALITE ANESTHESIE REANIMATION CHIRURGICALE

par

Eric HOLLECKER  
Né le 30 mai 1973 à Toulon (Var)

---

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2006

---

INTERET DU MONITORAGE DE LA SATURATION VEINEUSE  
CENTRALE EN OXYGENE DANS LA PRISE EN CHARGE DU  
CHOC SEPTIQUE EN REANIMATION

---

Président : Monsieur le Professeur Michel PINAUD

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Marc LEONE

## **AVANT-PROPOS**

Le sepsis et le choc septique s'intègrent dans une entité pathologique faisant suite à un phénomène infectieux. Ce phénomène, ainsi que les mécanismes de défense mis en place, dépasse les limites du foyer initial pour provoquer des altérations diffuses du fonctionnement de l'organisme. L'aboutissement est un syndrome de défaillance multiviscérale associé à des troubles du métabolisme énergétique cellulaire ainsi qu'à des perturbations de l'approvisionnement tissulaire en substrats. Cette pathologie est fréquente et grevée d'une mortalité, d'une morbidité et d'un coût non négligeable. La survenue du sepsis dépend d'évènements physiopathologiques complexes dont les mécanismes sont fréquemment remis à jour. La prise en charge des patients a récemment fait l'objet de recommandations consensuelles. Le but est d'améliorer le pronostic vital qui reste mauvais. L'objectif essentiel du traitement hémodynamique est de rétablir au plus vite un statut hémodynamique compatible avec un apport d'oxygène et de substrats énergétiques adapté aux besoins des organes.

## TABLE DE MATIERES

<b>AVANT-PROPOS .....</b>	<b>2</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>7</b>
<b>I : DEFINITIONS.....</b>	<b>7</b>
<b>II : EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>7</b>
<b>III : PHYSIOPATHOLOGIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1 : Immunomodulation au cours du sepsis .....</b>	<b>8</b>
<b>A : Le déroulement de la réponse inflammatoire.....</b>	<b>9</b>
— Le complexe CD14-LPB .....	9
— Les récepteurs homologues Toll.....	9
— La transduction .....	10
— Amplification.....	10
— La migration leucocytaire .....	11
— La phagocytose et la bactéricidie.....	11
<b>B : La théorie pro-inflammatoire .....</b>	<b>11</b>
<b>C : La théorie de l'immunosuppression .....</b>	<b>12</b>
<b>D : Mécanismes à l'origine de l'immunosuppression .....</b>	<b>12</b>
<b>2 : Interférences avec l'hémostase .....</b>	<b>13</b>
<b>3 : Atteinte microvasculaire et endothéliale au cours du sepsis .....</b>	<b>15</b>
<b>4 : Défaillance cardiaque .....</b>	<b>16</b>
<b>5 : Extraction tissulaire de l'oxygène .....</b>	<b>17</b>
<b>6 : Métabolisme anaérobie .....</b>	<b>18</b>

<b>IV : PRISE EN CHARGE HEMODYNAMIQUE DU CHOC SEPTIQUE</b>	<b>19</b>
<b>1 : Diagnostic</b>	<b>20</b>
<b>2 : Principes de la prise en charge</b>	<b>21</b>
<b>A : Correction de l'hypovolémie</b>	<b>21</b>
<b>B : Agents vasoconstricteurs.</b>	<b>21</b>
<b>C : Agents inotropes</b>	<b>23</b>
<b>D : Traitements associés</b>	<b>23</b>
<b>3 : Objectifs de la prise en charge</b>	<b>24</b>
<b>ETUDE</b>	<b>26</b>
<b>I : OBJECTIFS</b>	<b>26</b>
<b>II : PATIENTS ET METHODES</b>	<b>27</b>
<b>1 : Inclusion des patients</b>	<b>27</b>
<b>A : Critères d'inclusion</b>	<b>27</b>
<b>B : Critères d'exclusion</b>	<b>28</b>
<b>2 : Surveillance hémodynamique par thermodilution transpulmonaire</b>	<b>28</b>
<b>3 : Protocole de traitement</b>	<b>29</b>
<b>4 : Recueil des mesures</b>	<b>30</b>
<b>5 : Analyse statistique.</b>	<b>31</b>
<b>III : RESULTATS</b>	<b>32</b>
<b>1 : Données générales</b>	<b>32</b>
<b>2 : Surveillance de la SvcO<sub>2</sub></b>	<b>33</b>
<b>3 : Surveillance de la lactatémie</b>	<b>33</b>
<b>4 : Surveillance hémodynamique</b>	<b>34</b>
<b>5 : Surveillance biologique</b>	<b>34</b>

6 : Évolution des marqueurs pronostiques .....	35
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>36</b>
<b>I : VALIDITE DES RESULTATS.....</b>	<b>36</b>
<b>II : CONFRONTATION DES RESULTATS AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>37</b>
<b>1 : Données générales .....</b>	<b>37</b>
<b>2 : Mesure de la SvcO<sub>2</sub>.....</b>	<b>37</b>
<b>3 : Mesures de la lactatémie .....</b>	<b>38</b>
<b>4 : Données hémodynamiques.....</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>42</b>
<b>TABLEAUX.....</b>	<b>43</b>
<b>GRAPHIQUES .....</b>	<b>53</b>
<b>FIGURES .....</b>	<b>61</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>72</b>

# **INTRODUCTION**

## **I : DEFINITIONS**

Le sepsis est défini par l'association d'une infection (prouvée ou présumée) et d'un syndrome de réponse inflammatoire systémique [6]. Celui-ci est affirmé par la présence d'au moins deux des signes suivants : une température corporelle supérieure à 38 °C ou inférieure à 36 °C, une fréquence cardiaque supérieure à 90/min, une fréquence respiratoire supérieure à 20/min, une leucocytose supérieure à 12000 éléments/mm<sup>3</sup> ou une leucopénie inférieure à 4000 éléments/mm<sup>3</sup>. En raison du caractère peu spécifique de cette définition, de nouveaux critères diagnostics ont été proposés récemment au cours d'une conférence de consensus internationale [78]. Cette nouvelle définition présente cependant l'inconvénient de rendre le sens du sepsis assez vague, décrivant l'association de « quelques signes » parmi un grand nombre. Il y apparaît, en particulier, que le sepsis peut comporter, ou non, des perturbations hémodynamiques. Il en a été fait une synthèse que l'on retrouve notamment dans les recommandations francophones (Tableau I) [23].

Le sepsis sévère est défini par la présence d'un sepsis, associé à au moins une défaillance d'organe [23]. Pour la défaillance respiratoire, les critères diagnostiques sont ceux de la conférence de consensus de 1994, c'est-à-dire un rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inférieur à 300 [14]. Les autres défaillances sont résumées dans le Tableau I. Le choc septique est défini par l'existence d'un sepsis associé à une hypotension réfractaire à une épreuve de remplissage vasculaire par 20 à 40 ml/Kg de soluté cristalloïde (Tableau I) [23]. La définition de la bactériémie correspond à la présence de bactéries dans le sang, identifiée par hémoculture. Cependant, 20 à 30 % des patients ne présentent pas d'infection documentée [78].

## **II : EPIDEMIOLOGIE**

L'incidence annuelle des cas de sepsis est de l'ordre de 50 à 95 cas pour 100 000 habitants [84]. Neuf pour cent des patients présentant un sepsis évoluent vers le sepsis sévère et 3 % de ces derniers présentent un choc septique [103]. Le choc septique représente 10 % des motifs d'admissions en réanimation [8]. L'incidence des infections documentées à germes gram négatif a diminué ces dernières années. Elles représentent 25 à 30 % des cas et les infections à germes gram positif 30 à 50 % des cas. Le reste est représenté par des infections

polymicrobiennes. Dans 30 % des cas les cultures restent négatives, essentiellement lors d'infections communautaires préalablement traitées par antibiotiques [8].

La mortalité directement attribuable au choc septique est autour de 26 % [8]. Cela représente environ 200 000 morts en Europe par an [59]. Par comparaison, la mortalité par infarctus du myocarde est évaluée à 180 000 par an [68]. Dans une étude rétrospective, il semble apparaître que l'espérance de vie d'un patient ayant survécu à un choc septique est diminuée de 4 à 8 ans en moyenne [100]. De plus, le choc septique augmente la durée de séjour en réanimation ainsi que la durée d'hospitalisation totale [8].

### **III : PHYSIOPATHOLOGIE**

#### **1 : Immunomodulation au cours du sepsis**

L'inflammation nécessite l'intervention d'un réseau de médiateurs dont les leucocytes et l'endothélium sont les principaux effecteurs. Ce réseau est quiescent à l'état normal. Les neutrophiles et les monocytes constituent « la force de frappe » des cellules inflammatoires circulantes. Ils existent, dans le sang, à l'état non activé, mais leur demi-vie est réduite à environ un jour du fait de l'apoptose (mort cellulaire programmée). Une agression tissulaire, par un microorganisme, provoque une activation de ces cellules par des phénomènes de reconnaissance du pathogène, de transduction et d'amplification. Ces cellules se transforment en phagocytes, libérant de nombreux médiateurs, des enzymes et des radicaux libres. Leur nombre est augmenté du fait d'une accélération des processus de maturation. Les agents chimiotactiques et les molécules d'adhésion attirent ces cellules au site de l'inflammation où l'agent pathogène est phagocyté puis éliminé. Les fragments du pathogène sont présentés aux lymphocytes, responsables de la réponse immune adaptée spécifique. Les leucocytes libèrent également des médiateurs régulant le processus inflammatoire.

La finalité de l'inflammation est de circonscrire la lésion et d'éliminer l'agent infectieux en mobilisant les moyens de défense cellulaires et humoraux. Lorsque la lésion infectieuse ne peut être circonscrite, l'inflammation se généralise, aboutissant à une activation majeure et incontrôlée de la cascade immuno-inflammatoire en dehors du foyer infectieux. La conséquence finale de cette activation est un syndrome de défaillance multiviscérale suivi éventuellement du décès [16].

## A : Le déroulement de la réponse inflammatoire

La réaction inflammatoire débute par la reconnaissance de composants bactériens. Il semble qu'elle soit initiée par des signaux de danger plutôt que par une stricte reconnaissance du soi et du non-soi [85]. Ces signaux sont déclenchés par des structures moléculaires associées aux micro-organismes (pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)) (Tableau II) [64]. La structure la mieux décrite est celle du lipopolysaccharide (LPS, aussi désigné endotoxine), enfoui dans la membrane externe des bactéries à Gram négatif. Les bactéries à Gram positif ne possèdent pas de LPS, mais leur paroi contient le peptidoglycane et l'acide lipotéichoïque qui ont la capacité de se lier à des récepteurs membranaires et d'activer l'inflammation (Tableau II) [95]. D'autres voies sont susceptibles d'activer le système immunitaire notamment, les séquences non méthylées de l'ADN bactérien contenant des dinucléotides cytosine-phosphate-guanine, dénommés motifs CpG (Tableau II) [67]. Des récepteurs, appartenant à la famille des homologues des protéines Toll de la drosophile, ont un rôle essentiel dans la reconnaissance de tous ces éléments [124].

### — Le complexe CD14-LPB

L'activation de fonction inflammatoire, dans le modèle des infections à bactérie à Gram négatif, est dépendante de la présence d'une protéine liant le LPS (LPB, LPS Binding Protein) et d'un corécepteur, le CD14 (Figure I), (Tableau II) [123]. Ce ligand est présent à la surface des monocytes/macrophages. Il apparaît sous une forme membranaire (mCD14) ou soluble (sCD14). Cette dernière permet à de nombreuses cellules, dépourvues constitutionnellement de ce récepteur, de réagir en présence du LPS. Le complexe ainsi formé va activer la transduction membranaire par l'intermédiaire de l'analogue de la protéine Toll de la drosophile (Toll Like Receptor, TLR) (Figure I), (Tableau II) [16].

### — Les récepteurs homologues Toll

Une famille de dix TLR a été identifiée, avec des ligands spécifiques pour les bactéries et les champignons. Les TLRs ont un domaine intracellulaire homologue à celui du récepteur de l'IL-1 (Toll Interleukin 1 Receptor, TIR) [94].

Il existe d'autres systèmes, incluant les récepteurs des lipoprotéines de faible densité (LDL) acétylées (macrophages scavenger receptors, MSR), situés sur la membrane cellulaire des macrophages-monocytes. Ils interagissent avec le pôle hydrophobe des LPS bactériens, l'intégrine CD11b/CD18 et les canaux ioniques (Figure I). Des structures intracytoplasmiques participent également à la propagation du signal. Par exemple, les TIRAP (Toll/IL-1 récepteur

homologue) contenant une molécule adaptatrice dénommée MyD88, ou les protéases NOD1 et NOD2 (pour nucleotide binding oligomerization domain) [9].

#### — La transduction

La cascade des protéines kinases (MAPK) aboutit à la transcription du NF $\kappa$ B (Figure I) en le scindant de son inhibiteur (I $\kappa$ B). Le NF $\kappa$ B pénètre alors dans le nucleus où il se lie à la région promotrice du gène codant la synthèse du NO inductible (iNOS) et active sa transcription [125]. Celui-ci aura un rôle de second messenger pour la production de cytokines. Lors du choc septique, ces dernières apparaissent dans le sang dont elles sont normalement absentes [21].

#### — Amplification

La famille des cytokines pro-inflammatoires comprend, notamment, le TNF $\alpha$ , l'IFN, l'IL-1, l'IL-2 et l'IL-6. Ces cytokines vont provoquer le recrutement, l'activation et la migration de leucocytes vers le site infectieux [43]. Elles vont activer la synthèse de cytokines supplémentaires par les lymphocytes T et NK, notamment, ce qui va aboutir à une véritable activation en cascade de l'immunité [21]. L'activation du système inflammatoire permet la synthèse et la libération de médiateurs lipidiques à durée de vie courte, comme le facteur d'activation plaquettaire (PAF), le thromboxane A<sub>2</sub> et des leucotriènes. Le PAF est exprimé par les cellules endothéliales en réponse à différents stimuli. Il pourrait augmenter l'adhésion leucocytaire. Des concentrations élevées sont retrouvées chez les patients en choc ou en sepsis [69]. Les cytokines activent les hépatocytes qui produisent des protéines de l'inflammation. Parmi ces protéines, la protéine C réactive (CRP) a un intérêt particulier [99]. Son comportement est proche de celui d'un anticorps reconnaissant certaines bactéries et la paroi de champignons. La CRP participe à l'activation du complément.

L'activation du complément a pour conséquence l'opsonisation du micro-organisme (C3b, C4b) ce qui facilite la phagocytose. De nouvelles cellules immunitaires sont recrutées par les anaphylatoxines (C3a, C5a) et le complexe d'attaque de membrane (C8, C9) provoque la destruction directe du pathogène. Son activation dans la circulation peut, par contre, conduire à des lésions cellulaires endothéliales et participer à l'activation globale de l'immunité [47].

### — La migration leucocytaire

Une cascade d'interactions multiples, au niveau moléculaire, contrôle la pénétration des leucocytes dans le tissu inflammatoire [43]. Le contact initial des leucocytes avec la cellule endothéliale est médié par les sélectines. Le leucocyte roule le long de la surface de l'endothélium. L'activation des chemokines conduit à l'expression des intégrines qui contrôlent l'adhésion définitive du leucocyte sur la cellule endothéliale. Les polynucléaires, activés dans le sang lors du sepsis, vont produire des radicaux libres de l'oxygène et des protéases. Ils sont susceptibles de provoquer des lésions endothéliales, des altérations des liaisons intercellulaires et des anomalies rhéologiques en s'accumulant dans la lumière vasculaire [86].

### — La phagocytose et la bactéricidie

L'activation des cellules inflammatoires augmente les capacités phagocytaires du fait de la mobilisation du cytosquelette et de l'expression du complément. Une fois phagocyté, le micro-organisme est exposé à des agents bactéricides dont les enzymes histotoxiques et les radicaux libres de l'oxygène, formés à partir de la NADPH oxydase. Puis les fragments bactériens sont exposés aux cellules de l'immunité retardée.

L'intérêt de la famille d'enzymes PARP, pour poly (ADP ribose) polymérase doit être souligné. Lors d'un sepsis, les radicaux libres induisent des lésions de l'ADN, entraînant une activation des PARP in vitro et in vivo. Le monoxyde d'azote (NO) a également été décrit comme en étant un activateur. C'est en fait la génération de peroxy-nitrite, secondaire à l'interaction entre les radicaux NO et O<sub>2</sub>, qui est à l'origine de la destruction du brin d'ADN ce qui provoque l'activation des PARP [79]. Cette activation, en présence d'endotoxine, a un effet inhibiteur sur la chaîne de respiration mitochondriale et réduit les concentrations d'ATP intracellulaires. Une action directe sur les cellules endothéliales, liée à la libération de radicaux libres de l'oxygène dans la microcirculation, pourrait expliquer en partie la défaillance microvasculaire dans le choc septique [79].

## **B : La théorie pro-inflammatoire**

D'après la théorie classique du sepsis, le micro-organisme n'était qu'un passant, activant un arsenal de médiateurs si puissants qu'ils mettaient son hôte en danger en raison d'une inflammation suraiguë [115]. Dans cette optique, de nombreuses études cliniques ont eu pour objectif de bloquer l'inflammation : les corticoïdes à forte dose [17], les anti-endotoxines [7], les antagonistes du TNF [3], les antagonistes des récepteurs de l'interleukine 1 [39].

L'échec de ces études remet en question la pertinence de cette théorie [57]. En fait, celle-ci repose sur des modèles animaux caricaturaux ne correspondant qu'à de rares situations cliniques. Les doses de bactéries ou d'endotoxines administrées sont telles qu'elles entraînent une « tempête cytokinique » [31]. Ce modèle n'est observé que dans de rares situations cliniques, comme lors du *purpura fulminans*. Des enfants atteints d'un purpura méningococcique ont des concentrations de TNF élevées dans 55 % des cas [44]. *A contrario*, les patients septiques ne présentent des concentrations de TNF soluble détectables que dans 10 à 20 % des cas [92].

### **C : La théorie de l'immunosuppression**

Les patients septiques ont une perte de l'hypersensibilité retardée, une incapacité à éliminer l'agent infectieux et une prédisposition aux infections nosocomiales [71]. De plus, bien qu'il existe une forte activation inflammatoire au niveau plasmatique, cela n'est pas systématiquement le cas au niveau tissulaire [74]. Plusieurs études ont montré une diminution paradoxale de certains médiateurs de l'inflammation, dans le sang, lors du choc septique. Ainsi, la mesure de la sécrétion de TNF et d'IL-1 par les cellules du sang total, chez des patients ayant un sepsis évolué, est moindre que chez les sujets contrôles [90]. Il a été montré que l'administration d'interféron- $\gamma$  (IFN) restaurait l'activité des macrophages, qui était diminuée lors du sepsis [34]. Il a aussi été retrouvé une diminution de la translocation du NF $\kappa$ B, dans les monocytes de patients présentant un sepsis sévère, et une faible concentration cytoplasmique de I $\kappa$ B [4]. Il semble que ce phénomène d'immunodépression soit lié à un déséquilibre entre les différents mécanismes régulateurs de l'activité inflammatoire en faveur de l'activité anti-inflammatoire.

### **D : Mécanismes à l'origine de l'immunosuppression**

Les lymphocytes T CD4 présentent deux types de réponses immunitaires. Ils sécrètent soit des cytokines pro-inflammatoires (réponse Th1), soit des cytokines anti-inflammatoires (réponse Th2) [1]. La communication entre les systèmes neuroendocrines et immunitaires est probablement au centre de cette régulation. Ainsi, l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien est à l'origine de la sécrétion de stéroïdes et de catécholamines, qui ont des propriétés immunosuppressives [20]. La diminution de la réponse inflammatoire semble se faire par installation d'une anergie immunitaire.

Son mécanisme pourrait être, en partie, lié à des phénomènes d'apoptose. Il s'agit d'une forme de suicide cellulaire, par activation de protéases intracellulaires qui désassemblent les cellules [102]. La libération de glucocorticoïdes endogènes a été mise en cause dans l'apoptose lymphocytaire [40]. Lors du sepsis, une diminution du nombre de lymphocytes B, de lymphocytes T CD4 et de cellules dendritiques est observée [58]. Les essais visant à limiter l'apoptose améliorent les chances de survie dans des modèles animaux [25].

Il est aussi décrit une inactivation des cellules mononucléées, caractérisée par une diminution de l'expression de HLA-DR chez les patients septiques [98]. Lors d'une agression infectieuse, le monocyte présente l'antigène aux lymphocytes T afin d'initier la réponse anti-infectieuse secondaire. Cette présentation requiert l'expression d'un complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le CMH, appelé complexe HLA chez l'homme, est un ensemble de gènes d'expression codominante. Les molécules HLA de classe II (HLA-DR, DP et DQ) sont exprimées sur les cellules présentant l'antigène aux lymphocytes T, en particulier les monocytes et macrophages. Leur expression est modulée par des cytokines, dont l'interféron- $\gamma$ . Il a été démontré que l'expression de HLA-DR à la surface des cellules était inversement corrélée à la sévérité du syndrome septique. Ce défaut d'expression est lié à la ré-endocytose et la séquestration intracellulaire des molécules du CMH de classe II. La production excessive de cytokines anti-inflammatoires serait en cause. Les essais réalisés mettent en évidence que l'administration d'un anticorps monoclonal anti-IL-10 augmente l'expression de HLA-DR dans le choc septique [41]. L'IFN- $\gamma$  est une cytokine pro-inflammatoire qui restaure l'expression HLA-DR et la production de TNF. Une augmentation de la mortalité chez les patients septiques recevant un inhibiteur du TNF a été observée [38]. De même, un sous-groupe de patients, traités par IFN- $\gamma$ , présentait une amélioration de survie dans une étude prospective [34].

## **2 : Interférences avec l'hémostase**

Alors qu'une corrélation entre la gravité de l'état infectieux et l'activation de la coagulation est connue depuis plus de 30 ans [26], les mécanismes d'interaction entre inflammation et coagulation n'ont été mis en évidence que récemment. Plusieurs études ont démontré que le système de coagulation est activé par les médiateurs inflammatoires, eux-mêmes activés par le système de coagulation en retour [36]. Le facteur tissulaire (FT) d'origine monocyttaire et endothéliale est l'acteur principal du déclenchement de la coagulation dans les modèles actuels [75]. L'inhibiteur naturel du FT (tissue factor pathway

inhibitor, TFPI) synthétisé par l'endothélium, l'antithrombine III (AT III) et la protéine C (PC), synthétisées par le foie, jouent un rôle central dans la modulation de la coagulation.

En situation normale, il existe une prédominance dans le sang d'une activité anticoagulante et profibrinolytique. Un des principaux systèmes de protection contre la CIVD est représenté par la protéine C (Figure II). La protéine C est activée par l'interaction de la thrombine avec la thrombomoduline exprimée à la surface des cellules endothéliales. Elle inactive les facteurs Va et VIIIa, elle inhibe la fibrinogenèse et active la fibrinolyse. De son côté, l'endothélium inhibe l'adhésion plaquettaire par la synthèse de prostaglandine I<sub>2</sub> et de TFPI, notamment [36].

Au cours du sepsis sévère, l'augmentation de l'activité procoagulante est déclenchée par les composants membranaires bactériens et les cytokines pro-inflammatoires qui induisent l'expression du facteur tissulaire par les monocytes et les cellules endothéliales [36]. En réponse, ces dernières ne vont plus exprimer la thrombomoduline. La protéine C est rapidement consommée avec effondrement de ses taux plasmatiques. Il existe une corrélation entre des taux bas de protéine C et la mortalité [37]. L'antithrombine III est un autre élément participant au contrôle de l'activité procoagulante. Elle induit la synthèse endothéliale de prostaglandine I<sub>2</sub> ou prostacycline, connue pour inhiber l'agrégation plaquettaire et atténuer l'activation des neutrophiles. Cependant, elle est aussi rapidement consommée et détruite notamment par l'élastase des neutrophiles. Une concentration plasmatique basse est aussi corrélée à la mortalité (Figure II) [37].

Au cours du sepsis, le système fibrinolytique est insuffisant pour contrecarrer les conséquences de l'activation de la coagulation. La consommation de plasminogène et d' $\alpha$ -2 antiplasmine est responsable d'une baisse de leur taux corrélée à la gravité du sepsis [121]. Alors que la concentration en activateur tissulaire du plasminogène (t-PA) diminue, celle de l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) sécrété par les plaquettes s'élève progressivement pour atteindre un plateau de plusieurs heures contribuant à une inhibition complète de la fibrinolyse. Cette inhibition de la fibrinolyse conduit à l'absence de destruction de la fibrine, constituée en dépôts par l'activation de la coagulation et contribue au profil procoagulant du sepsis. L'activation de la coagulation peut évoluer vers un état de CIVD lorsque les systèmes de régulation sont débordés. La CIVD est responsable de l'apparition de microthrombi générant des troubles de la perfusion des organes par lésion de l'endothélium, augmentation de la perméabilité capillaire et apoptose cellulaire. Ceci accentue les phénomènes inflammatoires et participe au développement d'une défaillance multiviscérale (Figure II) [52].

### **3 : Atteinte microvasculaire et endothéliale au cours du sepsis**

Il y a, au cours du choc septique, des perturbations importantes de la microcirculation. Des phénomènes d'arrêt du flux microvasculaire sont mis en évidence. Ils sont associés à une baisse de la densité capillaire et une augmentation de la distance intercapillaire [118]. Il apparaît aussi une obstruction des capillaires sanguins qui est en partie liée à l'accumulation de leucocytes adhérents à l'endothélium [61]. L'activation de la coagulation par les cytokines et l'endotoxine est elle aussi responsable d'une réduction de la perfusion microvasculaire par formation de microthrombi [52]. Il est décrit des altérations des cellules endothéliales liées à l'adhésion leucocytaire, par libération d'enzymes protéolytiques et de radicaux libres de l'oxygène [86]. L'action des anaphylatoxines est aussi responsable de ces lésions [122] de même que les médiateurs lipidiques de l'inflammation comme les prostaglandines [69]. Ces altérations sont responsables d'un œdème intracellulaire [86] et d'une fuite plasmatique vers le secteur interstitiel par interruption de la continuité de la barrière endothéliale [52]. Ceci a comme conséquence de réduire encore la lumière capillaire et donc le flux microvasculaire [86].

Des troubles de la diffusion de l'oxygène s'installent, liés à l'augmentation de la distance intercapillaire par expansion du secteur interstitiel qui majorent les phénomènes hypoxiques. La consommation tissulaire en oxygène diminue, en partie aussi, à cause d'une dysfonction mitochondriale provoquée par l'augmentation de la concentration intracellulaire en monoxyde d'azote (NO) [19]. Un autre mécanisme de dysfonction mitochondriale est lié à l'activation de la poly (ADP-ribose) polymérase, lorsque des lésions de l'ADN sont induites par les ions peroxy-nitrites. Ils sont formés à partir de NO et d'oxygène lors de la synthèse des radicaux libres antibactériens [79].

Un dernier mécanisme mis en jeu est la dysfonction de la vasomotricité périvasculaire. Alors que la libération, par l'endothélium lésé, de médiateurs pro-inflammatoires comme les dérivés des eicosanoïdes ou le PAF sont responsables d'une vasoconstriction des capillaires les plus distaux, il s'installe une vasodilatation des capillaires plus proximaux médiée principalement par le NO [11]. Il est synthétisé dans les cellules musculaires lisses à partir de NO synthase inductible indépendante du calcium (iNOS) en présence d'endotoxines et des facteurs proinflammatoires tels le TNF ou l'interféron  $\gamma$ . Son action vasodilatatrice est impliquée dans l'altération de la régulation de la perfusion tissulaire et dans la diminution de la réponse vasoconstrictrice aux catécholamines [11]. Il apparaît un alors un shunt de la microcirculation par vasoconstriction distale et vasodilatation proximale ce qui va encore majorer la baisse de l'apport tissulaire en oxygène [63].

Le NO joue un rôle important dans la défaillance microcirculatoire du choc septique. En plus d'être un acteur principal de la dérégulation du tonus vasculaire, il participe aux altérations de la barrière endothéliale et donc à la fuite plasmatique, responsable de l'hypovolémie. Il intervient sur la déformabilité des globules rouges, sur l'adhésion plaquettaire et leucocytaire. Les essais d'inhibiteurs de iNOS chez l'animal semblaient diminuer la production de NO et l'hypotension induite par le sepsis [49]. La privation en oxygène de l'endothélium contribue à stimuler la réponse inflammatoire, la défaillance endothéliale et les phénomènes d'altération du tonus vasomoteur, de perméabilité capillaire et d'activation de la coagulation. Tout cela augmente encore la sécrétion de NO [66].

L'installation d'une vasodilatation globale définit la notion de choc distributif. La défaillance hémodynamique est ensuite majorée par la perte de l'interaction entre les organes, déterminée par des altérations de la régulation hormonale et nerveuse autonome [9]. Ces atteintes sont liées à la libération de médiateurs inflammatoires, à la toxicité des radicaux libres de l'oxygène et à des phénomènes d'apoptose [53]. Ceci évolue vers un état de choc complexe associant une hypovolémie, une vasodilatation périphérique et une dysfonction myocardique surajoutée, dans un contexte de dysimmunitaire (Figure III).

#### **4 : Défaillance cardiaque**

Seuls 15% des patients développent une insuffisance myocardique significative au cours du choc septique [104]. Cependant, même si le débit cardiaque est normalisé après correction de l'hypovolémie et de la vasodilatation systémique, il apparaît que la fonction myocardique est altérée. La fonction contractile du ventricule gauche est minorée avec une réponse à l'augmentation de la précharge cardiaque diminuée (Figure VII) [97].

L'altération des capacités myocardiques à l'inotropisme ainsi que les troubles de la relaxation sont à la base de la dysfonction myocardique septique. La contraction du myocyte est liée à l'augmentation de la concentration intracellulaire en  $Ca^{2+}$ . Le glissement des filaments actine sur myosine, responsable du raccourcissement du sarcomère est dépendant de cette augmentation intracellulaire en  $Ca^{2+}$ . Cette réaction est régulée par le complexe enzymatique des troponines (C, T et I), la troponine C présentant une affinité particulière pour le  $Ca^{2+}$ . L'énergie nécessaire à cette réaction est fournie par l'ATPase de l'actomyosine, médiée et régulée elle aussi par la troponine. Le phénomène de relaxation dépend du retour à la concentration de base en  $Ca^{2+}$  intracytologique. Ainsi, des perturbations des mouvements calciques ou une diminution de l'affinité du  $Ca^{2+}$  pour le myofilament peuvent être à l'origine d'une altération de la contraction myocardique.

Des études récentes, réalisées ex vivo sur des animaux, mettent en évidence une réduction de la sensibilité des myofilaments au  $\text{Ca}^2$  au cours du choc septique [112]. Le mécanisme impliqué est un phénomène de phosphorylation de la troponine I [113]. L'altération de la sensibilité des myofilaments au  $\text{Ca}^2$  s'accompagne d'une augmentation de la longueur du myocyte au repos, ainsi que d'une distension ventriculaire accrue [107]. La dilatation ventriculaire qui fait suite à un remplissage vasculaire rapide, observée chez le patient en choc septique, peut être secondaire à ces anomalies.

La diminution de la réponse myocytaire à une stimulation  $\beta$ -adrénergique est aussi incriminée dans la dysfonction myocardique septique. En plus du rôle très probable du NO, il a été constaté, sur des modèles expérimentaux, une altération de l'effet de l'adénylate cyclase et une diminution de la production d'AMPc, en présence des cytokines proinflammatoires [111]. Ces résultats sont contestés par plusieurs études, réalisées sur des tissus myocardiques d'animaux endotoxiques, qui montrent une réponse à la stimulation  $\beta$ -adrénergique inchangée [2].

## **5 : Extraction tissulaire de l'oxygène**

L'oxygène transporté aux tissus ( $\text{TaO}_2$ ) est le résultat du produit du débit cardiaque (DC) par le contenu en oxygène du sang artériel ( $\text{CaO}_2$ ) [48].

$$\text{TaO}_2 = \text{DC} \times \text{CaO}_2 \times 10$$

Le contenu artériel en oxygène dépend de la quantité d'oxygène fixé à l'hémoglobine ainsi que de la quantité d'oxygène dissous dans le sang selon la formule suivante :

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hb} \times \text{SaO}_2 \times 1,39) + (\text{PaO}_2 \times 0,003)$$

Il dépend donc de la concentration d'hémoglobine, de la saturation artérielle en oxygène et de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel. La majorité du contenu artériel en oxygène est dépendant de son transport par l'hémoglobine. La nature sigmoïdale de la courbe de dissociation de l'hémoglobine est liée à son affinité pour l'oxygène beaucoup plus faible dans les tissus qu'au niveau pulmonaire. Ce phénomène lié surtout au pH permet à l'hémoglobine de capter de l'oxygène au niveau pulmonaire et de le relâcher au niveau tissulaire.

On peut évaluer l'extraction tissulaire en oxygène (EO<sub>2</sub>) ainsi :

$$EO_2 = TaO_2 - TvO_2$$

Au niveau capillaire, l'oxygène diffuse dans toutes les directions selon les gradients de pression partielle en oxygène entre les capillaires et les tissus. La distance maximale à laquelle la mitochondrie peut capter l'oxygène dépend du gradient de pression, de la solubilité de l'oxygène et de sa diffusivité. On retient habituellement que l'extraction tissulaire en oxygène est de l'ordre de 25 % de l'oxygène transporté. Deux mécanismes régulateurs sont décrits en cas d'augmentation des besoins tissulaires en oxygène :

1- Augmentation de l'extraction tissulaire. Elle est liée à l'augmentation des gradients de diffusion. On observe une diminution de la pression partielle tissulaire en oxygène et une augmentation de la libération d'oxygène par l'hémoglobine liée à la baisse du pH localement.

2- Augmentation du transport artériel, essentiellement par augmentation du débit cardiaque médiée par des chémorécepteurs, en réponse à la baisse du pH, du contenu sanguin en oxygène et à l'augmentation du contenu en CO<sub>2</sub>.

Toutes choses étant égales, si les besoins en oxygène augmentent dans les tissus et si le transport en oxygène n'augmente pas, cela provoque une augmentation de l'extraction tissulaire de l'oxygène et donc une baisse de la SvO<sub>2</sub>. De même, chez un patient donné, présentant une SaO<sub>2</sub>, une consommation en oxygène et une concentration en hémoglobine constantes, on peut postuler que les variations SvO<sub>2</sub> sont liées aux variations du débit cardiaque [48]. Au cours du choc septique, il apparaît des troubles de l'extraction tissulaire de l'oxygène pouvant expliquer une augmentation de la SvO<sub>2</sub> [11]. Il est aussi possible d'observer une diminution de la SvO<sub>2</sub> si le débit cardiaque est inférieur aux besoins tissulaires. Il faut noter que c'est de la saturation veineuse du sang mêlé, mesurée dans l'artère pulmonaire, qui est décrite ici (SvO<sub>2</sub>). Cette variable est un bon reflet de la consommation en oxygène de l'ensemble de l'organisme, en incluant celui du myocarde [22].

## **6 : Métabolisme anaérobie**

La fonction cellulaire nécessite une consommation permanente d'énergie, indispensable aux différentes synthèses en particulier protéique, et au maintien de l'équilibre ionique [62]. L'énergie cellulaire est stockée sous forme d'un composé essentiel qu'est l'adénosine triphosphate (ATP). L'ATP est principalement régénéré dans la mitochondrie par le biais de l'oxydation phosphorylante, ce qui permet la combustion complète des glucides

(formation de CO<sub>2</sub> + H<sub>2</sub>O) en présence d'oxygène. Un des premiers produits de la glycolyse est le pyruvate (Figure IV) [48]. Le pyruvate peut être métabolisé dans le cytosol en se transformant en glucose, par la voie de la néoglucogenèse, ou en alanine par transamination. Il peut aussi être métabolisé dans la mitochondrie. Il peut suivre la voie oxydative du cycle de Krebs suivi de l'oxydation phosphorylante, soit être décarboxylé en oxaloacétate (Figure IV).

Le métabolisme anaérobie permet aussi une production d'ATP, par le biais de la glycolyse. Physiologiquement, chez l'homme, le métabolisme énergétique repose pour 90 % sur la production aérobie d'ATP. Le défaut d'oxygène bloque le cycle de Krebs conduisant à une accumulation d'ADP et d'équivalents réduits NADH (Figure V). La baisse du rapport ATP/ADP accélère la glycolyse en stimulant la phosphofructokinase (PFK) entraînant une baisse du glucose et une surproduction de pyruvate. L'élévation du potentiel redox (NADH/NAD) bloque la pyruvate déshydrogénase (PDH) et active la transformation du pyruvate en lactate de façon à pouvoir régénérer du NAD, nécessaire à la glycolyse. Cela se traduit par une élévation du rapport lactate/pyruvate. Le lactate est un cul-de-sac métabolique et son élimination est ensuite nécessaire.

La production globale du lactate, qui représente 1 300 à 1 500 mmol · j<sup>-1</sup>, correspond au travail anaérobie [62]. Dans les conditions normales, cette production est totalement compensée par une métabolisation par le foie, les reins et le cœur. Le foie joue un rôle majeur, puisqu'il peut épurer jusqu'à 70 % du lactate produit. La baisse du débit hépatique n'altère ces fonctions d'épuration qu'en deçà d'une valeur de 20 à 25 % du débit de base, valeur seuil au-dessous de laquelle le foie devient alors un organe de production de lactate. L'hyperlactatémie est la résultante d'un déséquilibre entre production et élimination du lactate.

#### **IV : PRISE EN CHARGE HEMODYNAMIQUE DU CHOC SEPTIQUE**

La priorité initiale de la gestion du choc septique impose de restaurer une perfusion tissulaire adéquate. La pérennisation du choc entraîne une souffrance tissulaire globale s'ajoutant aux altérations dues à la défaillance microvasculaire. Il apparaît alors des dommages membranaires, des phénomènes de fuites d'enzymes lysosomales, une protéolyse et une disparition des gradients ioniques par carence en oxygène et en substrats énergétiques, aboutissant à la mort cellulaire. L'évolution se fait alors vers une majoration des défaillances d'organes jusqu'au décès [53].

## 1 : Diagnostic

Les signes communs à tous les chocs sont ceux liés au défaut d'apport tissulaire en oxygène [54]. L'état de la conscience est altéré, ce qui débute par une anxiété et/ou une agressivité, pouvant évoluer jusqu'au coma. Une polypnée est présente, excepté lorsqu'il existe une atteinte du tronc cérébral, de façon à compenser l'acidose métabolique. Cette acidose métabolique est liée à la production d'acide lactique. Les autres signes d'insuffisance circulatoire aiguë se traduisent par un collapsus, une oligo-anurie, une tachycardie avec un pouls filant. Des sueurs, consécutives à la libération de catécholamines, sont présentes. La peau est froide, livide et les extrémités sont cyanosées avec des marbrures cutanées débutantes aux genoux.

Les différentes causes de choc, septique, hémorragique, cardiogénique ou anaphylactique, doivent être évoquées devant un tel tableau. Les symptômes de l'insuffisance cardiaque chronique, comme la dyspnée, les œdèmes périphériques, le foie cardiaque orientent dans un contexte d'œdème pulmonaire récidivant vers un choc cardiogénique. Le diagnostic de choc hémorragique est souvent facile du fait du contexte clinique, de la présence d'une déglobulisation, de l'observation d'une hémorragie extériorisée. Le choc anaphylactique survient également dans un contexte clinique caractéristique, avec l'administration d'un traitement particulier dans un délai bref, et un rash cutané évocateur [54].

Souvent, le seul contexte clinique oriente vers une cause septique. Le sepsis sera évoqué devant des signes infectieux évidents, par exemple une pneumonie, une pyélonéphrite, une péritonite ou une méningite, mais ces signes peuvent manquer (Figure VI) [9]. En présence d'un syndrome inflammatoire systémique [6], il importe d'essayer d'obtenir un diagnostic bactériologique. Ce dernier est manquant dans 20 à 30 % des cas [8]. Il peut être nécessaire d'utiliser des témoins biologiques de l'inflammation comme la protéine C réactive (CRP) ou la procalcitonine pour essayer de retenir des arguments en faveur d'une cause infectieuse [9]. Les nouvelles définitions du sepsis y associent la présence possible, mais non obligatoire, d'une défaillance d'organe (Tableau I) [6]. Le choc septique reste défini par la présence d'un sepsis avec défaillance d'organe associé à une hypotension, réfractaire à un remplissage vasculaire par 20 à 40 mL/Kg de soluté cristalloïde.

## **2 : Principes de la prise en charge**

Le choc septique représente une interaction complexe entre une vasodilatation périphérique pathologique, une hypovolémie relative et absolue, une défaillance myocardique et une défaillance microcirculatoire [53]. Sa prise en charge doit s'orienter en priorité vers la restauration et le maintien d'une pression et d'un débit de perfusion tissulaire adéquats.

### **A : Correction de l'hypovolémie**

La phase initiale du choc septique est caractérisée par un débit cardiaque bas associé à des pressions de remplissages basses. L'évolution se fait vers un état hyperdynamique, après remplissage vasculaire, c'est-à-dire l'association d'une pression de perfusion tissulaire basse associée à un débit cardiaque normal ou élevé [101]. La normalisation de la volémie est associée à une amélioration du débit cardiaque et à un meilleur pronostic du choc septique [53]. Cette augmentation du débit cardiaque est liée au principe de Franck-Starling qui décrit que, plus le volume télédiastolique ventriculaire augmente, plus importante sera l'énergie générée par la contraction (Figure VII). Malgré la dépression myocardique induite par le sepsis, le remplissage vasculaire améliore le débit cardiaque de 25 à 40 % [96]. Les recommandations actuelles ne précisent pas le type de soluté à utiliser. Seules des métaanalyses, réalisées à partir d'études prospectives sur des patients qui ne présentaient pas de choc septique, ont comparé les cristalloïdes et les colloïdes. Leurs résultats n'étaient pas significatifs [108]. Pour pouvoir juger de son efficacité, le remplissage vasculaire doit être rapide et constituer à chaque fois une « épreuve de remplissage » en 30 minutes [32].

Toutefois un remplissage vasculaire excessif peut être délétère. Au delà d'un seuil ne provoquant plus d'augmentation du débit cardiaque, le risque d'œdème pulmonaire devient important [96]. De plus, le remplissage vasculaire majore l'œdème tissulaire alors que la diffusion tissulaire de l'oxygène est déjà altérée par la défaillance microcirculatoire [93].

### **B : Agents vasoconstricteurs.**

Après l'optimisation de la volémie par la réanimation hydroélectrolytique, la persistance d'une hypotension nécessite l'utilisation de médicaments vasoconstricteurs [32].

La dopamine est le précurseur immédiat de la noradrénaline. Elle a une action dose dépendante. À faibles doses, l'activation de récepteurs dopaminergiques était réputée

provoquer une vasodilatation dans la circulation rénale et mésentérique, ce qui est démenti [12]. À des doses de 2 à 10 µg/kg/min, la stimulation des récepteurs β-adrénergiques a des effets inotropes et chronotropes, tandis qu'à des doses supérieures apparaît une stimulation α-adrénergique responsable d'une vasoconstriction périphérique [53] (Tableau III).

La noradrénaline est le médiateur endogène du système nerveux sympathique, elle a des effets α-adrénergiques prédominants (Tableau III). Des études sur le rat avaient évoqué un risque d'altération de la perfusion viscérale [28]. Ce phénomène n'est pas évident chez l'homme au cours du sepsis, caractérisé par une vasodilatation intense liée à une diminution de la réponse vasoconstrictrice [109]. Le bénéfice de l'usage de la noradrénaline dans le choc septique a été montré [33] [5]. Il est, de plus, observé une augmentation sensible du débit cardiaque, probablement par vasoconstriction veineuse, responsable d'une augmentation de la précharge cardiaque [33] [18].

L'adrénaline est synthétisée, stockée et libérée depuis les cellules chromaffines de la médulla surrénalienne. L'effet prépondérant est de type β<sub>1</sub> et β<sub>2</sub> à très faible dose et de type α à des doses supérieures (0,15 à 0,3 µg/kg/min) (Tableau III). Il semble cependant, qu'à ces doses, l'adrénaline puisse avoir des effets délétères, avec notamment un risque d'ischémie viscérale [30].

Les données actuelles montrent la supériorité de la noradrénaline, par rapport à la dopamine, pour contrôler la vasodilatation survenant lors d'un choc hyperdynamique. Elle semble améliorer la survie des patients et ne pas provoquer de phénomène ischémique aux doses utilisées [83]. Cependant, il n'y a pas, à ce jour, de donnée provenant d'études prospectives, randomisées, qui démontre la supériorité d'un produit.

Des résultats récents soutiennent que la vasopressine est une option intéressante en association à un agent vasoconstricteur [53]. Des études ont évalué l'utilisation de vasopressine dans le choc septique. Il a été observé une augmentation significative de la pression artérielle permettant le sevrage des vasoconstricteurs associés [80]. Les doses de vasopressine recommandées varient entre 0,01 et 0,04 unité/min, de plus fortes doses risqueraient de compromettre le débit sanguin dans les territoires splanchniques ou coronariens ainsi que le débit cardiaque [55].

Il est à noter que l'utilisation de médicaments vasoconstricteurs doit être raisonnée et adaptée à des objectifs clairs. Une vasoconstriction trop importante, chez des patients dont la fonction myocardique est altérée, est susceptible de provoquer une baisse du débit cardiaque qui serait délétère [97] [53]. Une ischémie cardiaque est possible, notamment sous traitement par vasopressine [55]. Des phénomènes ischémiques systémiques sont décrits à fortes doses, en particulier au niveau des membres et de la circulation digestive [53]. La vasoconstriction

excessive à même été mise en cause dans l'augmentation de mortalité constatée lors des essais thérapeutiques réalisées avec un inhibiteur de la NO synthase [123]

### **C : Agents inotropes**

Chez les patients présentant un débit cardiaque abaissé, après correction de l'hypovolémie et de la vasodilatation périphérique, l'adjonction d'un traitement inotrope semble indiquée. La dobutamine est actuellement le produit de choix dans cette indication [32]. La dobutamine est un dérivé synthétique de la dopamine présentant une action préférentielle de type  $\beta_1$ , responsable d'un effet inotrope positif (Tableau III). Son utilisation provoque une augmentation significative du débit cardiaque. Elle s'associe cependant à une augmentation de la fréquence cardiaque ainsi que du travail cardiaque, provoquant une augmentation de la consommation en oxygène du myocarde [65]. Les comparaisons réalisées avec d'autres agents inotropes semblent en faveur de la dobutamine [77].

Chez les patients dont la volémie est insuffisante, il apparaît un risque élevé de tachycardie, de troubles du rythme cardiaque et des phénomènes de nécrose myocardique [53]. Il a de plus été décrit des mécanismes d'apoptose myocytaires induite par la stimulation  $\beta_1$ -adrénergique [73]. Il est donc nécessaire, là encore, d'avoir des arguments pour introduire le traitement et d'avoir les moyens d'en surveiller l'efficacité et la tolérance.

### **D : Traitements associés**

Un traitement par faibles doses de corticoïdes serait susceptible d'améliorer la survie des patients présentant une insuffisance surrénalienne, de majorer la réponse aux agents vasoconstricteurs et de diminuer leur durée d'utilisation [10]. Les mécanismes évoqués pour expliquer ce phénomène sont multiples, faisant intervenir : le système rénine-angiotensine, l'inhibition de la synthèse de NO et de signaux intracellulaires [53].

Un essai randomisé a montré l'efficacité de la protéine C recombinante pour réduire la mortalité du choc septique [15]. En diminuant la sécrétion de NO, ce traitement serait susceptible d'améliorer le tonus vasculaire. Une étude rétrospective semble mettre en évidence une diminution des doses de noradrénaline nécessaires au maintien de la tension artérielle chez les patients traités par cette molécule [88].

### 3 : Objectifs de la prise en charge

Des recommandations concernant la prise en charge initiale du choc septique ont été mises en places à l'occasion de la « Surviving Sepsis Campaign » [32]. Elles ont été adaptées lors d'une conférence de consensus francophone (Figure VIII) [23]. Le traitement, au cours des six premières heures, comprend les objectifs suivants : une pression artérielle moyenne supérieure à 65 mm Hg, une pression veineuse centrale entre 8 et 12 mm Hg, une diurèse horaire supérieure à 0,5 mL/kg et une saturation veineuse centrale, ou du sang veineux mêlé, supérieure à 70 %. Elle concerne les patients admis en service d'accueil des urgences ou en service de réanimation.

La première thérapeutique à mettre en œuvre est le remplissage vasculaire par solutés colloïde ou cristalloïde (Figure VIII) [32]. Lorsque les épreuves de remplissages ne donnent pas lieu à une réponse franche, il est conseillé de réaliser une surveillance hémodynamique par mesure de la pression veineuse centrale (PVC) ou de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO), par l'intermédiaire d'un cathéter artériel pulmonaire. Les valeurs optimales sont alors de 12 à 15 mmHg [53]. Le choix de ces valeurs reste controversé. En effet, il apparaît que la PVC et la PAPO n'ont pas de pertinence pour évaluer la dépendance à la précharge du débit cardiaque. D'autres méthodes, notamment l'analyse de la variation de pression pulsée, ont une meilleure sensibilité et spécificité [87].

Le maintien de la diurèse est un objectif pouvant être trompeur. Il est décrit des phénomènes de polyurie paradoxale au cours du sepsis. Sur un modèle animal, ce phénomène est lié à la sécrétion de TNF, responsable d'une polyurie avec natriurèse augmentée [27]. Cela pourrait être responsable d'une majoration de l'hypovolémie, alors même que l'objectif paraît atteint. De plus, la diurèse est un signe retardé dans le temps.

Si l'état de choc ne répond pas aux épreuves de remplissage, un traitement vasoconstricteur est indiqué. Il est recommandé de débiter le traitement, préférentiellement par perfusion continue de noradrénaline, en ayant comme objectif une normalisation de la pression artérielle moyenne à 65 mmHg et une diminution de la lactatémie (Figure VIII) [32]. La mesure de la pression artérielle moyenne présente l'avantage d'être mieux corrélée aux phénomènes d'autorégulation du flux sanguin distal que la pression artérielle systolique [54]. L'autorégulation du débit sanguin semble disparaître en dessous d'une pression de perfusion de 60 mmHg dans les territoires coronaires, rénaux et cérébraux. Le débit sanguin variant alors linéairement avec la pression [53]. L'existence de perturbations du tonus moteur vasculaire au cours du sepsis laisse à penser que cette autorégulation peut être compromise

[11]. Il n'est pas apparu de bénéfice clinique, en augmentant la PAM au-delà de 65 mmHg, sur la perfusion tissulaire, notamment rénale [18].

La surveillance de la lactatémie est recommandée pour évaluer la qualité de la perfusion tissulaire [32]. Cependant, les données expérimentales et cliniques remettent en cause la relation entre la lactatémie et l'hypoxie tissulaire, au cours du sepsis [62]. Les valeurs de lactatémie, et plus encore leurs variations, gardent par contre une valeur pronostique dans le choc septique [91]. Il faut alors décider de l'opportunité de majorer le traitement, sans savoir si cela sera utile ni même dépourvu d'effets délétères. En cas d'hyperlactatémie, il est nécessaire d'évaluer le statut hémodynamique du patient, en particulier de son débit cardiaque. Il peut être obtenu par l'intermédiaire d'un cathétérisme cardiaque droit (cathéter de Swann-Ganz), d'un dispositif de thermodilution transpulmonaire ou d'une échographie transoesophagienne [53]. Si l'exploration hémodynamique met en évidence un débit cardiaque bas, un traitement inotrope est justifié, en association avec un traitement par vasoconstricteur (Figure VIII) [32].

Lorsque le patient présente un débit cardiaque normal, la situation est plus complexe. Alors qu'il apparaissait un bénéfice, en analyse rétrospective, à assurer un débit cardiaque, un transport et une consommation en oxygène supérieures aux valeurs normales [117], les études prospectives réalisées par la suite n'ont pas confirmé ces données [42]. Dans une étude, il était même noté une dégradation du pronostic dans le groupe de patients traités avec des objectifs supranormaux [50]. Il semble donc inutile d'augmenter systématiquement le débit cardiaque à des valeurs supranormales. Il est recommandé d'utiliser la mesure de la saturation veineuse centrale en oxygène (SvcO<sub>2</sub>) ou la mesure de la saturation du sang veineux mêlé par cathétérisme cardiaque droit (SvO<sub>2</sub>) pour optimiser la perfusion tissulaire [32]. Sous réserve de la stabilité du contenu artériel en oxygène et de la consommation tissulaire, la SvO<sub>2</sub> peut être un reflet de l'adéquation du débit cardiaque et des besoins tissulaires en oxygène [42] [48] [22]. Une étude randomisée réalisée aux urgences a mis en évidence qu'une thérapeutique précoce, ayant comme cible une mesure de la SvcO<sub>2</sub> supérieure à 70 %, réduisait la mortalité des patients en sepsis sévère ou en choc septique [104]. Par contre, Une autre étude randomisée en réanimation n'avait pas obtenu d'amélioration du pronostic lorsque le débit cardiaque était adapté pour optimiser la SvO<sub>2</sub> chez des patients de réanimation [42].

# **ETUDE**

## **I : OBJECTIFS**

Nous avons décidé de préciser l'intérêt de la surveillance de la SvcO<sub>2</sub> pour optimiser la prise en charge hémodynamique du choc septique en réanimation. Dans cette étude nous avons évalué la valeur pronostique de la SvcO<sub>2</sub>, sa corrélation avec le débit cardiaque et la relation qu'il peut exister avec la lactatémie. Nous avons analysé la SvcO<sub>2</sub> chez des patients en choc septique sous sédation, ventilation mécanique et surveillance hémodynamique par thermodilution transpulmonaire. L'analyse était réalisée sur une période de 48 heures.

Les recommandations actuelles préconisent des objectifs thérapeutiques visant à optimiser les apports tissulaires en oxygène dans la prise en charge du choc septique. L'adéquation du débit cardiaque aux besoins de l'organisme est évaluée par la surveillance de la SvcO<sub>2</sub>. Il n'existe pas d'argument clair concernant les objectifs à atteindre dans cette optique et le bénéfice à optimiser la saturation veineuse est débattu pour les patients de réanimation. Nous avons posé l'hypothèse que la SvcO<sub>2</sub> et la lactatémie avaient une valeur pronostique chez les patients en choc septique.

## **II : PATIENTS ET METHODES**

### **1 : Inclusion des patients**

Le recueil de données a été réalisé sur une période de deux ans, de novembre 2004 à novembre 2006. Les patients étaient hospitalisés en service de réanimation polyvalente, département d'anesthésie et de réanimation, centre hospitalier universitaire nord, à Marseille. C'est une unité de 12 lits gérée par des équipes composées d'un médecin anesthésiste réanimateur, trois internes et quatre infirmières. Le motif d'hospitalisation n'était pas retenu pour l'inclusion. Les patients étaient éligibles lorsqu'ils présentaient un choc septique selon les définitions internationales [78]. Le choc septique était retenu devant un sepsis grave associé à une hypotension artérielle malgré un remplissage vasculaire adapté. L'expansion volémique avait été réalisée par des épreuves de remplissages de 5 à 7 mL/kg sur 20 min répétées jusqu'à atteindre 20 à 40 mL/kg de soluté cristalloïde ou colloïde. Les objectifs étaient : une PAM supérieure à 65 mmHg, une diurèse > 0,5 mL/kg/h et une lactatémie inférieure à 2 mmol/L. En cas d'échec, un traitement vasoconstricteur par noradrénaline était introduit (Figure IX et X) [32]. Une surveillance hémodynamique était mise en place.

#### **A : Critères d'inclusion**

Les patients devaient présenter un choc septique. Il ne devait pas être associé à une autre cause de collapsus cardiovasculaire. Les patients présentant une insuffisance cardiaque préexistante, un œdème aigu pulmonaire cardiogénique, un choc hémorragique ou un choc anaphylactique n'étaient pas retenus. La surveillance hémodynamique devait être faite par thermodilution transpulmonaire. Il ne devait pas exister de contre-indication à cette technique. Les patients présentant une artériopathie sévère, une arythmie cardiaque, une pathologie valvulaire cardiaque ou une contre indication à la pose d'un cathéter artériel fémoral n'étaient pas retenus. Les patients devaient être sous ventilation contrôlée, associée à une sédation profonde. L'objectif était un score de Ramsay entre 4 et 5 [110].

## **B : Critères d'exclusion**

Les patients qui sont décédés dans les premières 24 heures de l'étude ont été exclus de l'étude. L'apparition d'une hypertension intracrânienne justifiant d'une thérapeutique spécifique ou un état de mort encéphalique était un critère d'exclusion. Ont été exclus, les patients présentant au cours de l'étude : un choc cardiogénique, une insuffisance coronarienne, une arythmie cardiaque prolongée, un choc hémorragique. Lorsqu'une décision de limitations de soins était prise, l'exclusion était prononcée si la décision était prise au cours de la période d'analyse. Sur une période de deux ans, 89 patients ont présenté un choc septique dans le service, ou ont été admis dans le service pour cette raison. Trente-cinq patients ont pu être recrutés et maintenus dans l'étude, soit 39,32 % des patients en choc septique (Figure IX).

## **2 : Surveillance hémodynamique par thermodilution transpulmonaire**

La surveillance hémodynamique était réalisée par moniteur Picco-plus<sup>TM</sup>, Pulsion Medical Systems (Munich, Allemagne). Son fonctionnement nécessite un cathéter veineux central, placé en territoire cave supérieur (Baxter Edwards Critical, Irvine, Californie) pour l'injection de bolus froids ainsi qu'un cathéter artériel fémoral, ou axillaire, équipé d'une thermistance pour le recueil de la courbe de thermodilution (Pulsiocath Thermodilution Catheter, Pulsion Medical Systems, Munich, Allemagne). Les paramètres hémodynamiques sont obtenus au moyen de deux techniques distinctes : la thermodilution transpulmonaire et l'analyse du contour de l'onde de pouls.

Le principe de mesure du débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire est identique à celui de la thermodilution artérielle pulmonaire. L'intégration de la courbe de dilution d'un indicateur, dans la circulation, permet le calcul du débit circulant selon le principe de Stewart Hamilton. La différence réside dans le site d'injection du bolus froid, qui est veineux central et non auriculaire droit, et dans le site de recueil de la courbe de thermodilution qui est l'aorte descendante et non l'artère pulmonaire. La mesure du débit cardiaque par thermodilution transpulmonaire a été validée par plusieurs études cliniques en comparaison avec la méthode de Fick [116].

Le système Picco-plus<sup>TM</sup> assure une mesure continue du débit cardiaque par l'analyse du contour de l'onde de pouls. L'analyse est possible après calibration par thermodilution. Cela permet une surveillance continue du débit cardiaque moyennée sur douze secondes [45]. La mesure battement à battement du volume d'éjection permet une quantification automatique

et continue de la variabilité du volume d'éjection (VVE) sur une période de 30 secondes. La VVE évaluée par le système Picco-plus<sup>TM</sup> a été validée comme indice prédictif de la réponse hémodynamique au remplissage vasculaire, lorsque le patient est en ventilation artificielle [13]. De plus, il est possible d'analyser, de la même façon, la variabilité ventilatoire de la pression artérielle pulsée (VPP). Il est enfin donné une mesure de l'eau pulmonaire extravasculaire indexée (EPEI), reflet de l'œdème interstitiel pulmonaire. Sa mesure, par un algorithme propre à l'appareil, est validée [106]. Dans une étude rétrospective, elle semblait avoir une valeur pronostique chez les patients présentant un SDRA [105].

### **3 : Protocole de traitement**

Les patients étaient maintenus sous sédation intraveineuse continue par sufentanil et midazolam. L'objectif était un score de Ramsay de 4 à 5 [110]. Une ventilation mécanique était maintenue, en mode volume assisté contrôlé, et les paramètres ventilatoires étaient réglés pour assurer une SaO<sub>2</sub>, mesurée sur échantillon sanguin, supérieure à 90 % [32]. Lorsque les patients présentaient une défaillance respiratoire [14], le volume courant était établi à 6 mL/Kg de poids théorique et l'hypercapnie n'était corrigée que si les pressions de plateau restaient inférieures à 30 mmHg [114]. L'adaptation aux valeurs de SaO<sub>2</sub> était faite par modification de la fraction inspirée en oxygène et de la pression positive de fin d'inspiration [14].

Les objectifs thérapeutiques, après mise en place du traitement vasoconstricteur, étaient le rétablissement d'une PAM à 65 mmHg, d'une diurèse supérieure à 0,5 mL/kg (recueillie par sonde urinaire, Curity 0123, Kendall, Hands, UK) et d'une lactatémie inférieure à 2 mmol/L. S'ils n'étaient pas atteints, l'expansion volémique était reprise si la VPP, mesurée sur le moniteur Picco-plus<sup>TM</sup>, était inférieure à 9,5 % [13] (Tableau IX). Si la PAM restait inférieure à 65 mmHg, les doses de noradrénaline étaient augmentées et adaptées aux mesures de RVSI. La SvcO<sub>2</sub> était évaluée, par prélèvement sanguin sur la voie la plus distale du cathéter veineux central. Si la SvcO<sub>2</sub> était inférieure à 70 %, une anémie (concentration en hémoglobine inférieure à 9g/dL), une hypoxémie (SaO<sub>2</sub> inférieure à 90%) ou un défaut de sédation étaient corrigés. Le cas échéant, un traitement inotrope par dobutamine était débuté [32]. Il était introduit à des doses de 5 µg/kg/min, elles étaient augmentées si besoin, en fonction des valeurs d'index cardiaque. Le traitement était diminué s'il apparaissait une tachycardie ou des troubles du rythme cardiaque [32]. De façon générale, une anémie n'était traitée par transfusion sanguine que lorsque la concentration en

hémoglobine (Hb) était inférieure à 7g/dL avec un objectif transfusionnel de 9g/dL [51]. Cependant, si la SvcO<sub>2</sub> était basse, le seuil transfusionnel était remonté à 9g/dL [104].

Tous les patients recevaient une antibiothérapie intraveineuse, probabiliste dans un premier temps puis adaptée au site infectieux et aux germes éventuellement retrouvés [24]. Un traitement par corticoïdes (hémisuccinate d'hydrocortisone 50 mg x 4/j) était prescrit, lorsque les patients n'étaient pas répondeurs à un test de stimulation de l'axe corticotrope par ACTH de synthèse [10]. Lorsqu'une indication était retenue, un traitement par protéine C activée était mis en place [15]. Une hémodiafiltration veino-veineuse continue était réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale aiguë oligo-anurique [56].

#### **4 : Recueil des mesures**

Il a été relevé : l'âge, le sexe, le score Indice de Gravité Simplifié (IGS) II [72], le score de Glasgow à l'admission, le motif d'admission en réanimation, le site d'infection. L'identification d'un germe était signalée, le caractère adapté de l'antibiothérapie aussi. La nécessité d'introduire un traitement par protéine C activée ou par hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC), lorsque les patients étaient non répondeurs à un test à l'ACTH de synthèse a été notée.

Nous avons enregistré la mortalité globale. Il était noté le motif de décès, s'il était dû à une défaillance multiviscérale, et le délai entre le début de l'étude et le décès. Les informations sur la survie des patients étaient recueillies jusqu'à 28 jours après la survenue du choc septique. Nous avons enregistré la durée pendant laquelle un traitement par catécholamines a été nécessaire, la durée de ventilation mécanique, la durée de séjour en réanimation et la durée totale d'hospitalisation. La nécessité de réaliser une hémofiltration était notée. Le score SOFA, s'étendant de 0 à 24, était enregistré au début de l'étude, à 24h et à 48h [120].

Les données hémodynamiques ont été relevées dès la pose du système d'analyse (zéro heure) puis à 6, 24, 36 et 48 heures. Nous avons analysé la fréquence cardiaque, la PAM, l'index cardiaque, la VPP, RVSI, l'EPEI la diurèse horaire. Les valeurs normales retenues étaient celles fournies par Pulsion Medical Systems (Munich, Allemagne) à partir d'un panel de patients sains. Celles-ci sont, un index cardiaque entre 3 et 5 L/min/m<sup>2</sup>, des RVSI de 1700 à 2400 dyn.s.cm<sup>-5</sup>.m, une VPP à 10 % et une EPEI de 3 à 7 mL/Kg.

Les données biologiques relevées associaient le pH artériel, la SaO<sub>2</sub>, la SvcO<sub>2</sub>, la lactatémie, le rapport pression partielle en oxygène dans le sang/Pression partielle en oxygène

inspiré ( $PAO_2/FiO_2$ ), la créatininémie, la bilirubinémie, l'Hb, la numération plaquettaire. Les horaires de relevés étaient identiques.

## **5 : Analyse statistique.**

Nous avons réalisé une étude prospective d'observation. La mortalité était le critère pronostic principal. Les critères secondaires étaient liés aux événements survenus en réanimation, notamment la durée du choc septique, du séjour en réanimation, de la ventilation mécanique, et la durée d'hospitalisation totale. Il était relevé, de plus, le score SOFA et la nécessité de réaliser une hémodiafiltration. Les variables principales étaient la  $SvcO_2$  et la lactatémie. Les variables secondaires étaient les données hémodynamiques, la diurèse horaire et les témoins biologiques de défaillance d'organe.

Les données étaient enregistrées dans un tableau Excel<sup>TM</sup> (Microsoft corporation, Richmond, Virginie). L'analyse statistique a été réalisée avec SPSS<sup>TM</sup> (SPSS corporation, Chicago, Illinois). Les tests statistiques ont été réalisés dans l'optique de rechercher des différences statistiques entre des échantillons. La probabilité de vérification de l'hypothèse nulle, seuil de signification des tests réalisés, retenue était  $p = 0,05$ . Les comparaisons des échantillons ont été réalisées, pour les variables quantitatives continues, par un test non paramétrique de comparaison de rangs de Kruskal-Wallis. Les comparaisons de données dépendantes étaient faites avec un test de Wilcoxon. Les comparaisons à partir de données qualitatives ont été réalisées par un test de Spearman, pour les données ordinales, et un test de Likelihood pour les données non ordinales. Lorsque des corrélations ont été recherchées, un test du  $\rho$  de Spearman était réalisé [89].

### III : RESULTATS

#### 1 : Données générales

Trente-cinq patients ont été recrutés sur une période de deux ans (Figure IX). Ils avaient un âge moyen de  $48 \pm 18$  ans, le motif d'hospitalisation en réanimation était un polytraumatisme chez 8 patients (25 %) (Tableau IV). Onze patients (31 %) avaient été opérés en urgence pour cause non traumatique. Les autres étaient admis dans le service avec une indication médicale. L'IGS II moyen à l'admission était de  $46 \pm 19$ . Treize patients (38 %) ont été admis en réanimation alors qu'ils présentaient un sepsis ou un choc septique. Dans le reste des cas, le choc septique est survenu pendant l'hospitalisation dans le service. Une antibiothérapie intraveineuse a été mise en place chez tous les patients. Dans 36 % des cas, le germe est resté inconnu malgré les prélèvements bactériologiques et l'antibiothérapie initiale était inadaptée pour trois patients. Une expansion volémique a été faite chez tous les patients, par colloïdes ou cristalloïdes, avec un volume moyen de  $2345 \pm 1634$  mL. Lors de leur inclusion, les patients étaient tous sous sédation par sufentanil et midazolam et leurs poumons étaient ventilés mécaniquement. Le traitement par noradrénaline était délivré à une dose initiale de  $0,76 \pm 0,72$  µg/kg/min. Seuls cinq patients ont reçu un traitement par dobutamine. Dix-neuf patients (57 %) présentaient une insuffisance surrénalienne, relative ou absolue. Ils ont reçu un traitement par 200 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone pendant 7 jours. Un traitement par protéine C activée a été conduit chez 26 % des patients.

La durée du choc septique était  $4,6 \pm 4,2$  jours et la durée moyenne de séjour en réanimation de  $19 \pm 16$  jours. La durée d'hospitalisation totale était de  $31 \pm 25$  jours. Dix-neufs patients (56 %) sont décédés dans l'hôpital, dont 16 en réanimation. Aucun patient n'est décédé après sa sortie de l'hôpital, pendant les 28 jours suivant le choc septique. La cause du décès était une défaillance multiviscérale due au choc septique dans 60 % des cas, ce qui représente une mortalité directement liée au choc de 31 % (Tableau IV). Les causes de décès étaient représentées par des chocs hémorragiques ( $n = 2$ ), une hémorragie intracrânienne, une colite ischémique, une décompensation de cirrhose alcoolique, une détresse respiratoire aiguë, une mort cérébrale chez un patient traumatisé crânien. Un dernier patient a présenté une récurrence de choc septique trois semaines après sa sortie du service ayant entraîné son décès dans un autre service de réanimation. Le score SOFA au moment de

l'inclusion était de  $10 \pm 3$  (Tableau V). Seize patients (47 %) ont nécessité une hémodiafiltration au cours de l'épisode de choc septique

## **2 : Surveillance de la SvcO<sub>2</sub>**

La SvcO<sub>2</sub> était à  $77 \pm 7,5$  % à l'inclusion. Elle est restée stable pendant 48 h ( $p = 0,65$ ) (Tableau VII). Elle était corrélée au débit cardiaque à l'inclusion ( $y = 2.78x + 62.77$  [ $R^2 = 0.329$ ] avec  $p = 0,01$ ) (Graphique IV), mais cette relation devenait très lâche à la 6<sup>ème</sup> heure ( $y = 1.74x + 68.90$  [ $R^2 = 0.103$ ] avec  $p=0,03$ ) pour disparaître ensuite. La SvcO<sub>2</sub> était inversement corrélée aux RVSI ( $y = -0.01x + 81.63$  [ $R^2 = 0.185$ ] avec  $p = 0,01$ ) à l'inclusion mais ne l'était plus par la suite (Graphique V).

Un échantillonnage en fonction de la mortalité montrait que, de l'inclusion à 6 h, la SvcO<sub>2</sub> était plus élevée chez les patients survivants que chez les patients décédés ( $77 \pm 6$  % versus  $73 \pm 7$  %,  $p = 0,05$ ). Dans chaque groupe, elle ne variait pas significativement dans le temps ( $p > 0.05$ ). Elle était, par la suite, plus haute chez les survivants bien que la différence soit non significative. En analysant les valeurs médianes, 75 % des valeurs enregistrées chez les survivants étaient supérieures à l'objectif, alors que 52% des valeurs enregistrées chez les décédés étaient inférieures (Tableau IX) (Graphique I). L'odds ratio calculé n'était pas significatif (1,35 avec IC 95% 0,73-2,50). Il n'y avait pas de corrélation de la SvcO<sub>2</sub> avec la diurèse, la créatininémie, la lactatémie ou le score SOFA. De même, il n'y avait pas de corrélation avec la durée du choc septique, du séjour en réanimation, de ventilation ou d'hospitalisation.

## **3 : Surveillance de la lactatémie**

La lactatémie à l'inclusion était de  $4,0 \pm 3,8$  mmol/L et ne variait pas significativement durant l'étude ( $p = 0,06$ ). Par contre, le pH artériel, initialement à  $7,31 (\pm 0,15)$  augmentait à  $7,39 (\pm 0,08)$  en 48 h ( $p=0,01$ ). La lactatémie avait une valeur pronostique à partir de 6 h. A l'inclusion, elle était à  $3,7 \pm 2,4$  mmol/L chez les patients survivants et à  $5,0 \pm 3,7$  mmol/L chez les décédés ( $p = 0,3$ ). Au cours de l'évolution, elle diminuait significativement dans le groupe des patients survivants pour se normaliser à  $1,5 \pm 0,6$  mmol/L à la 48<sup>ème</sup> heure ( $p = 0,007$ ). Pour les patients décédés, la lactatémie restait à  $3,3 \pm 1,7$  mmol/L, la variation n'étant pas significative ( $p = 0,67$ ). La différence était significative entre les deux groupes à partir de 6 h (Tableau IX) (Graphique II). Lorsque la lactatémie à 48 heures restait supérieure à

2 mmol, la mortalité augmentait à 77 % ( $p=0,02$ ). L'odds ratio était de 2,85, IC 95 % [1,03-8,33]. L'analyse de corrélation n'a montré aucune liaison avec l'index cardiaque (Graphique VI), ni avec la  $SvcO_2$  (Graphique VII). Il n'apparaissait aucun lien significatif avec les autres critères pronostiques ni avec la diurèse, la créatininémie, la bilirubinémie ou le score SOFA.

#### **4 : Surveillance hémodynamique**

La PAM était à  $76 \pm 11$  mm Hg à l'inclusion et augmentait pendant les 48 heures de l'étude jusqu'à  $91 \pm 15$  mm Hg ( $p = 0,001$ ). L'index cardiaque était à  $4,2 \pm 1,4$  L/min/m<sup>2</sup> et restait stable ( $p = 0,98$ ). Les RVSI étaient à  $1382 \pm 636$  dyn.s.cm<sup>-5</sup>.m et restaient inchangées ( $p = 0,1$ ) (Tableau V) (Tableau VI).

L'échantillonnage, en fonction de la mortalité, montrait que la PAM bien que supérieure à 65 mmHg dans les deux groupes, était plus élevée chez les survivants. La différence n'était significative qu'à 24 h (Tableau VIII). De plus, la PAM augmentait significativement chez les survivants pendant la durée de l'étude (de  $79 \pm 14$  mmHg à  $96 \pm 14$  mmHg,  $p = 0,01$ ). Dans les deux groupes, les valeurs d'index cardiaque et de RVSI restaient stables (Tableau VIII) (Graphique III). La VPP était plus élevée chez les décédés avec une différence significative à 6 h ( $p = 0,04$ ) et 24 h ( $p = 0,04$ ). Dans les deux groupes, les valeurs de l'EPEI étaient augmentées (Tableau VIII). Leurs valeurs initiales de  $14,7 \pm 8,2$  mL/kg chez les survivants et de  $12,4 \pm 7,5$  mL/kg chez les décédés étaient comparables ( $p = 0,283$ ) et ne variaient pas significativement dans le temps.

La diurèse horaire était de  $1,14 \pm 1,0$  mL/kg/h initialement. Elle n'a pas augmenté au cours de l'étude ( $p = 0,18$ ). Il n'y avait aucune différence significative si on analysait la diurèse en fonction de la mortalité (Tableau VII) (Tableau IX). Le débit de noradrénaline diminuait significativement en cours d'étude pour atteindre  $0,3 \pm 0,3$  µg/kg/min à 48h ( $p = 0,01$ ). Les doses étaient comparables chez les patients décédés et survivants ( $p = 0,1$  à  $0,6$ )

#### **5 : Surveillance biologique**

La saturation artérielle en oxygène était à  $96 \pm 3$  % et restait stable pendant 48 heures ( $p = 0,06$ ). Le taux d'hémoglobine initial était de  $10 \pm 1,6$  g/dL, sans variation significative pendant la période de l'étude ( $p = 0,09$ ). Quatre patients ont nécessité la transfusion de culots globulaires. Il n'apparaissait pas de valeur pronostique pour ces variables. Aucun des patients n'avait un rapport  $PaO_2/FiO_2$  supérieur à 300. La valeur initiale du rapport était de  $153 \pm 74$  et

ne variait pas avec le temps ( $p = 0,65$ ). Il n'apparaissait pas d'impact pronostique. La créatininémie, la bilirubinémie, les plaquettes ne variaient pas significativement avec le temps et n'avaient pas de valeur pronostique.

## **6 : Évolution des marqueurs pronostiques**

Le score SOFA diminuait sur les 48 heures de  $10 \pm 3$  à  $8,2 \pm 5,6$  ( $p = 0,02$ ) (Tableau VII). Il diminuait significativement chez les patients survivants de  $9 \pm 3$  à  $6 \pm 6$  ( $p = 0,02$ ). Le groupe des patients décédés avait un score initial de  $11 \pm 3$  qui ne variait pas ( $p = 0,1$ ). Il n'y avait cependant pas de différence significative entre les deux groupes à 48 h ( $p = 0,98$ ). Il n'y avait pas d'impact pronostique lorsqu'on analysait la durée d'hospitalisation, la durée du choc septique ou la durée de ventilation artificielle.

# **DISCUSSION**

## **I : VALIDITE DES RESULTATS**

Notre étude a inclus des patients en choc septique admis dans un seul centre. Les résultats en terme de mortalité, de score IGS II et de score SOFA sont conformes à ceux décrits dans la littérature. La valeur pronostique de la SvcO<sub>2</sub> et de la lactatémie sont conformes aux hypothèses posées en dépit de certaines limitations de l'étude. Le faible nombre de patients empêche la réalisation des tests statistiques assurant des conclusions définitives. Toutefois, nous avons eu peu de données manquantes (6 %), ce qui reste compatible avec une analyse statistique.

Les patients étaient recrutés sur des critères diagnostiques de choc septique. Les contre-indications à la technique de monitoring choisie ont éliminé un certain nombre de patients dont le profil hémodynamique était peut être différent de celui de notre groupe. La pathologie sous-jacente de chaque patient a pu influencer son état hémodynamique et son devenir. Ainsi un patient porteur d'une cirrhose évoluée et un autre d'un traumatisme hépatique ont fortement modifié la valeur moyenne du bilirubinémie. Ces valeurs extrêmes ont élargi les intervalles de confiance et, dans de nombreux cas, l'hypothèse nulle a été retenue avec des valeurs de signification faibles. Cependant, nous avons pu mener une étude sur des patients spécifiquement en choc septique, alors que les études réalisées jusque-là englobaient des populations très hétérogènes. Le recrutement réalisé est donc adapté aux questions posées. Au vu de l'incidence actuelle du choc septique, le nombre de patients reste un problème que seules des études multicentriques peuvent résoudre.

## **II : CONFRONTATION DES RESULTATS AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE**

### **1 : Données générales**

Une analyse démographique publiée en 2003 mettait en évidence les données concernant le choc septique sur plus de 100 000 patients hospitalisés dans 22 services de réanimation entre 1997 et 2000 [8]. Les données concernant la population que nous avons recrutée montrent un âge inférieur et une indication d'hospitalisation de type médical moins fréquente (Tableau IV). Une raison à évoquer est probablement l'implantation de l'hôpital au sein d'un bassin populaire et jeune ainsi que l'orientation de l'activité du service vers la traumatologie, conduisant au transfert fréquent vers d'autres services des patients plus âgés présentant des pathologies médicales. La gravité moyenne évaluée par le score IGS II était comparable. De même, les durées de séjour en réanimation, la mortalité et la mortalité liée au choc septique étaient comparables. Chez 36 % des patients, il n'y avait pas de documentation bactériologique, ce qui est proche des données épidémiologiques actuelles [8] (Tableau IV). Il apparaissait que plus de la moitié des patients nécessitaient une opothérapie substitutive par hémisuccinate d'hydrocortisone ce qui est, là aussi en accord avec les données récentes [10].

### **2 : Mesure de la SvcO<sub>2</sub>**

Les valeurs de SvcO<sub>2</sub> étaient supérieures à 70 % et le restaient au cours de l'étude (Tableau VII). La consommation en oxygène était limitée, par la sédation et la ventilation mécanique [81]. Le taux d'hémoglobine était à 10 g/dL, seuls quatre patients ont nécessité une transfusion de concentrés globulaires. Il a été nécessaire d'introduire un traitement par dobutamine chez cinq patients, ce qui est comparable à d'autres études [104]. Les valeurs de SvcO<sub>2</sub> étaient plus basses chez les patients qui sont décédés. Il existe une valeur pronostique associée à cette variable. Il est possible que les patients décédés aient eu plus souvent une SvO<sub>2</sub> inférieure à 70 %.

La corrélation entre les valeurs de SvcO<sub>2</sub> et de SvO<sub>2</sub> est débattue, ainsi lorsqu'elle est étudiée, il apparaît des différences à chaque mesure pouvant atteindre neuf points en plus ou en moins [35]. Une étude prospective, sur 752 patients, n'avait pas montré qu'une prise en charge visant à maintenir des valeurs de SvO<sub>2</sub> à des valeurs normales soit bénéfique pour les patients de réanimation [42]. Il apparaît cependant que cette étude concernait peu de patients

en choc septique, que le délai entre l'inclusion et la survenue du choc n'était pas relevé et que seuls 66 % des patients avaient effectivement une SvO<sub>2</sub> normalisée. Une autre étude, publiée en 2001, montrait un bénéfice à maintenir le niveau de SvcO<sub>2</sub> supérieur à 70 % [104]. Cependant, il s'agissait de patients admis en service d'urgence, avec une surveillance hémodynamique minimale, qui présentaient des niveaux de SvcO<sub>2</sub> bas, de l'ordre de 50 %, à la prise en charge. Cette valeur était utilisée pour évaluer le débit cardiaque et éventuellement justifier l'introduction d'un traitement inotrope. Dans notre étude, la corrélation initiale avec le débit cardiaque fait penser que l'augmentation du débit cardiaque aurait pu augmenter la SvcO<sub>2</sub> et améliorer le pronostic. Ainsi, le maintien d'une SvcO<sub>2</sub> supérieure à 70% pourrait optimiser la prise en charge hémodynamique des patients en choc septique.

Lors de la suite notre prise en charge, il n'apparaissait plus de différence entre les patients survivants et les décédés ni de corrélation avec les valeurs du débit cardiaque. Ce phénomène pourrait être mis sur le compte de la persistance d'une défaillance microcirculatoire malgré l'optimisation du transport en oxygène [11]. Même en l'absence de défaut de perfusion des organes, il existe des phénomènes de shunt microvasculaire, de troubles de l'extraction et de l'utilisation de l'oxygène. Ils conduisent à une situation où la SvcO<sub>2</sub> augmente et le taux de lactates aussi en raison d'un métabolisme anaérobie prédominant [11]. Cependant, la mesure de la SvcO<sub>2</sub> est un indicateur de perfusion tissulaire global. Elle est aussi mise en défaut lors de variations des débits régionaux, notamment hépatosplanchniques [29]. Une étude avait mis en évidence que la saturation veineuse centrale en oxygène restait élevée chez les patients de réanimation, mais qu'il survenait régulièrement des chutes de courtes de durée. Ces accidents, qui pourraient refléter la persistance de troubles de la perfusion régionaux, avaient une influence sur le pronostic [70]. Ces accidents n'étaient pas repérables dans notre étude, sans mesure continue de la SvcO<sub>2</sub>.

### **3 : Mesures de la lactatémie**

La lactatémie initiale était inférieure à ce que l'on retrouve par ailleurs [104]. Il faut noter qu'il ne s'agissait pas de la phase initiale du choc septique, mais la phase initiale de la surveillance hémodynamique. Elle faisait suite à la gestion de la défaillance cardiovasculaire par expansion volémique et mise en place d'un traitement vasoconstricteur, de sorte que l'on pouvait s'attendre à une amélioration au moins partielle de la perfusion d'organe. Alors que les valeurs étaient comparables au début du traitement, on observait une baisse progressive de lactatémie chez les patients survivants. La normalisation survenait en 48 h. Au contraire, chez les patients décédés par la suite, la lactatémie ne diminuait pas significativement. La

différence entre les deux groupes devenait significative dès la sixième heure. A 48 h le risque de décès était augmenté si la lactatémie était supérieure à 2 mmol/L. Le groupe des patients décédés présentait ainsi une situation paradoxale. Après les premières heures, les valeurs de PAM, de diurèse horaire, de débit cardiaque et de  $SvcO_2$  étaient au moins égales aux objectifs. Cependant, il apparaissait que la lactatémie restait inchangé et cela avait une valeur pronostique.

Des données expérimentales et cliniques remettent en cause la valeur de l'hyperlactatémie comme marqueur d'hypoxie tissulaire au cours du sepsis [62]. Ainsi, les modifications métaboliques secondaires à une baisse du débit cardiaque, provoquée par l'inflation d'un ballon dans le ventricule droit de lapins, comparées à celles induites par l'administration d'endotoxines ont été comparées [60]. La lactatémie était plus élevée dans le groupe septique pour des valeurs de débit cardiaque identiques. Le sepsis semble modifier l'activité de la pyruvate-déshydrogénase, induisant une surproduction de pyruvate et donc de lactate. De plus, la stimulation artificielle de l'activité enzymatique de la pyruvate-déshydrogénase semblait augmenter la consommation d'oxygène, tout en diminuant la production de pyruvate [46]. Les cytokines sont incriminées dans les modifications de l'activité de la pyruvate-déshydrogénase. Il a ainsi été observé, sur le muscle squelettique du rat, que le sepsis augmentait la forme inactive de la pyruvate-déshydrogénase, par transformation de sa forme active en une forme inactive. Cette forme bloquait l'entrée du pyruvate dans le cycle de Krebs ce qui conduisait à une accumulation de ce substrat (Figure IV) [119]. Ces résultats suggèrent que l'hyperlactatémie dans le sepsis serait la conséquence d'un métabolisme aérobie « détourné » plutôt que d'un métabolisme anaérobie. L'hyperlactatémie pourrait aussi être le résultat d'une altération de sa clairance hépatique. En pratique, une atteinte hépatique sévère est généralement nécessaire pour induire une hyperlactatémie importante [62]. Il a été cependant observé, chez des patients en sepsis, stables hémodynamiquement, que l'hyperlactatémie était plus en rapport avec une altération de la clairance hépatique du lactate qu'avec sa surproduction. Cette perturbation pourrait résulter d'une baisse de débit sanguin hépatique ou d'une altération des fonctions métaboliques hépatiques [76].

La lactatémie semble donc avoir une spécificité modérée pour détecter les phénomènes d'hypoperfusion globale. Ses variations ont toutefois une valeur pronostique majeure dans le choc septique [91]. Lorsque la lactatémie reste élevée, la mesure de la  $SvcO_2$  apporte un bénéfice en identifiant les patients présentant une perfusion tissulaire globalement insuffisante. Toutefois, certains patients décèdent avec une hyperlactatémie et une  $SvcO_2$  normale. Une défaillance microcirculatoire n'est que difficilement accessible au traitement. Par contre, l'existence de troubles de perfusion régionaux pourrait justifier de majorer le

transport en oxygène. Une aide précieuse pourrait être obtenue en utilisant une mesure de la perfusion tissulaire régionale. Une méthode de capnographie sublinguale a été développée. Elle n'est pas encore validée, mais il semble que les valeurs mesurées soient comparables à celles obtenues par tonométrie gastrique [82]. Il est possible que ces techniques permettent de mieux identifier des patients pouvant justifier d'une thérapeutique plus agressive.

#### **4 : Données hémodynamiques**

Les objectifs de PAM étaient remplis au cours de notre étude (Tableau VI). Elle était en moyenne supérieure à ce qu'il est recommandé, pouvant atteindre 96 mmHg chez les survivants à la 48e heure. Ils sont cependant comparables aux valeurs observées lors de l'étude sur la « early goal-directed therapy » [104]. Les patients ayant survécu avaient des niveaux de PAM plus élevés, bien que non significatif statistiquement, que les patients qui sont décédés (Tableau VIII). Les données de la littérature ne mettent pas en évidence de bénéfice à augmenter la PAM au-delà de 65 mmHg. Au cours d'une étude prospective où des objectifs de 65 et 85 mmHg avaient été comparés, il n'était pas apparu d'amélioration de la consommation en oxygène ni de la fonction rénale [18] [53].

La VPP était significativement plus élevée à 6 h et 36 h chez les patients décédés (Tableau VIII). La VPP reflétant la réponse prédite au remplissage, ceci suggère qu'une expansion volémique plus large aurait été licite. Toutefois, une limite à l'expansion volémique était fixée par l'EPEI qui était élevée. Elle a une valeur pronostique chez les patients porteurs d'une détresse respiratoire [105]. Cette contradiction peut être due à la forte proportion de patients inclus dans notre étude avec une lésion pulmonaire aigüe ou un SDRA. En effet, les données épidémiologiques suggèrent que leur incidence est aux alentours de 22 % dans le choc septique, alors qu'elle était de 100 % dans notre étude [8].

Le débit cardiaque chez nos patients a été maintenu dans des valeurs normales, sans aucune valeur pronostique. Les patients en choc septique ont généralement une fonction myocardique altérée [97]. Une étude rétrospective, publiée en 1992, semblait mettre en évidence un bénéfice à maintenir un débit cardiaque supérieur à 4,5 L/min/m<sup>2</sup> [117]. Cependant, une autre étude, prospective, sur 109 patients de réanimation avait, au contraire, montré une dégradation du pronostic chez les patients traités par dobutamine pour augmenter le débit cardiaque [50]. En fait, peu de patients avaient effectivement atteint des valeurs de débit cardiaque supérieures à 4,5 L/min/m<sup>2</sup> et l'étude concernait un groupe hétérogène de patients de réanimation et non des patients en choc septique. Dans notre étude le débit cardiaque et les RVSI étaient corrélés à la SvcO<sub>2</sub> pendant les premières heures. Les patients

qui décèdent ont un débit conservé mais une  $SvcO_2$  plus basse que les survivants. Ce groupe de patients nécessite donc soit une augmentation du débit cardiaque au-delà des valeurs normales, ce qui est en contradiction avec une certaine littérature [50], soit une amélioration de leur perfusion régionale indépendamment du débit. Dans ce dernier contexte, une vasoconstriction trop importante a pu être délétère, des vasodilatateurs locaux pouvant même être proposés pour améliorer les circulations régionales [123].

## **CONCLUSION**

Les recommandations actuelles concernant gestion du choc septique proposent d'utiliser les mesures de la SvcO<sub>2</sub> et du lactate comme reflets de l'adéquation du débit cardiaque aux besoins tissulaires en oxygène. Cette attitude permet une amélioration du pronostic lorsque les patients sont surveillés sur le plan hémodynamique par des moyens adaptés à un service d'accueil des urgences, au cours des six premières heures de traitement.

Concernant la prise en charge en réanimation, les patients sont surveillés plus étroitement. Cette prise en charge permet de surveiller précisément les données hémodynamiques, notamment les paramètres de volémie, de pression artérielle et de débit cardiaque. Cependant, il n'existe pas de recommandation claire concernant les objectifs à atteindre et l'intérêt de la surveillance de la SvcO<sub>2</sub> est débattu. Malgré des limitations méthodologiques, cette étude met en évidence qu'au cours des six premières heures de traitement au moins, la surveillance de la SvcO<sub>2</sub> est utile. Elle permet de guider les objectifs hémodynamiques tout en ayant une valeur pronostique, ce qui n'est pas le cas des paramètres usuels comme la diurèse ou le niveau de pression artérielle moyenne. La place de la lactatémie, en particulier sa décroissance est également confirmée. Des études de plus grande ampleur sont cependant nécessaire pour l'affirmer.

La conjonction de la lactatémie et de la SvcO<sub>2</sub> identifie les patients présentant une hypoperfusion tissulaire malgré des constantes hémodynamiques optimisées. Les limites de la SvcO<sub>2</sub> semblent être atteintes lorsqu'il ne persiste que des anomalies régionales d'apport tissulaire en oxygène. Des méthodes en développement semblent prometteuses mais ne sont pas encore utilisées couramment. Les essais cliniques centrés sur cet axe sont nécessaires pour progresser dans la prise en charge des patients en choc septique.

## **TABLEAUX**

<b>Variables</b>	<b>Définitions</b>
Réponse inflammatoire systémique (au moins deux critères suivants)	Température > 38,3°C ou < 36°C Pouls > 90 c/min Fréquence respiratoire > 20 c/min Glycémie > 7,7 mmol/L Leucocytes > 12 000/mm <sup>3</sup> ou < 4000/mm <sup>3</sup> ou > 10% formes immatures Altération des fonctions supérieures Temps de recoloration capillaire > 2 sec Lactatémie > 2 mmol/L
Sepsis	Réponse inflammatoire systémique + infection présumée ou identifiée
Sepsis grave	Sepsis + lactates > 4 mmol/L ou hypotension artérielle avant remplissage ou dysfonction d'organe (une seule suffit): <ul style="list-style-type: none"> <li>- Respiratoire : PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> &lt; 300,</li> <li>- Rénale : Créatininémie &gt; 176 µmol/L,</li> <li>- Coagulation : INR &gt; 1,5,</li> <li>- Hépatique : INR &gt; 4, Bilirubine &gt; 78 µmol/L</li> <li>- Thrombocytopénie : &lt; 10<sup>5</sup>/mm<sup>3</sup>,</li> <li>- Fonctions supérieures : CGS &lt; 13</li> </ul>
Choc septique	Sepsis grave + hypotension artérielle malgré le remplissage vasculaire : 20-40 ml/kg

**Tableau I** : Définition du sepsis.

*Adapté d'après : Conférence de consensus commun SRLF/SFAR: prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclus) <http://www.srlf.org>*

<b>PAMPs</b>	<b>Origine</b>	<b>Récepteur</b>
		TLR4/CD14
LPS	Composant de la paroi des bactéries à Gram négatif	NOD1 ; NOD2 TREM-1 MSR CD11b/CD18
Acide lipotéchoïque	Composant de la paroi des bactéries à Gram positif	TLR1/TLR2/CD14
Mannose	Paroi des champignons	Récepteur de mannose TLR2
Complexe CpG	ADN bactérien	TLR9
Peptidoglycane	Composant de la paroi des bactéries	TLR2/TLR6/CD14
Flagelline	Bactérie avec flagelle	TLR5
Double brin d'ARN	Virus	TLR3
Zymosan	Champignons	TLR2/TLR6

*LPS : lipopolysaccharide ; TLR : Toll like receptor*

**Tableau II** : Principales familles de protéines d'hôte reconnaissant des structures moléculaires propres aux micro-organismes.

<b>Produit</b>	<b>Dose</b>	<b><math>\alpha_1</math> art</b>	<b><math>\alpha_1</math> ven</b>	<b><math>\beta_1</math></b>	<b><math>\beta_2</math></b>	<b>DA</b>
<b>Adrenaline</b>	Faible-dose	+	+	++++	++++	0
	Haute-dose	++++	++++			
<b>Noradrénaline</b>		+++++	+++++	+++	?	0
<b>Dopamine</b>	Faible-dose	0	+++	+++	+++++	++++
	Haute-dose	++++	+++	+++++		
<b>Dobutamine</b>	5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	+	?	++++	++	0
<b>Isoproterenol</b>	0.0015 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$	0	0	+++++	+++++	

*Art: artériel; ven: veineux; DA: dopaminergique*

**Tableau III** : Effets des catécholamines

<b>Données Générales</b>		<b>Moyenne</b>	<b>Écart type</b>
<b>Age (Années)</b>		48,3	18,2
<b>Sexe</b>	<b>Masculin</b>	65,6%	
	<b>Féminin</b>	34,4%	
<b>IGS II à l'admission</b>		46,3	19,5
<b>Score de Glasgow à l'admission</b>		11	4
<b>Motif d'hospitalisation</b>	<b>Chirurgie urgente</b>	31,2%	
	<b>Médical</b>	43,7%	
	<b>Traumatisme</b>	25%	
<b>Délai de survenue du choc (Jours)</b>		4,7	10,7
<b>Durée du Choc septique (Jours)</b>		4,6	4,2
<b>Durée de séjour en réanimation (Jours)</b>		19,7	16
<b>Durée de Ventilation (Jours)</b>		14,5	13,
<b>Durée d'hospitalisation totale (Jours)</b>		30,7	25,1
<b>Site infecté</b>	<b>Abdominal</b>	34,2%	
	<b>Pulmonaire</b>	34,2%	
	<b>Autres</b>	31,6%	
<b>Antibiothérapie</b>	<b>Probabiliste</b>	46,8%	
	<b>Ciblée sur un germe</b>	43,7%	
	<b>Inadaptée</b>	9,4%	
<b>Non Répondeurs au test au Synacthène</b>		56,2%	
<b>Nécessité d'un traitement par Protéine C activée</b>		26,3%	
<b>Mortalité hospitalière</b>		52,6%	
<b>Part des décès survenus en réanimation</b>		85%	
<b>Part des décès par défaillance multiviscérale</b>		60%	
<b>Délai du décès (Jours)</b>		24,2	23,4

**Tableau IV** : Données Générales sur les patients de l'étude

<b>Données Initiales</b>	<b>Moyenne</b>	<b>Écart type</b>
<b>Patients recevant de la dobutamine</b>	14,3%	
<b>Doses Noradrénaline à 0h (µg/kg/min)</b>	0,76	0,72
<b>Fréquence cardiaque à 0h (/min)</b>	115	20
<b>Pression artérielle moyenne à 0h (mmHg)</b>	76	11
<b>Index cardiaque à 0h (L/min/m<sup>2</sup>)</b>	4,2	1,4
<b>Résistances vasculaires systémiques indexées à 0h (dyn.s.cm-5.m)</b>	1382	636
<b>Variation de pression pulsée à 0h</b>	13	6
<b>Eau Pulmonaire Extravasculaire indexée à 0h (mL/Kg)</b>	13,5	7,8
<b>Taux d'hémoglobine (g/dL) à 0h</b>	10	1,6
<b>Rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> à 0h</b>	153	74,3
<b>SaO<sub>2</sub> à 0h (%)</b>	95,3	3,9
<b>SvcO<sub>2</sub> à 0h (%)</b>	74,7	6,9
<b>Lactates à 0h (mmol/L)</b>	4,4	3,2
<b>Ph artériel à 0h</b>	7,3	0,1
<b>Plaquettes à 0h (10e3 E/mm<sup>3</sup>)</b>	219	145
<b>Bilirubine à 0h (µmol/L)</b>	26	24
<b>Créatinine à 0h (µmol/L)</b>	190	130
<b>Diurèse à 0h (mL/kg/h)</b>	1,14	1,02
<b>Patients nécessitant une hémofiltration</b>	46,9%	
<b>SOFA 0h</b>	10	3

**Tableau V** : Données hémodynamiques et biologiques initiales

Horaires Mesures		0h	6h	24h	36h	48h
<b>Doses Noradrénaline (mg/h)</b>	moyenne	0,8	0,8	0,8	0,6	<b>0,3</b>
	<i>écart type</i>	0,7	0,6	0,7	0,6	0,3
<b>Fréquence cardiaque (/min)</b>		115	111	108	104	102
		20	19	22	24	21
<b>Pression artérielle moyenne (mmHg)</b>		76	81	83	83	<b>91</b>
		11	12	12	13	15
<b>Index Cardiaque (L/min/m<sup>2</sup>)</b>		4,2	4,3	4	3,9	4,4
		1,4	1,5	1,3	1,2	1,4
<b>Résistances vasculaires systémiques indexées (dyn.s.cm-5.m)</b>		1382	1552	1713	1679	1660
		636	712	702	682	619
<b>Variation de la pression pulsée (%)</b>		13	11,5	13,2	12,5	9,1
		6	6	7	6,4	5,1
<b>Eau Pulmonaire Extravasculaire indexée (mL/Kg)</b>		13,5	13,6	11	14,4	15,3
		7,8	6,1	6,5	9	8,6

*En gras : différence significative ( $p < 0,05$ ) avec la valeur mesurée en début d'étude*

**Tableau VI** : Évolution des données hémodynamiques

Horaires Mesures		0h	6h	24h	36h	48h
<b>Rapport PaO2/FiO2</b>	moyenne <i>écart type</i>	153 74,3	177 87,1	159 102,1	155 83,6	162 78,8
<b>SaO2 (%)</b>		95,3 3,9	96 3	94 6,8	95 4,7	96 2,4
<b>SvcO2 (%)</b>		74,7 6,9	77 7,5	76 8,5	74 9,2	75 7,6
<b>Lactates (mmol/L)</b>		4,4 3,2	4, 3,8	3,3 2,4	2,9 2,3	2,3 1,5
<b>Ph</b>		7,3 0,1	7,31 0,15	7,33 0,14	7,35 0,12	<b>7,39</b> 0,08
<b>Plaquettes (10<sup>6</sup>/mL)</b>		219 145	213 136	182 115	171 115	175 138
<b>Bilirubine (µmol/L)</b>		26 24	36 32	63 52	48 46,1	85 77,9
<b>Créatinine (µmol/L)</b>		190 130	187 115	213 142	178 120	174 110
<b>Diurèse (mL/kg/h)</b>		1,1 0,9	1,0 0,9	1,0 1,0	1,2 1,1	1,2 1,1
<b>SOFA</b>		10 3		9,9 3,8		<b>8,2</b> 5,6

*SOFA: Sepsis-related Organ Failure Assessment*

*En gras : différence significative ( $p < 0,05$ ) avec la valeur mesurée en début d'étude*

**Tableau VII** : Évolution dans le temps des données biologiques et du score SOFA

Horaires de mesure		0h	6h	24h	36h	48h
Pression artérielle moyenne (mmHg)	Survivants	79 ± 14	85 ± 13	<b>89</b> ± 11	<b>86</b> ± 11	<b>96</b> ± 14
	Décédés	74 ± 10	77 ± 11	78 ± 12	81 ± 15	85 ± 14
	p	0,118	0,083	<b>0,004</b>	0,140	0,089
Index Cardiaque (L/min/m <sup>2</sup> )	Survivants	4,3 ± 1,0	4,6 ± 1,1	4,1 ± 1,2	3,8 ± 1,1	4,3 ± 1,3
	Décédés	4,2 ± 1,8	4,2 ± 1,9	3,8 ± 1,4	4,0 ± 1,3	4,6 ± 1,7
	p	0,559	0,296	0,327	0,751	0,817
Résistances vasculaires systémiques indexées (dyn.s.cm-5.m)	Survivants	1410 ± 713	1500 ± 494	1670 ± 677	1645 ± 735	1648 ± 509
	Décédés	1357 ± 575	1601 ± 884	1760 ± 755	1717 ± 650	1679 ± 811
	p	0,792	0,986	0,662	0,409	0,814
Variation de la pression pulsée (%)	Survivants	13,0 ± 6,2	9,7 ± 5,3	10,4 ± 4,2	10,2 ± 4,1	7,6 ± 4,9
	Décédés	13,1 ± 5,9	13,3 ± 6,3	16,0 ± 8,2	15,5 ± 7,7	11,1 ± 4,9
	p	0,855	<b>0,042</b>	0,074	<b>0,041</b>	0,069
Eau Pulmonaire Extravasculaire indexée (mL/Kg)	Survivants	14,7 ± 8,2	12,7 ± 6,9	8,8 ± 3,3	14,2 ± 8,9	13,6 ± 10,2
	Décédés	12,4 ± 7,5	14,1 ± 5,9	12,5 ± 7,8	14,8 ± 9,7	17,3 ± 6,5
	p	0,283	0,650	0,255	0,975	0,099

Données en moyenne ± écart type

*P* : différence significative ( $p < 0,05$ ) entre les deux échantillons

*En gras* : valeur significativement différente par rapport au début de l'étude ( $p < 0,05$ )

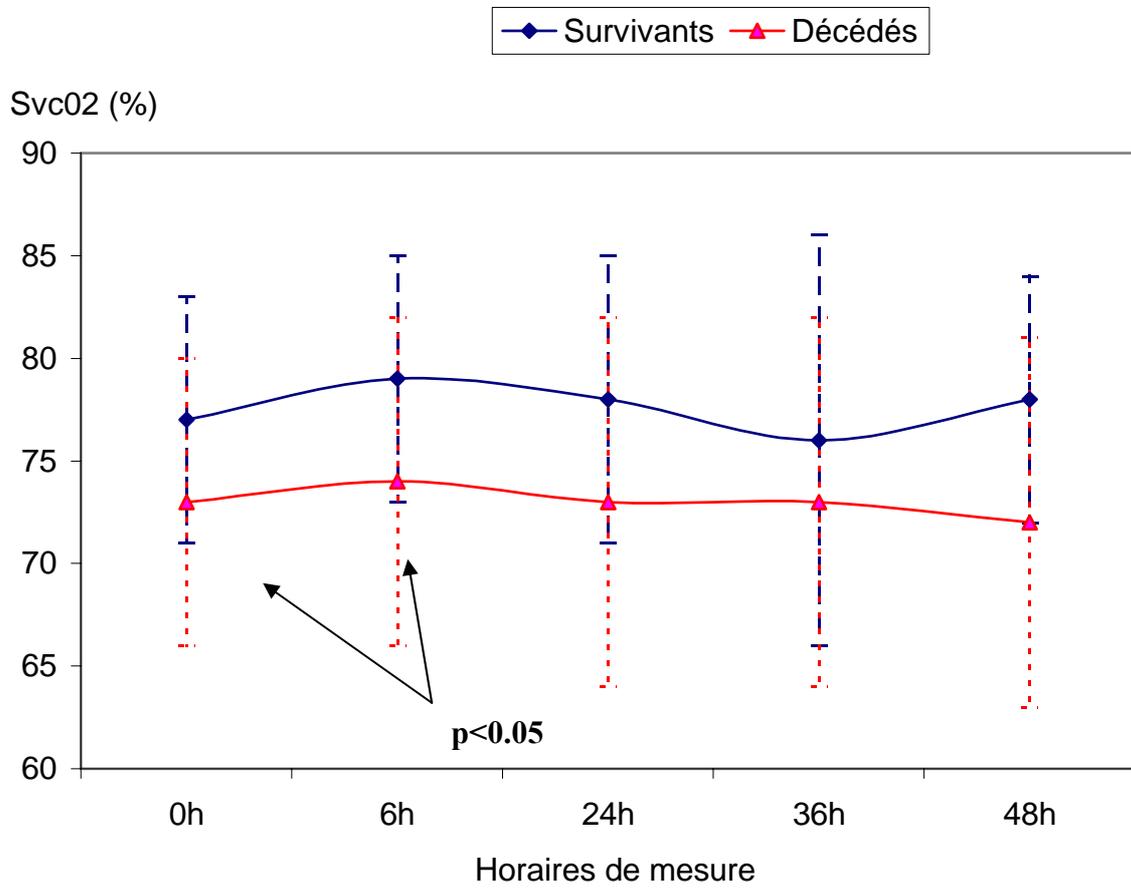
**Tableau VIII** : Comparaisons des données hémodynamiques au cours de l'étude en fonction de la survenue d'un décès.

Horaires de mesure		0h	6h	24h	36h	48h
SvcO2 (%)	Survivants	77 ± 6	79 ± 6	78 ± 7	76 ± 10	78 ± 6
	Décédés	73 ± 7	74 ± 8	73 ± 9	73 ± 9	72 ± 9
	<b>p</b>	<b>0,05</b>	<b>0,05</b>	0,156	0,424	0,241
Lactates (mmol/L)	Survivants	3,7 ± 2,4	3,0 ± 2,5	2,2 ± 0,8	2,0 ± 1,1	<b>1,5 ± 0,6</b>
	Décédés	5,0 ± 3,7	4,9 ± 4,5	4,2 ± 2,9	3,9 ± 3,0	3,3 ± 1,7
	<b>p</b>	0,311	<b>0,023</b>	<b>0,049</b>	<b>0,004</b>	<b>0,020</b>
pH	Survivants	7,31 ± 0,12	7,35 ± 0,12	7,39 ± 0,10	7,39 ± 0,09	7,41 ± 0,07
	Décédés	7,27 ± 0,13	7,27 ± 0,17	7,27 ± 0,16	7,31 ± 0,14	7,37 ± 0,10
	<b>p</b>	0,247	0,091	<b>0,026</b>	0,084	0,568
Diurèse (mL/kg/h)	Survivants	1,2 ± 1,4	1,3 ± 0,9	1,1 ± 1,1	1,3 ± 1,0	1,4 ± 0,9
	Décédés	1,1 ± 1,0	0,9 ± 0,9	0,9 ± 1,0	1,2 ± 1,2	1,1 ± 1,4
	<b>p</b>	0,952	0,330	0,575	0,764	0,351
SOFA	Survivants	9 ± 3		9 ± 4		<b>6</b> 6
	Décédés	11 ± 3		11 ± 3		10 5
	<b>p</b>	0,103		0,223		0,098

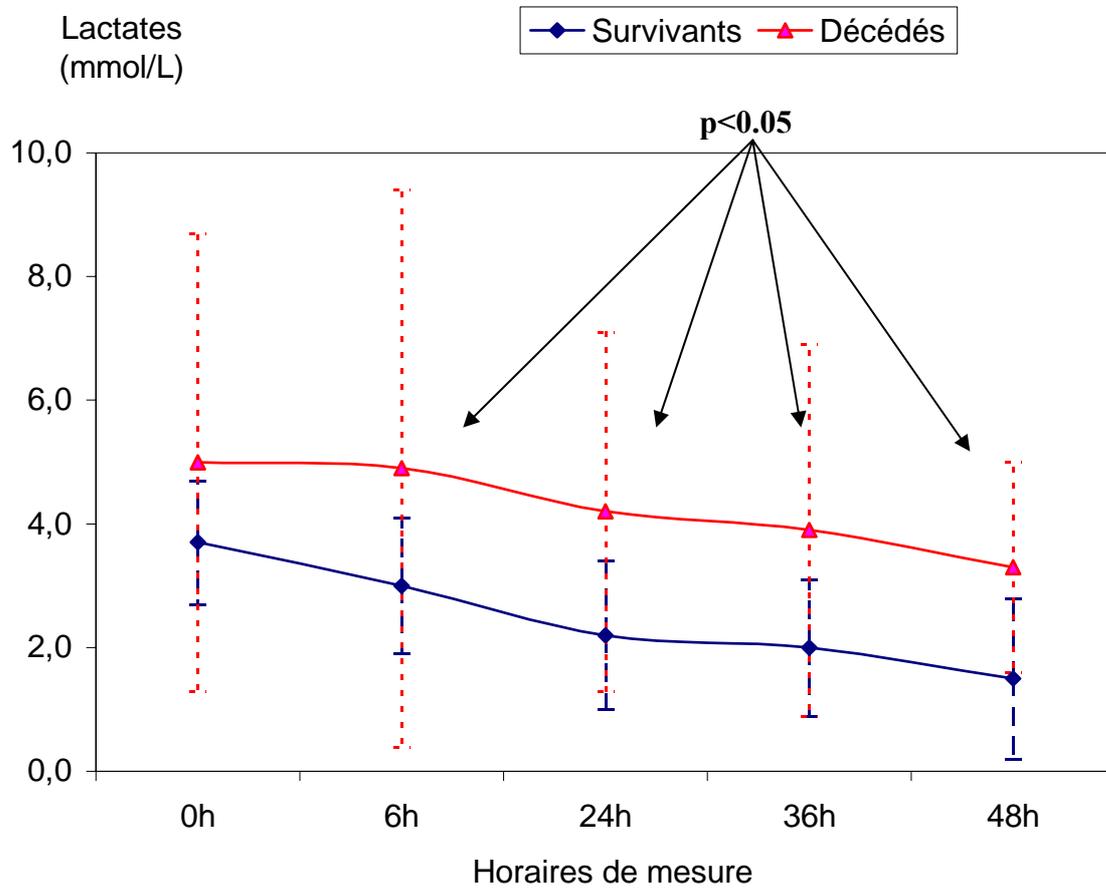
*En gras : différence significative ( $p < 0,05$ ) entre les deux échantillons*

**Tableau IX** : Comparaisons des données biologiques et du score SOFA pendant l'étude en fonction de la survenue d'un décès. Données en moyenne ± écart type

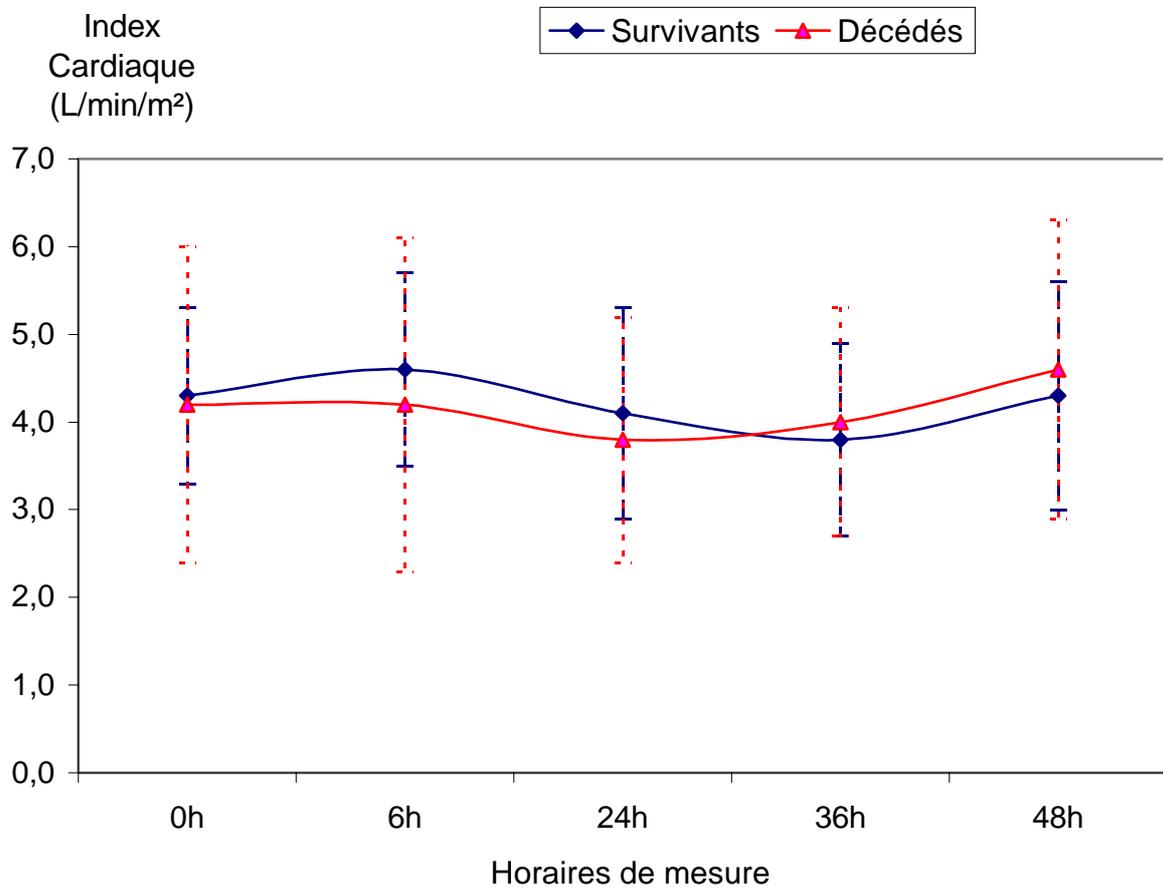
## **GRAPHIQUES**



**Graphique I :** Évolution des valeurs de Svc0<sub>2</sub> en fonction de la survenue d'un décès

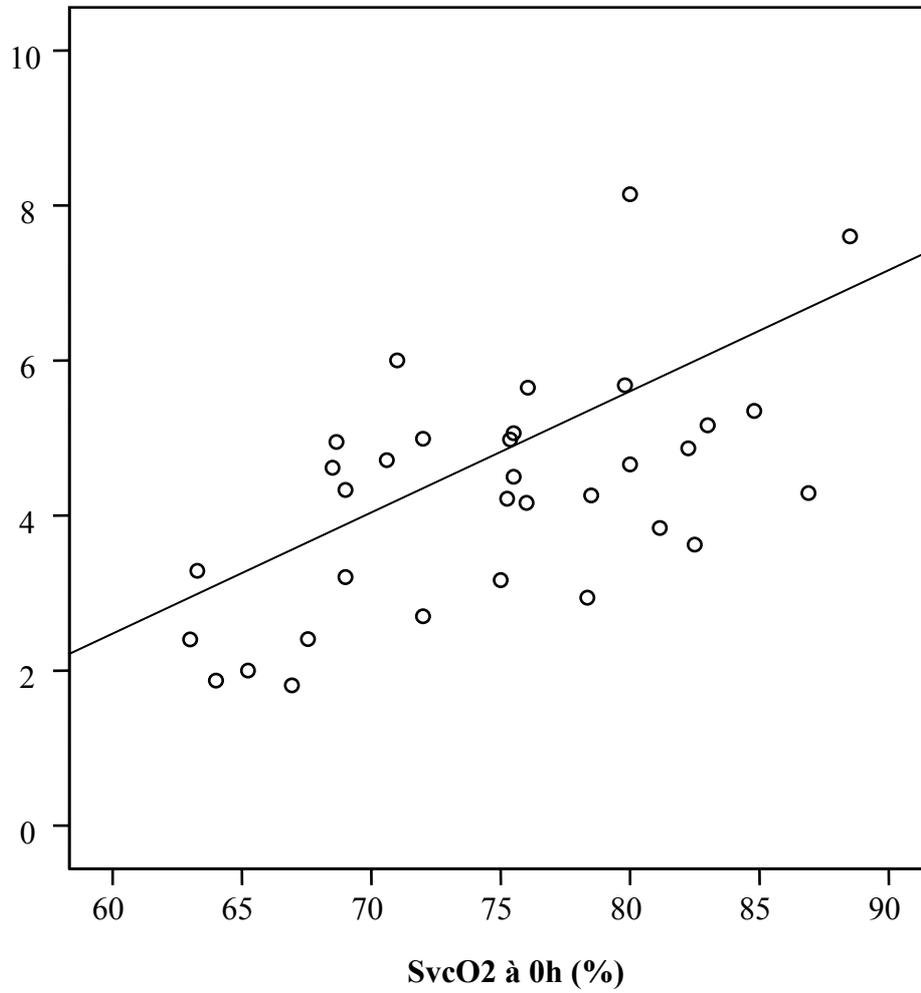


**Graphique II** : Évolution des valeurs de lactatémie en fonction de la survenue d'un décès



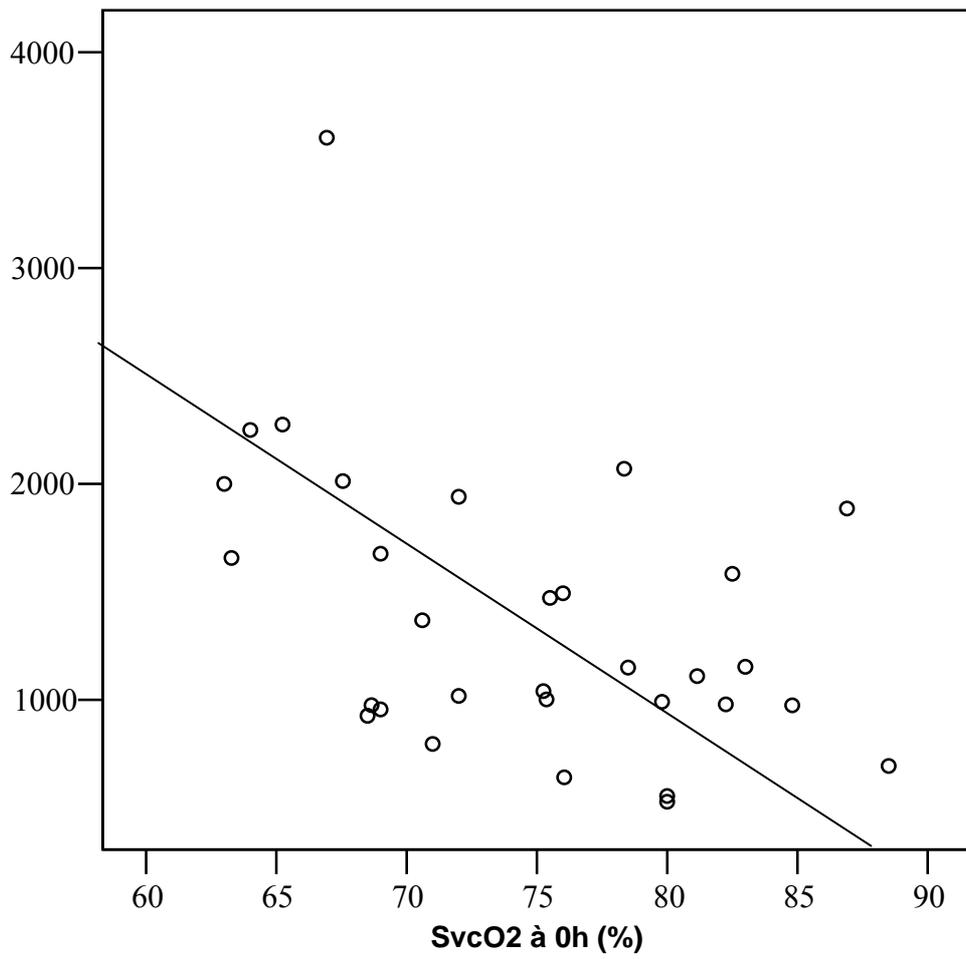
**Graphique III** : Évolution des valeurs d'index cardiaque en fonction de la survenue d'un décès

**Index Cardiaque L/min/m<sup>2</sup>**



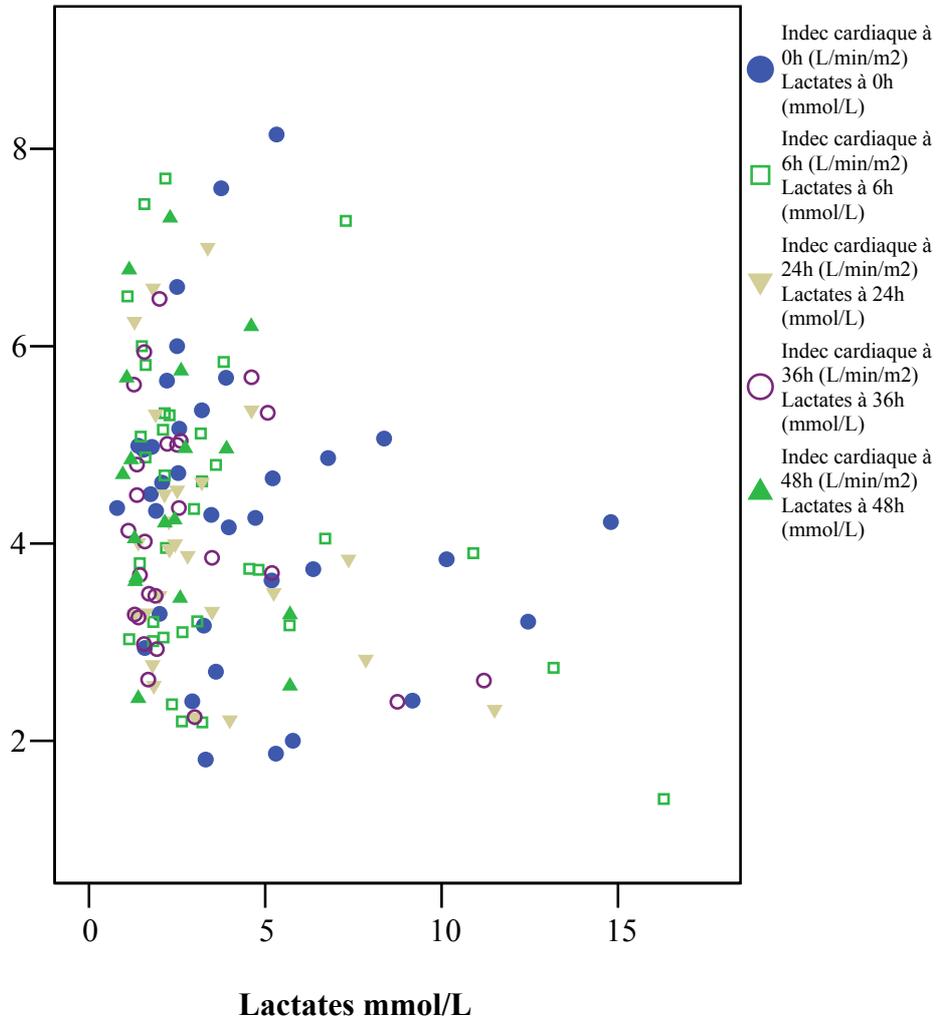
**Graphique IV** : Tableau de corrélation Svc0<sup>2</sup> et Index cardiaque au début de l'étude.

**RVSI (dyn.s.cm<sup>-5</sup>.m)**

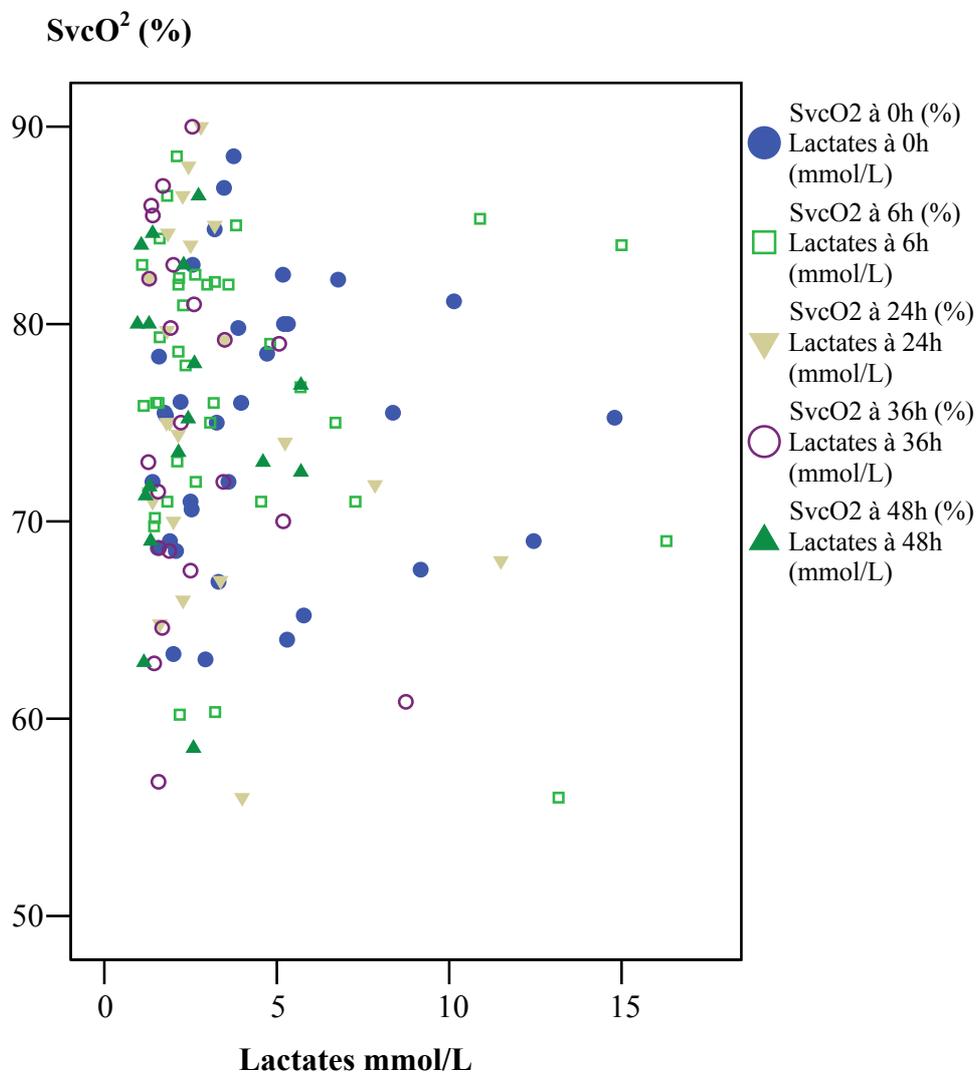


**Graphique V:** Tableau de corrélation SvcO<sub>2</sub> x RVSI

## Index Cardiaque (L/min/m<sup>2</sup>)

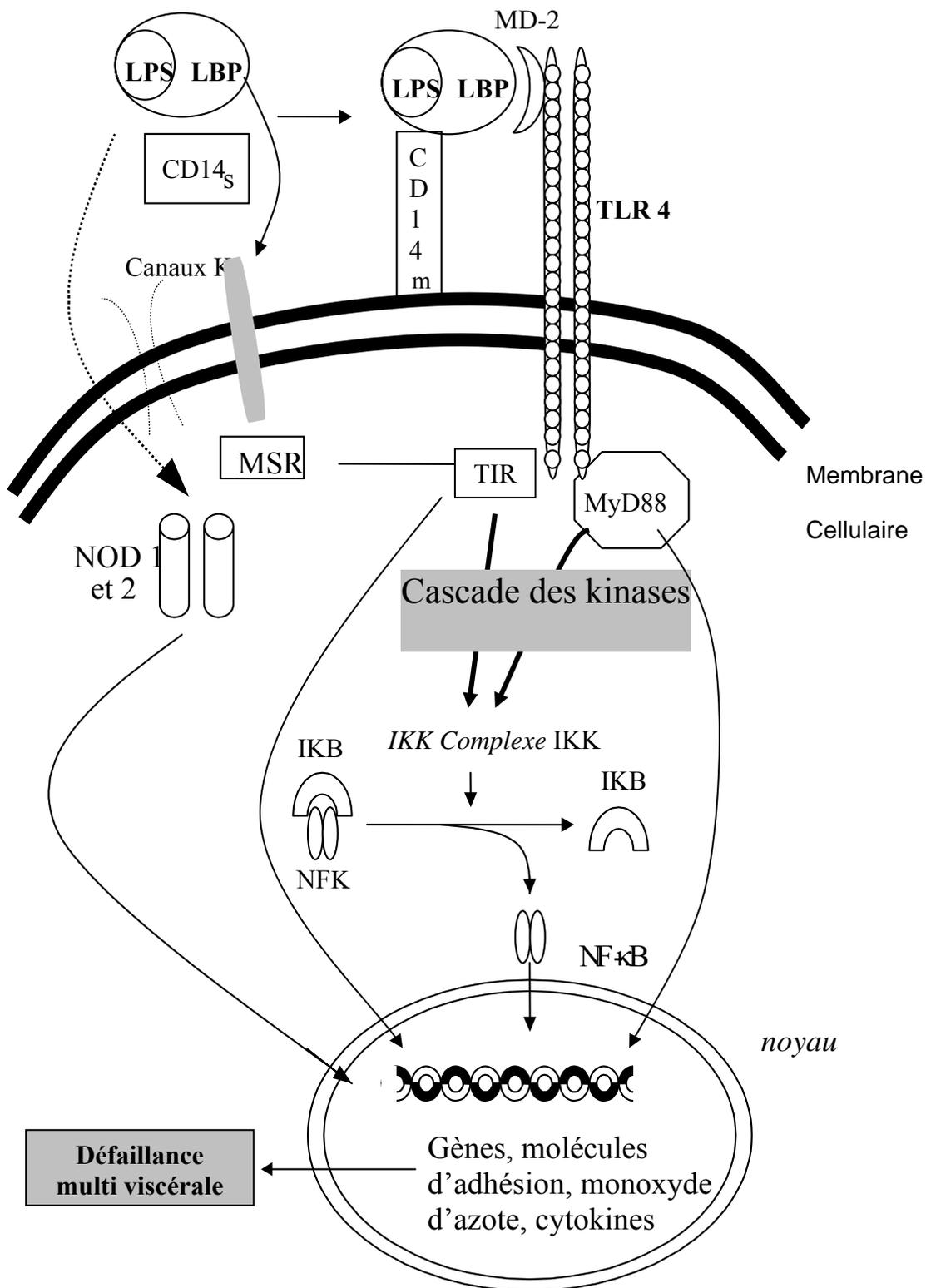


**Graphique VI** : Tableau de corrélation Lactates x Index cardiaque



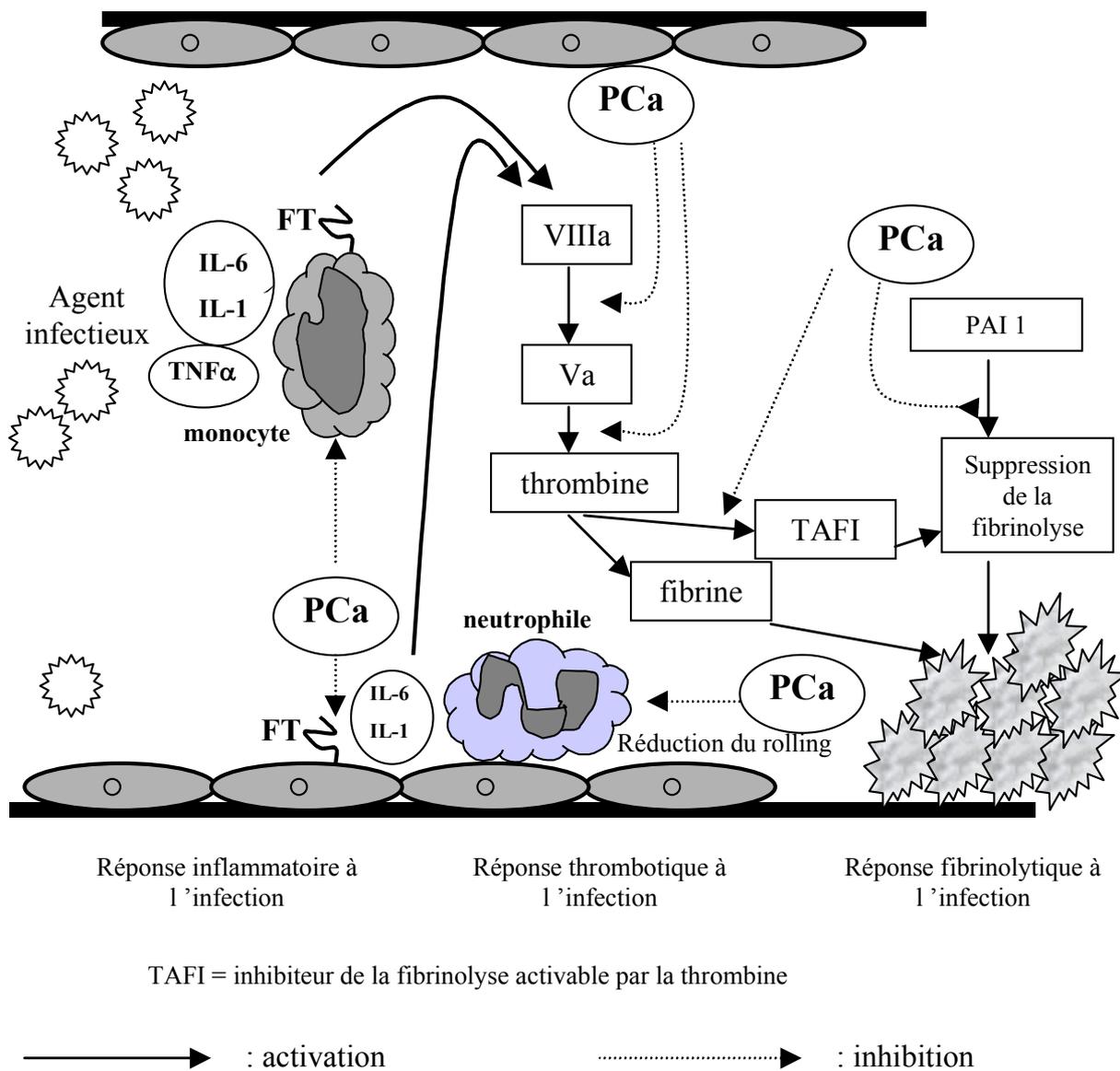
**Graphique VII** : Tableau de corrélation lactates x SvcO<sup>2</sup>

## **FIGURES**



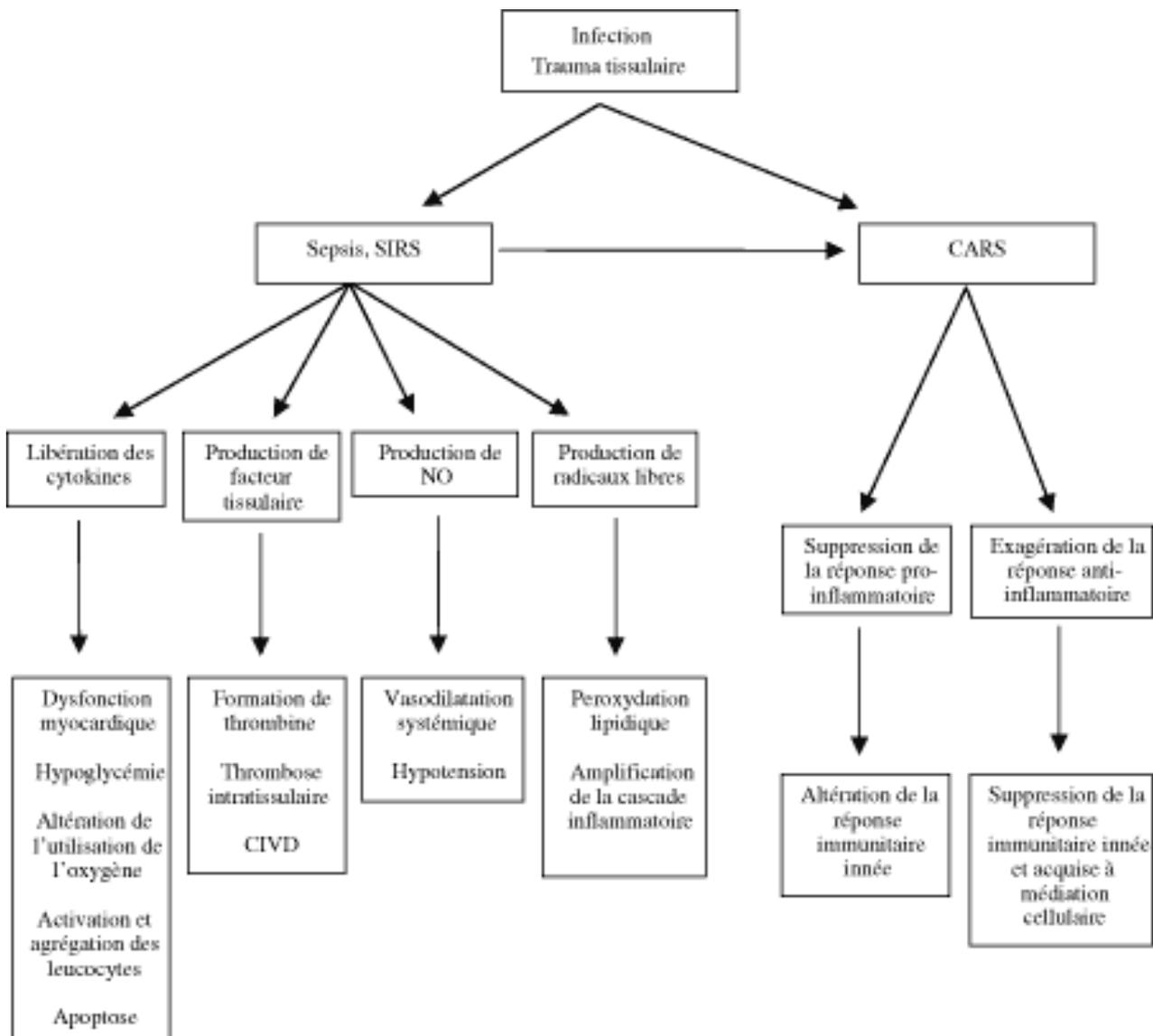
*IKB : Inhibiteur du NFKB ; LBP : LPS-binding protein ; LPS : lipopolysaccharide ; MSR : Macrophage scavenger receptor MyD88 : facteur de différenciation myéloïde 88 ; NF : Nuclear factor NOD : nucleotide-binding oligomerization domain ; TIR : Toll/IL-1 receptor homology domain ; TLR : Toll like receptor.*

**Figure I :** Cascade induite par le lipopolysaccharide (LPS), activation du facteur nucléaire KB et promotion de cytokines.



**Figure II :** Interférences infection-inflammation-thrombose. Rôle de la protéine C activée.

La PCa exerce un effet antithrombotique en limitant la génération de thrombine réduisant ainsi la réponse inflammatoire, procoagulante et antifibrinolytique. Elle inhibe la production monocyttaire de cytokines inflammatoires et le PAI-1 ainsi augmentant du même coup la réponse fibrinolytique.



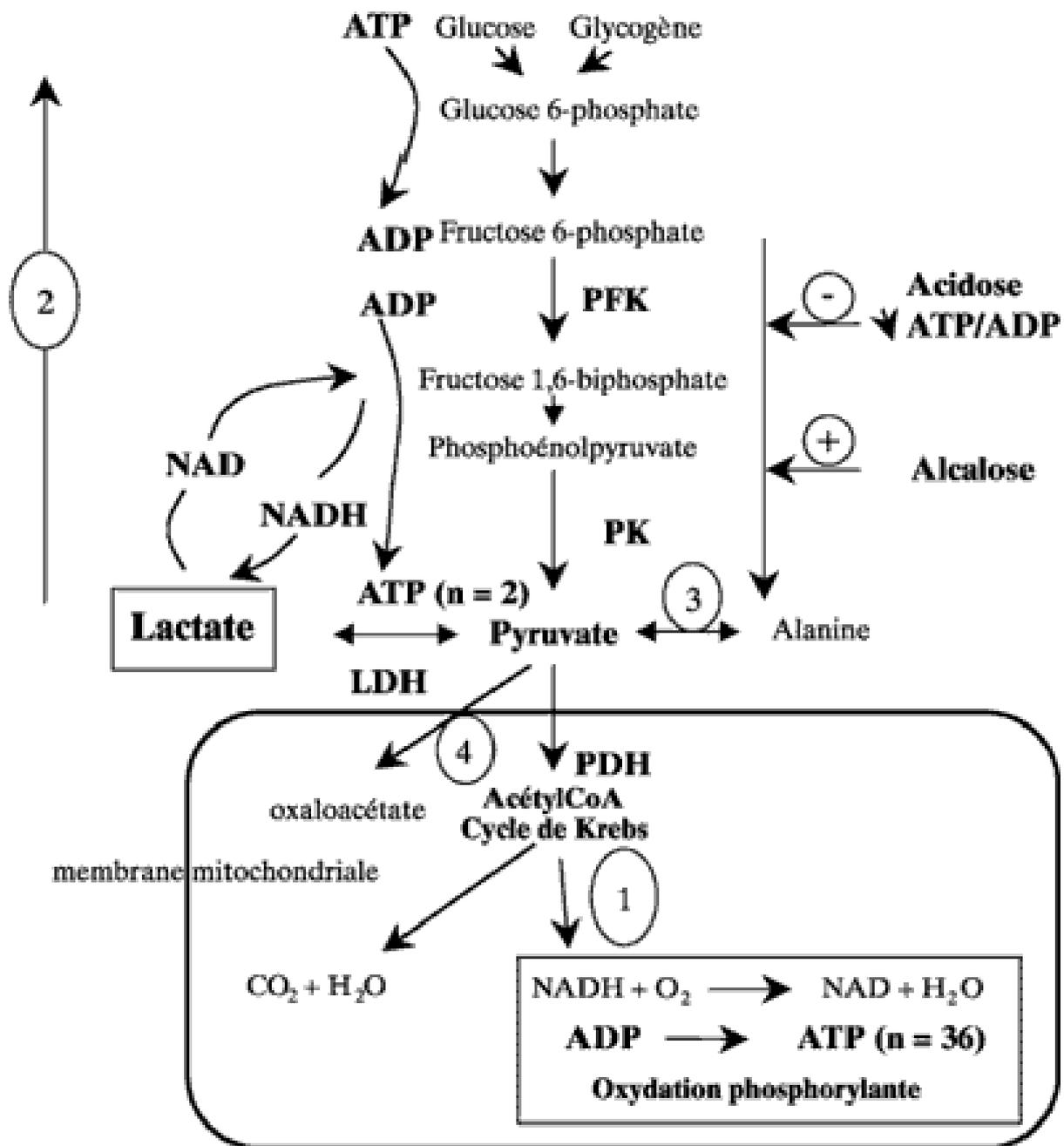
*SIRS : systemic inflammatory response syndrome ;*

*CARS : Compensatory anti-inflammatory response syndrome ;*

*NO : monoxyde d'azote ; CIVD : coagulation intravasculaire disséminée.*

**Figure III :** Insuffisance circulatoire aiguë : physiopathologie de la souffrance tissulaire et implications thérapeutiques.

*D'après Smail N. Conférences d'actualisation SFAR*



PFK : phosphofruktokinase ; PK : pyruvate kinase ; LDH : lacticodéshydrogénase.

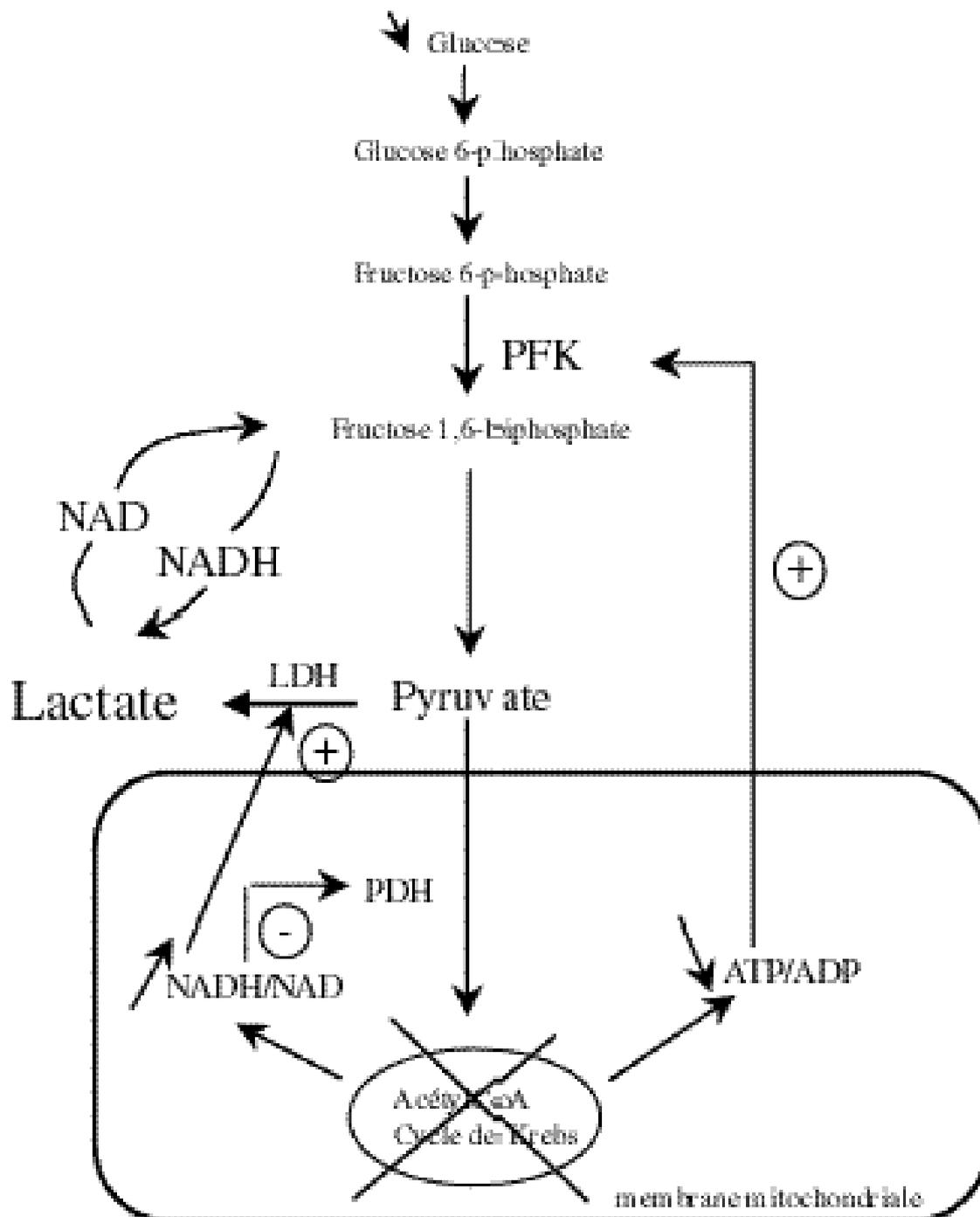
PDH : pyruvate déshydrogénase

1 : voie de l'oxydation phosphorylante. 2 : voie de la néoglucogénèse. 3 : transamination.

4 : voie de l'oxaloacétate.

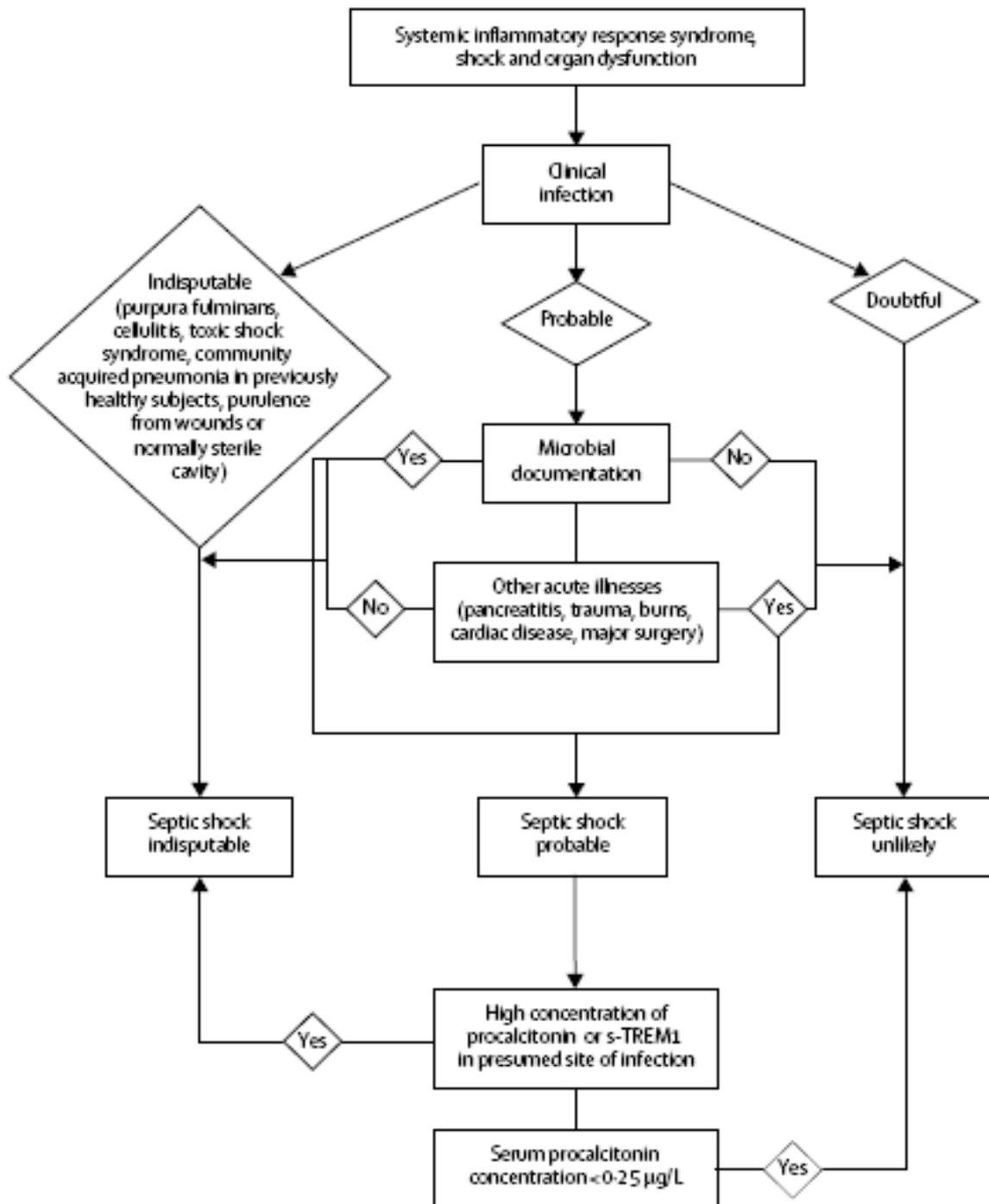
**Figure IV** : Les voies métaboliques du pyruvate.

*D'après Ichai C, Guérin J.P, Leverve X, Grimaud D. Le lactate en réanimation Conférences d'actualisation SFAR 2000 ; 503-524*



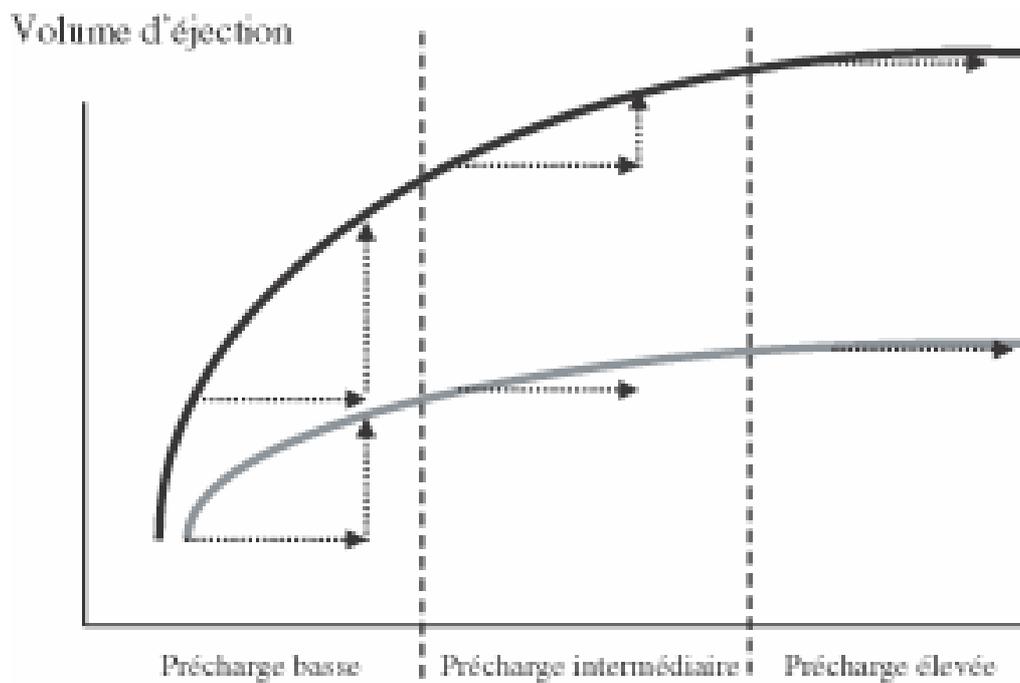
PFK : phosphofruktokinase ; PK : pyruvate kinase ; LDH : lacticodéshydrogénase.  
 PDH : pyruvate déshydrogénase

**Figure V :** Conséquences de l'hypoxie sur le métabolisme du pyruvate et du lactate  
 D'après Ichai C, Guérin J.P, Leverve X, Grimaud D. Le lactate en réanimation Conférences d'actualisation  
 SFAR 2000 ; 503-524

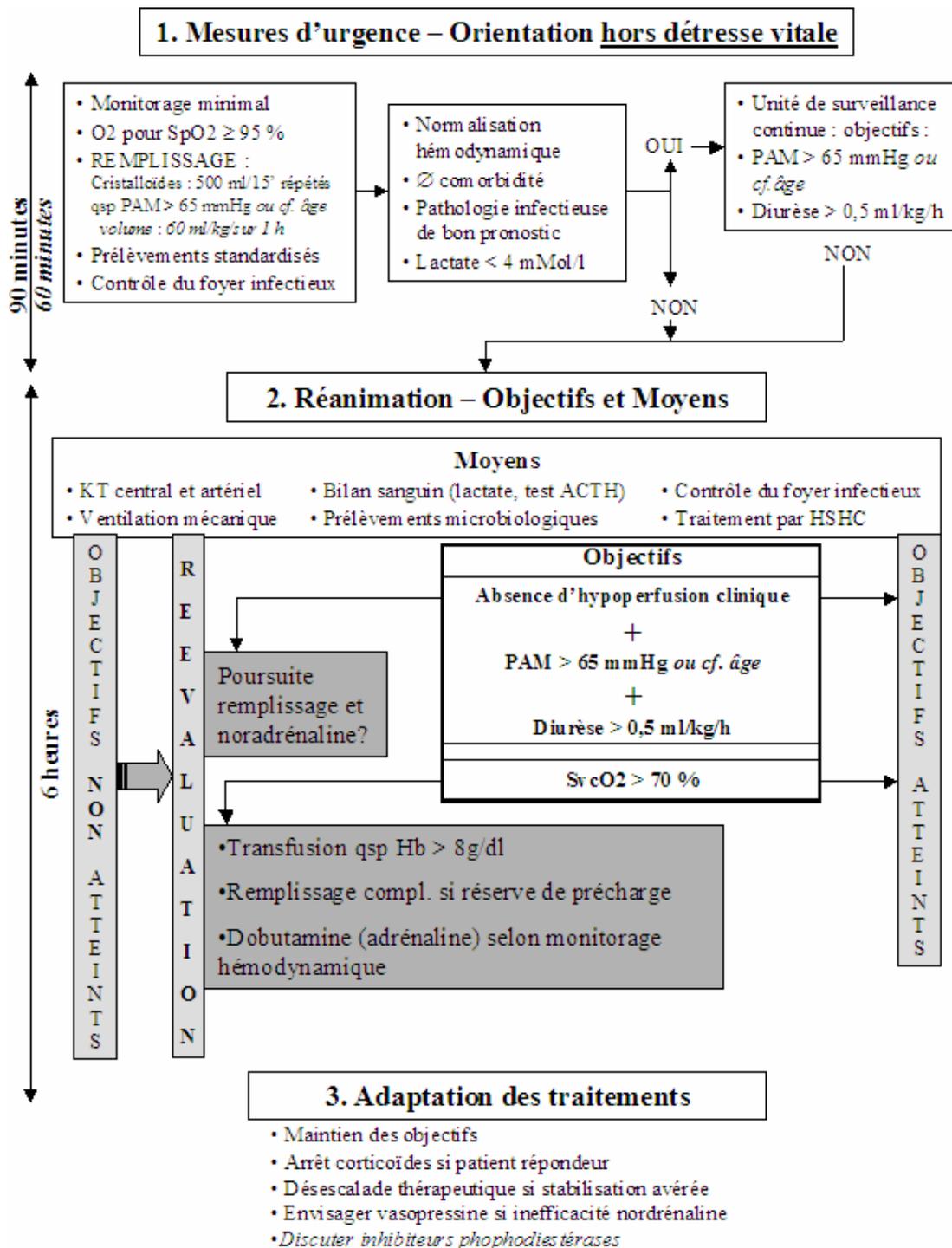


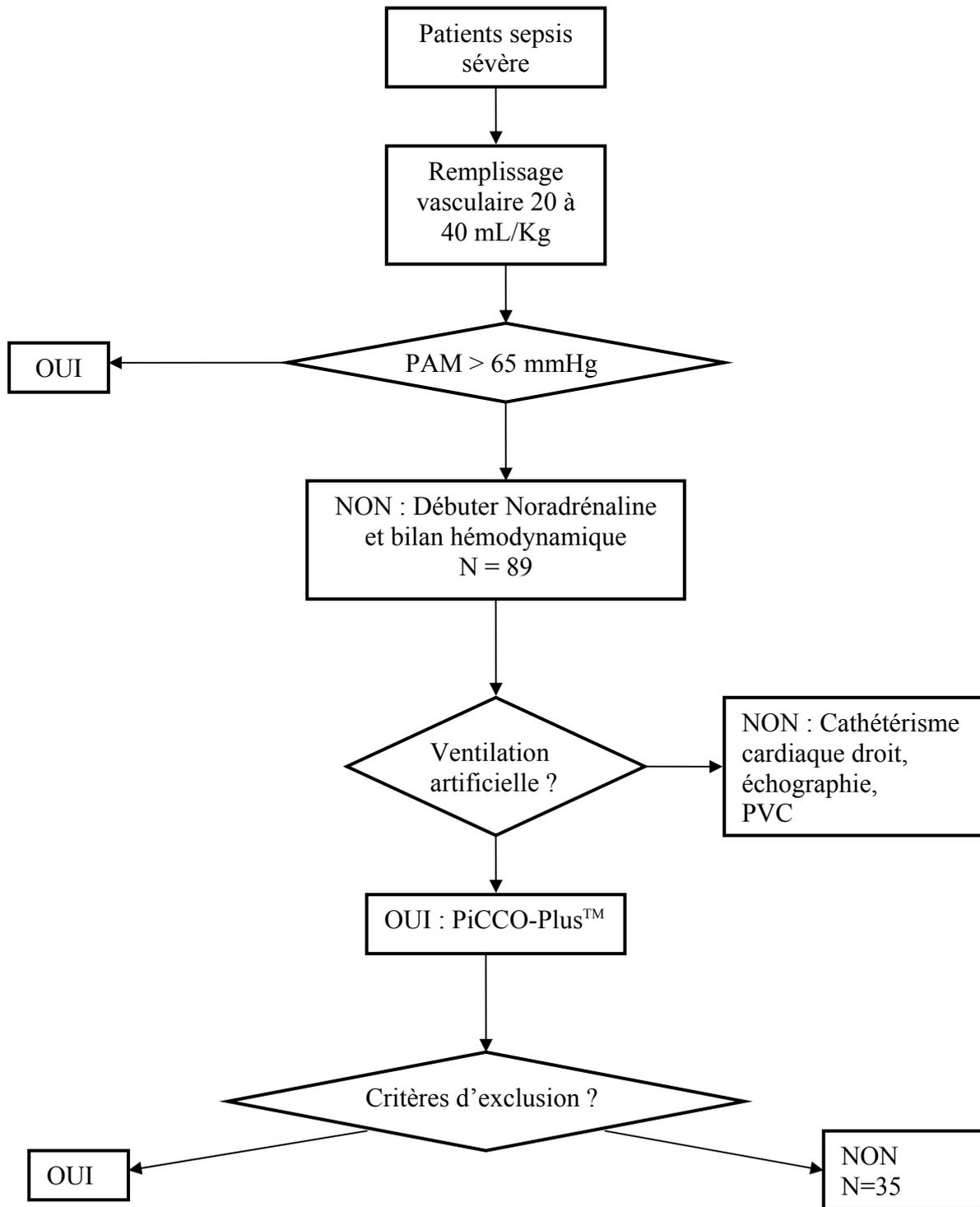
**Figure VI** : Arbre décisionnel pour le diagnostic de sepsis

*D'après Annane D, Bellissant E, Cavillon JM. Septic shock Lancet 2005; 365: 63–78*



**Figure VII** : Représentation schématique de la relation précharge/volume d'éjection d'un ventricule normocontractile (courbe noire) et d'un ventricule hypocontractile (courbe grise).  
*D'après F. Michard, J.-L. Teboul Évaluation de la volémie chez les patients de réanimation Conférences d'actualisation 2002, p. 747-758. <http://www.sfar.org>.*



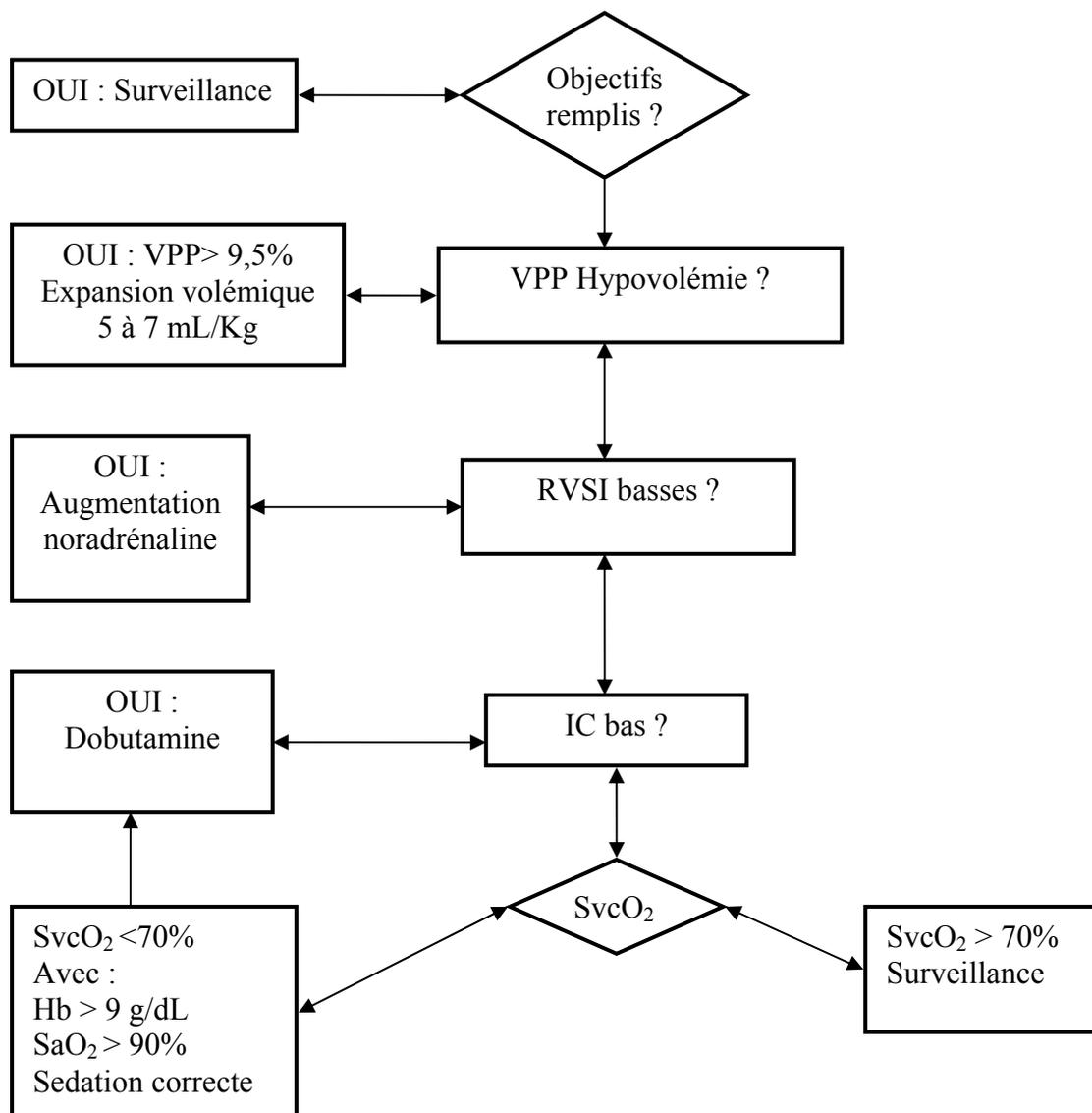


PVC : Pression veineuse centrale.

**Figure IX** : Protocole d'inclusion des patients.

Choc septique traité par noradrénaline après remplissage vasculaire par 20 à 40 mL de soluté colloïde ou cristalloïde

Objectifs :  
 PAM > 65 mmHg / SvcO<sub>2</sub> > 70% / Diurèse > 0,5 mL/Kg/h / Lactates < 2 mmol/L



*PAM : pression artérielle moyenne, SaO<sub>2</sub> saturation artérielle en oxygène, SvcO<sub>2</sub> saturation veineuse centrale en oxygène, VPP : variation de la pression pulsée, RVSI : résistances vasculaires systémiques indexées, IC : index cardiaque, Hb : taux d'hémoglobine.*

**Figure X** : Protocole de prise en charge hémodynamique du choc septique.

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383: 787-793
- [2] Abi-Gerges N, Tavernier B, Mebazaa A, Faivre V, Payen D, Fischmeister R, et al. Sequential changes in autonomic regulation of cardiac myocytes after in vivo endotoxin injection in rat. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1196-1204
- [3] Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomised controlled trial of monoclonal antibody to human tumour necrosis factor in treatment of septic shock. NORASEPT II Study Group. *Lancet* 1998; 351: 929-933
- [4] Adib-Conquy M, Adrie C, Moine P, Asehnoune K, Fitting C, Pinsky MR, et al. NF-KB expression in mononuclear cells of patients with sepsis resembles that observed in lipopolysaccharide tolerance. *Am. J. respire. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1877-1883
- [5] Albanese J, Leone M, Garnier F et al. Renal effects of norepinephrine in septic and nonseptic patients. *Chest* 2004; 126:534-539.
- [6] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864–874.
- [7] Angus DC, Birmingham MC, Balk RA, Scannon PJ, Collins D, Kruse JA, et al. E5 murine monoclonal antiendotoxin antibody in gram-negative sepsis: a randomized controlled trial. E5 Study Investigators. *JAMA* 2000; 283: 1723-1730
- [8] Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168 : 165–172.
- [9] Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock *Lancet* 2005; 365: 63–78
- [10] Annane D, Sebille V, Charpentier C et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288: 862-871
- [11] Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care* 2003; 7 : 359-373.
- [12] Bellomo R, Chapman M, Finfer S et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356 : 2139-2143.
- [13] Berkenstadt H, Margalit N, Hadani M, et al. Stroke volume variation as a predictor of fluid responsiveness in patients undergoing brain surgery. *Anesth Analg* 2001 ; 92 : 984-989.
- [14] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The american-european consensus on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 : 818-824.

- [15] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709
- [16] Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of septic shock: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003; 525: 262-266
- [17] Bone RC, Fischer CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N. Engl. J. Med.* 1987; 317: 653-658
- [18] Bourgoin A, Leone M, Delmas A et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med* 2005;33:780-786.
- [19] Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, Davies NA, Cooper CE Singer M Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock *Lancet* 2002; 360 : 219-223.
- [20] Calandra T, Echtenacher B, Roy DL, Pugin J, Metz CN, Hultner L, et al. Protection from septic shock by neutralization of macrophage migration inhibitory factor. *Nat. Med.* 2000; 6: 164-170
- [21] Cavaillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003; 35: 535–544.
- [22] Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest.* 2004 Dec;126(6):1891-1896.
- [23] Conférence de consensus commun SRLF/SFAR : prise en charge hémodynamique du sepsis grave (nouveau-né exclus) <http://www.srlf.org>
- [24] Conférence d'experts SFAR, Associations d'antibiotiques ou monothérapie en réanimation chirurgicale et en chirurgie Conférence d'experts 1999 ; <http://www.sfar.org/cexpassomonoab.html>
- [25] Coopersmith CM, Stromberg PE, Dunne WM, Davis CG, Amiot DM 2<sup>nd</sup>, Buchman TG, et al. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *JAMA* 2002; 287: 1716-1721
- [26] Corrigan JJ, Ray WL, May N Changes in the blood coagulation system associated septicemia. *N. Engl. J. Med.* 1968;279: 851-856
- [27] Cortez A, Zito J, Lucas CE, Gerrick SJ. Mechanism of inappropriate polyuria in septic patients. *Arch Surg.* 1977; 112(4) : 471-476.
- [28] Cronin RA, Erickson M, De Torrente A et al. Norepinephrine-induced acute renal failure: a reversible ischemic model of acute renal failure. *Kidney Int* 1978; 14 :187 -190.

- [29] De Backer D, Creteur J, Noordally O, et al: Does hepato-splanchnic VO<sub>2</sub>/DO<sub>2</sub> dependency exist in critically ill septic patients? *Am J Respir Crit Care Med* 1988; 157:1219–1225
- [30] De Backer D, Creteur J, Silva E et al. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 2003;31:1659-1667.
- [31] Deitch EA. Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. *Shock* 1998; 9: 1-11
- [32] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873.
- [33] Desjars P, Pinaud M, Tasseau F, et al: A reappraisal of norepinephrine therapy in human septic shock. *Crit Care Med* 1987;15:134–137
- [34] Docke WD, Randow F, Syrbe U, Krausch D, Asadullah K, Reinke P, et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat. Med.* 1997; 3: 678-681
- [35] Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S et al. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology* 2005; 103: 249-257
- [36] Esmon CT Inflammation and thrombosis : mutual regulation by protein C. *Immunologist* 1998;6 : 84-89
- [37] Esmon CT New potential therapeutic modalities : aPC. *Sepsis* 1999;3: 161-171
- [38] Fisher CJ Jr, Agosti JM, Opal SM, Lowry SF, Balk RA, Sadoff JC, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1697-1702
- [39] Fisher CJ Jr, Dhainaut JF, Opal SM, Pribble JP, Balk RA, Slotman GJ, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group. *JAMA* 1994; 271: 1836-1843
- [40] Fukuzuka K, Edwards CK, Clare-Salzler M, Copeland EM, Moldawer LL, Mazingo DW. Glucocorticoid-induced caspase-dependent organ apoptosis early after burn injury. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2000; 278: R1005-R1018
- [41] Fumeaux T, Pugin J. Role of interleukin-10 in the intracellular sequestration of human leukocyte antigen-DR in monocytes during septic shock. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 1475-1482

- [42] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
- [43] Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity* 2003; 19: 71–82.
- [44] Girardin E, Grau GE, Dayer JM, Roux-Lombard P, Lambert PH. Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 397-400
- [45] Godje O, Friedl R, Hannekum A. Accuracy of beat-to-beat cardiac output monitoring by pulse contour analysis in hemodynamical unstable patients. *Med Sci Monit* 2001; 7: 1344-1350.
- [46] Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, et al: Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. *Ann Surg* 1996; 224: 97–102
- [47] Haeney MR. The role of complement cascade in sepsis. *J. Antimicrob. Chemother* 1998; 41 (Suppl A): 41-46
- [48] Hameed SM, Aird WC, Cohn SM. Oxygen delivery. *Crit Care Med* 2003; 31: S658-667
- [49] Hauser B, Bracht H, Matejovic M et al. Nitric oxide synthase inhibition in sepsis? Lessons learned from large-animal studies. *Anesth Analg* 2005; 101: 488-498.
- [50] Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722.
- [51] Hebert PC, Wells G, Blajchman M, et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340: 409–417
- [52] Hinshaw LB. Sepsis/septic shock: participation of the microcirculation: an abbreviated review. *Crit. Care Med.* 1996; 24: 1072-1078.
- [53] Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, Heard, Martin C, Napolitano LM, Susla GM, Totaro R, Vincent JL, Zanotti-Cavazzoni S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update *Crit Care Med* 2004; 32, 9, 1928-1948.
- [54] Hollenberg SM, Parrillo JE: Shock. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Fourteenth Edition. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. (Eds). New York, McGraw-Hill, 1997, 214–222
- [55] Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120: 989-1002
- [56] Honore PM, Jamez J, Wauthier M, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000 ; 28:3581-3587.

- [57] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 138-148
- [58] Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1230-1251
- [59] Hugonnet S, Harbarth S, Ferrière K, Ricou B, Suter B, Pittet P. Bacteremic sepsis in intensive care : Temporal trends in incidence, organ dysfunction, and prognosis. *Infection Control Program, Department of Internal Medicine, University of Geneva Hospitals, Switzerland.* *Crit Care Med* 2003; 31: 390-394.
- [60] Hurtado FJ, Gutierrez AM, Silva N, Fernandez E, Khan AE, Gutierrez G. Role of tissue hypoxia as the mechanism of lactic acidosis during *E. coli* endotoxemia. *J Appl Physiol* 1992 ; 72 : 1895-1901.
- [61] Hwang TL, Han ML. The changes of hepatic sinusoidal microcirculation and effects of nitric oxide synthase inhibitor during sepsis. *Hepatology* 2003; 50: 213-216.
- [62] Ichai C, Guérin J.P, Leverve X, Grimaud D. Le lactate en réanimation Conférences d'actualisation SFAR 2000 ; 503-524
- [63] Ince C, Sinaasappel M. Microvasculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. *Crit. Care Med.* 1999, 27: 1369-1377.
- [64] Janeway CA Jr, Medzhitov R. Introduction: the role of innate immunity in the adaptive immune response. *Semin. Immunol.* 1988; 10: 349-350
- [65] Jardin F, Sportiche M, Bazin M, et al: Dobutamine: A hemodynamic evaluation in human septic shock. *Crit Care Med* 1981; 9:329–332
- [66] Karimova A, Pinsky DJ. The endothelial response to oxygen deprivation : biology and clinical implications. *Intensive Care Med* 2001; 27: 19-31
- [67] Klinman DM, Yi AK, Beaucage SL, Conover J, Krieg AM: CpG motifs present in bacteria DNA rapidly induce lymphocytes to secrete interleukine 6, interleukin 12, and interferon gamma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 2879-2883
- [68] Kochanek KD, Murphy SL, Anderson RN, et al. Deaths: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep.* 2004; 53:1-115.
- [69] Koltai M, Hosford D, Braquet PG. Platelet-activating factor in septic shock. *New Horiz* 1993; 1: 87-95
- [70] Krafft P, Steltzer H, Hiesmayr M, Klimscha W, Hammerle AF. Mixed venous oxygen saturation in critically ill septic shock patients. The role of defined events *Chest.* 1993; 103(3):900-906.
- [71] Lederer JA, Rodrick ML, Mannick JA. The effects of injury on the adaptive immune response. *Shock* 1999; 11: 153-159

- [72] 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: 2957-2963
- [73] Leone M, Albanese J, Martin C. Positive inotropic stimulation. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 395-403.
- [74] Leone M, Boutière B, Camoin-Jau L, Albanese J, Horschowsky N, Mege JL, et al. Systemic endothelial activation is greater in septic than in traumatic-hemorrhagic shock but does not correlate with endothelial activation in skin biopsies. *Crit. Care Med*. 2002; 30: 808-814
- [75] Levi M, ten Cate H Disseminated intravascular coagulation. *N. Engl. J. Med*. 1999; 341 : 586-592
- [76] Levraut J, Ciebiera JP, Chave S, Rabary O, Jambou P, Carles M, et al. Mild hyperlactatemia in stable septic patients is due to impaired lactate clearance rather than overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 157 : 1021-1026.
- [77] Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282–287
- [78] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ ACCP/ ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 3: 1250–1256.
- [79] Liaudet L. Role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the pathophysiology of septic shock. *Advances In Sepsis* 2002; 2: 86-93
- [80] Malay MB, Ashton RC, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J. Trauma*. 1999; 47 : 699-705
- [81] Manthous CA, Hall JB, Kushner R et al. The effect of mechanical ventilation on oxygen consumption in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151: 210-214.
- [82] Marik PE: Sublingual capnography: A clinical validation study. *Chest* 2001; 120: 923–927
- [83] Martin C, Viviani X, Leone M et al. Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000;28:2758-2765.
- [84] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–1554.
- [85] Matzinger P. Tolerance, danger, and the extended family. *Annu Rev Immunol* 1994; 12: 991–1045.
- [86] Menger MD, Rucker M, Vollmar B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary “no-reflow”. *Shock* 1997; 8 : 2-7

- [87] Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 134-138.
- [88] Monnet X, Lamia B, Anguel N et al. Rapid and beneficial hemodynamic effects of activated protein C in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2005; 31 : 1573-1576.
- [89] Morin A et Findlay S. Université d'Ottawa, Département de Biologie, Biostatistiques appliquées. 2001. 294 pages. <http://simulium.bio.uottawa.ca/bio4518>
- [90] Munoz C, Carlet J, Fitting C, Misset B, Bleriot JP, Cavaillon JM. Dysregulation of in vitro cytokine production by monocytes during sepsis. *J. Clin. Invest.* 1991; 88: 1747-1754
- [91] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32: 1637-1642.
- [92] Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Cytokine signaling – regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit. Care Med.* 2000; 28 (Suppl): N3-N12
- [93] O'Brien R, Murdoch J, Kuehn R, et al: The effect of albumin or crystalloid resuscitation on bacterial translocation and endotoxin absorption following experimental burn injury. *J Surg Res* 1992; 52:161–166
- [94] O'Neill LA, Dinarello CA. The IL-1 receptor/toll-like receptor superfamily: crucial receptors for inflammation and host defense. *Immunol. Today* 2000; 21: 206-209
- [95] Opal SM, Cohen J. Clinical gram-positive sepsis: does it fundamentally differ from gram-negative sepsis? *Crit. Care Med.* 1999; 27: 1608-1616
- [96] Packman MJ, Rackow EC: Optimum left heart filling pressure during fluid resuscitation of patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med* 1983; 11: 165–169
- [97] Parker MM, Ognibene FP, Parrillo JE: Peak systolic pressure/end-systolic volume ratio, a load-independent measure of ventricular function, is reversibly decreased in human septic shock. *Crit Care Med* 1994; 22: 1955–1959
- [98] Payen D, Faivre V, Lukaszewicz AC, Losser MR. Assessment of immunological status in the critically ill. *Minerva Anesthesiol.* 2000; 66: 757-763
- [99] Povoas P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 235-243
- [100] Quartin AA, Schein RMH, Kett DH, Peduzzi PN. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. *JAMA* 1997; 277: 1058–1063.
- [101] Rackow E, Astiz ME, Weil MH: Increases in oxygen extraction during rapidly fatal septic shock in rats. *J Lab Clin Med* 1987; 109: 660–664
- [102] Raff M. Cell suicide for beginners. *Nature* 1998; 396: 119-122

- [103] Rangel-Frausto MS, Pittet D, Hwang T, Woolson RF, Wenzel RP. The dynamics of disease progression in sepsis: Markov modelling describing the natural history and the likely impact of effective antisepsis agents. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 185–190.
- [104] 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
- [105] Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients *Chest*. 2002 Dec;122(6):2080-2086.
- [106] Sakka SG, Ruhl CC, Pfeiffer UJ, Beale R, McLuckie A, Reinhart K, Meier Hellmann A. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution. *Intensive Care Med* 2000; 26 : 180-187.
- [107] Shah A, Paracrine modulation of heart cell function by endothelial cells. *Cardiovasc. Res.* 1998; 31: 847-867
- [108] Schierhout G, Roberts I: Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: A systematic review of randomised trials. *BMJ* 1998; 316: 961-964
- [109] Schott CA, Gray GA, Stoclet JC. Dependence of endotoxin-induced vascular hyporeactivity on extracellular L-arginine. *Br J Pharmacol* 1993;108,38-43.
- [110] Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), Société Française d'Anesthésie-Réanimation (SFAR), Société Française des Infirmières en Soins Intensifs (SFISI), Société Francophone d'Urgences médicales (SFUM), Groupe Francophone des Urgences et de Réanimation Pédiatrique (GFRUP). Recommandations pour la Pratique Clinique concernant la Sédation, l'analgésie et la curarisation en réanimation *Ann Fr Anesth Réanim* 2000; 19 : 98-105.
- [111] Tang C, Yang J, Wu LL, Dong LW, Liu MS Phosphorylation of beta-adrenergic receptor leads to its redistribution in rat heart during sepsis. *Am. J. Physiol.* 1998; 274: R1078-86
- [112] Tavernier B, Garrigue D, Bouille C, Vallet B, Adnet P Myofilament calcium sensitivity is decreased in skinned cardiac fibres of endotoxin-treated rabbits. *Cardiovasc. Res.* 1998; 38: 472-479
- [113] Tavernier B, Mebazaa A, Mateo P, Ventura Clapier R, Veksler V Phosphorylation-dependent alteration in myofilament calcium sensitivity but normal mitochondrial function in septic heart. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 362-367
- [114] The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
- [115] Thomas L Germs. *N. Engl. J. Med.* 1972; 287: 553-555

- [116] Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, et al. Clinical validation of cardiac output measurements using femoral artery thermodilution with direct Fick in ventilated children and infants. *Intensive Care Med* 1997; 23: 987-991
- [117] Tuchschildt J, Fried J, Astiz M, et al: Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992; 102:216–220
- [118] Unger LS, Cryer HM, Garrison RN. Differential response of the microvasculature in the liver during bacteremia. *Circ. Shock* 1989; 29: 335-344.
- [119] Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate deshydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996 ; 6 : 89-94.
- [120] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996 Jul; 22 (7):707-710
- [121] Voss R, Matthias FR, Borkowski G, Reitz D Activation and inhibition of fibrinolysis in septic patients in an internal intensive care unit. *Br. J. Haematol.* 1990; 75: 99-105
- [122] Ward PA. The dark side of C5a in sepsis. *Nature Rev Immunol* 2004; 4: 123–42.
- [123] Watson D, Grover R, Anzueto A, Lorente J, Smithies M, Bellomo R, Guntupalli K, Grossman S, Donaldson J, Le Gall JR; Glaxo Wellcome International Septic Shock Study Group. Cardiovascular effects of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) in patients with septic shock: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002). *Crit Care Med.* 2004 Jan; 32(1):13-20
- [123] Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science* 1990; 249: 1431-1433
- [124] Yamamoto M, Takeda K, Akira S. TIR domain-containing adaptors define the specificity of TLR signaling. *Mol Immunol* 2004; 40 : 861–868.
- [125] Zingarelli B, Sheehan M, Wong HR. Nuclear factor-kappa B as a therapeutic target in critical care medicine. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (Suppl 1): S105-S111

**Titre de Thèse:** Intérêt du monitoring de la saturation veineuse centrale en oxygène dans la prise en charge du choc septique en réanimation

---

**RESUME**

Le choc septique est caractérisé par l'intrication de nombreux mécanismes qui concourent à l'installation d'une défaillance multiviscérale. La prise en charge de la défaillance hémodynamique précoce est importante. Des mesures répétées de la saturation veineuse centrale et du lactate sont recommandées pour évaluer la sévérité de l'état de choc. Toutefois, il existe peu de données récentes en réanimation pour apprécier la validité de ces recommandations. La  $SvcO_2$  semble être un témoin de l'adéquation entre le transport et les besoins tissulaires en oxygène. Nous avons réalisé une étude prospective où il apparaît que la  $SvcO_2$  et le lactate ont une valeur pronostique sur la mortalité hospitalière. Leur surveillance en réanimation apparaît donc intéressante pour définir précocement la sévérité d'un patient en choc septique.

---

**MOTS-CLES**

Choc septique – Physiopathologie – Épidémiologie – Diagnostic – Traitement – Pronostic – Saturation veineuse centrale en oxygène – Lactatémie – Prise en charge hémodynamique