

# UNIVERSITÉ DE LIMOGES

## Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

### **Impact pronostique de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez les patients de réanimation en choc septique :**

#### **Etude rétrospective monocentrique**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 02 octobre 2015

par

**Céline GONZALEZ**

née le 10/11/1986, à Paris 14ème

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Vignon .....Président

Mme le Professeur Nathan-Denizot..... Juge

Mr le Docteur François ..... Juge

Mr le Docteur Cros ..... Juge



# UNIVERSITÉ DE LIMOGES

## Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

THÈSE N°

### **Impact pronostique de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez les patients de réanimation en choc septique :**

#### **Etude rétrospective mono centrique**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 02 octobre 2015

par

**Céline GONZALEZ**

née le 10/11/1986, à Paris 14ème

#### EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Vignon .....Président  
Mme le Professeur Nathan-Denizot..... Juge  
Mr le Docteur François ..... Juge  
Mr le Docteur Cros ..... Juge

## Remerciements :

**Au Professeur Philippe Vignon :** Merci me faire l'honneur d'être président de ce jury, et de m'avoir encadrée pour ce travail. Merci pour votre disponibilité malgré la distance. Vous m'avez initiée aux tréfonds de l'échographie cardiaque, outil oh combien précieux de nos jours en réanimation! Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

**Au Professeur Nathalie Nathan-Denizot :** Recevez mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Merci de nous avoir facilité l'accès à des terrains de stage extérieurs à Limoges. Vous m'avez soutenue et encouragée durant mon internat pour mes projets de mobilité. Veuillez trouver ici le témoignage de mes remerciements sincères.

**Au Docteur Jérôme Cros :** Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Par ton dynamisme et ton enthousiasme, tu apportes énormément à la formation des internes. Merci de m'avoir fait découvrir la simulation et ses bénéfices.

**Au Docteur Bruno François :** Merci d'avoir accepté sans hésitation de faire partie de mon jury de thèse. Lors de mon passage au box 2, j'ai observé avec admiration ta rigueur, ta réflexion médicale poussée et ton grand sens clinique que tu transmets comme un art. Ces valeurs me serviront durant toute ma carrière et me permettront de garder le cap dans les situations cliniques difficiles.

**Au Docteur Marc Clavel :** J'ai beaucoup appris durant les six mois passés à travailler avec toi. J'admire ta force tranquille et tes grandes qualités humaines si importantes dans notre métier. Tu as choisi de prendre le large et je vais regretter de ne pas pouvoir naviguer à tes côtés.

**Au Docteur Dominique Villate :** Mr SFAR, le plus parisien des limougeauds! Ta bonne humeur et ton éternelle curiosité sont communicatives. Merci de m'avoir ouverte vers de nouveaux horizons!

**Au Docteur Sébastien Ponsonnard:** un collègue stéphanois atterri à Limoges! Merci pour ton investissement dans la formation des internes et pour ta disponibilité!

**Aux anesthésistes du CHU de Limoges :** Vous m'avez formée tout au long de mon internat, depuis l'apprentissage des posologies du propofol jusqu'à mes gardes séniorisées. Un grand merci pour tout!

**Aux réanimateurs de Saint Denis :** Nicolas, Jérôme, Julien, Thomas, Yannick, David, Bruno, Olivier, Caroline... Ces six mois outre mer m'ont profondément enrichie. Vos horizons différents m'ont permis d'entrevoir différentes approches de la réanimation. Vous m'avez également montré qu'il est possible de concilier réanimation, famille et loisirs!

**Aux IADES et IDE de réanimation :** Merci de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat, et de m'avoir soutenue durant les gardes les plus dures!

**Aux IADES de Saint Junien :** Merci pour votre professionnalisme et votre bonne humeur!

**Aux secrétaires de réanimation et d'anesthésie:** Nadine, Catherine et Delphine, qui ont joué les intermédiaires entre moi et des PU parfois très demandés. Merci de votre aide!

**A mes co- internes de Limoges :** Sami, Pierre, Claire K, Claire L, et Céline, François G, François R, Mathieu, Jess, Anouk... Je suis très heureuse d'avoir passé mon internat à vos côtés. Nos folles soirées resteront gravées dans ma mémoire. Dédicace spéciale pour Sami, Pierre, François, Stéphanie et Clément, les idiots bêtes qui ont su instaurer un climat de méfiance et suspicion perpétuelle durant notre semestre de réanimation. Et n'oublions pas la carotte!

**A mes anciens co- internes et futurs co- chefs :** Thomas, Claire M et S, Roxana.

**A mes co- internes de Saint Denis:** Vincent, Charles, Myriem... Entre stage, thèse, after work et Titty, ce dernier semestre aura été bien rempli! Merci de m'avoir fait découvrir les soirées dans l'ouest, et pour votre soutien dans cette dernière ligne droite!

**A mes amis :**

- de la fac de Saint Etienne :

- Florent, tu as toujours été là pour moi, dans les bons comme les mauvais moments, et tu as cru en moi (plus que moi même). Merci pour ton soutien et tes encouragements.

- Thomas, Eric, Julie, Marjolaine, Jean Charles, Morgan, mes coexternes préférés!

- du lycée :

- Bérénice, le temps s'est écoulé depuis nos après midi à refaire le monde autour d'un café au Nota Bene, mais nos chemins ne se sont jamais séparés. Ton amitié est très précieuse pour moi, et te voir me permet de ne pas oublier qui je suis.

- Cédric, depuis les cours d'allemand au lycée et les soirées dans notre village, tu es resté mon meilleur ami. Tu es aussi l'un des seuls à avoir eu le courage de t'aventurer en contrée Limougeaude! Merci d'être toujours là pour moi.

**A mes colocs, passés et présents:**

- Anne, bien plus qu'une coloc! Une amie et une confidente depuis le début de mon internat. J'espère que nous auront l'occasion de continuer de partager notre goût de l'évasion et des voyages.

- A Aurélie, Valentin, Gabrielle, et Julien: vous avez été une deuxième famille pour moi! Julien, tes gins tonics m'ont été d'un grand soutien durant cette rédaction. Ce fut un immense plaisir!

- Falk, ohne dich hätte ich dieses wunderschöne Fachgebiet wahrscheinlich nicht gewählt. Jetzt bin ich gleich fertig, wann wollen wir unseren "Anästhesisten- Surfer- ohne- Grenze"- Verein schaffen?

**A ma famille:**

- A mi abuela mamá: siempre me dijiste que tenia que acabar los estudios primero, para ser libre y independante. Pues ahora es hecho!

- A mes parents, qui m'ont inculqué le goût des études et des voyages. Votre confiance en moi et votre soutient sans faille m'ont permis d'arriver jusque ici. Vous avez réussi par votre éducation à faire de moi une personne épanouie et heureuse. Je vous aime.

- A ma sœur Mélanie et mon frère Gabriel, à nos jeux d'enfants et nos voyages passés et à venir! Cette petite rivalité entre nous m'a poussée à donner le meilleur de moi même. Merci pour tous ces merveilleux moments passés ensemble.

- A Camille, mon amour, mon *alter ego*. Merci d'avoir contribué par ton aide précieuse à ce travail. Merci d'être toujours là, dans les bons comme les mauvais moments, de me comprendre et me soutenir dans mes choix, même quand ceux- ci sont difficiles pour toi. Toi seul sais trouver les mots qui m'apaisent lorsque j'en ai besoin. J'ai une chance infinie de t'avoir rencontré, je t'aime.

Enfin, à tous ceux que je n'ai pas cités, qui m'ont accompagnée et soutenue. Un grand merci.

"Les folies sont les seules choses qu'on ne regrette jamais"

Oscar Wilde

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

<b>ABOYANS</b> Victor	CARDIOLOGIE
<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
<b>ALAIN</b> Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	NEPHROLOGIE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
<b>AUBRY</b> Karine	O.R.L.
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
<b>BERTIN</b> Philippe	THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	O.R.L.
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE
<b>CAIRE</b> François	NEUROCHIRURGIE
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE

<b>CLAVERE</b> Pierre	RADIOTHERAPIE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE
<b>CORNU</b> Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE
<b>DANTOINE</b> Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
<b>DARDE</b> Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>DAVIET</b> Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
<b>DESCAZEAUD</b> Aurélien	UROLOGIE
<b>DES GUETZ</b> Gaëtan	CANCEROLOGIE
<b>DESSPORT</b> Jean-Claude	NUTRITION
<b>DRUET-CABANAC</b> Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
<b>DUMAS</b> Jean-Philippe	UROLOGIE
<b>DURAND-FONTANIER</b> Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
<b>ESSIG</b> Marie	NEPHROLOGIE

<b>FAUCHAIS</b> Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
<b>FEUILLARD</b> Jean	HEMATOLOGIE
<b>FOURCADE</b> Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
<b>GAINANT</b> Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>GUIGONIS</b> Vincent	PEDIATRIE
<b>JACCARD</b> Arnaud	HEMATOLOGIE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN</b> M. Odile	IMMUNOLOGIE
<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
<b>LACROIX</b> Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
<b>LAROCHE</b> Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE
<b>LOUSTAUD-RATTI</b> Véronique	HEPATOLOGIE
<b>MABIT</b> Christian	ANATOMIE
<b>MAGY</b> Laurent	NEUROLOGIE
<b>MARQUET</b> Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

<b>MATHONNET</b> Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MOHTY</b> Dania	CARDIOLOGIE
<b>MONTEIL</b> Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
<b>MOUNAYER</b> Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
<b>NUBUKPO</b> Philippe	ADDICTOLOGIE
<b>PARAF</b> François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
<b>PLOY</b> Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
<b>PREUX</b> Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
<b>ROBERT</b> Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
<b>SALLE</b> Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
<b>SAUTEREAU</b> Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
<b>STURTZ</b> Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

<b>TEISSIER-CLEMENT</b> Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
<b>TREVES</b> Richard	RHUMATOLOGIE
<b>TUBIANA-MATHIEU</b> Nicole	CANCEROLOGIE
<b>VALLEIX</b> Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
<b>VERGNE-SALLE</b> Pascale	THERAPEUTIQUE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION
<b>VINCENT</b> François	PHYSIOLOGIE
<b>VIROT</b> Patrice	CARDIOLOGIE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
<b>YARDIN</b> Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES****BRIE** JoëlCHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et  
STOMATOLOGIE**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS****AJZENBERG** Daniel

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**BARRAUD** Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**BOURTHOUMIEU** Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

**BOUTEILLE** Bernard

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

**CHABLE** Hélène

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

**DURAND** Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

**ESCLAIRE** Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

**HANTZ** Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

**JESUS** Pierre

NUTRITION

**LE GUYADER** AlexandreCHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-  
VASCULAIRE

<b>LIA</b> Anne-Sophie	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MARIN</b> Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
<b>MURAT</b> Jean-Benjamin	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
<b>QUELVEN-BERTIN</b> Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
<b>TCHALLA</b> Achille	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
<b>RIZZO</b> David	HEMATOLOGIE
<b>TERRO</b> Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
<b>WOILLARD</b> Jean-Baptiste	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

**P.R.A.G**

<b>GAUTIER</b> Sylvie	ANGLAIS
-----------------------	---------

**PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

**BUCHON** Daniel

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE**

**DUMOITIER** Nathalie MEDECINE GENERALE

**PREVOST** Martine MEDECINE GENERALE

**MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS**

**MENARD** Dominique MEDECINE GENERALE

**PAUTOUT-GUILLAUME** Marie-Paule MEDECINE GENERALE

**PROFESSEURS EMERITES**

**ADENIS** Jean-Paul du 01.09.2015 au 31.08.2017

**MERLE** Louis du 01.09.2015 au 31.08.2017

**MOULIES** Dominique du 01.09.2015 au 31.08.2017

**VALLAT** Jean-Michel du 01.09.2014 au 31.08.201

## Sommaire

Remerciements : .....	3
Sommaire .....	16
Abréviations .....	17
Introduction.....	19
Méthodes .....	21
Analyse statistique .....	24
Résultats .....	26
Discussion .....	29
Conclusion .....	33
Bibliographie.....	35
Table des matières .....	46
SERMENT D’HIPPOCRATE .....	47

## Abréviations

ALAT : Alanine Amino Transférase

BGN : Bacille à Gram Négatif

BPCO : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée

EER : Epuration Extra-Rénale

ETO : Echographie Trans Oesophagienne

ETT : Echographie Trans Thoracique

FC : Fréquence Cardiaque

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HSHC : Hémisuccinate d'Hydrocortisone

IC : Intervalle de Confiance

IGS II : Indice de Gravité Simplifié II

IMC : Indice de Masse Corporelle

INR : Ratio Normalisé International

ISTH : Société Internationale sur l'Hémostase et la Thrombose

NYHA : *New York Heart Association*

OR : Odds Ratio

ORL : Oto- Rhino- Laryngologie

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAM : Pression Artérielle Moyenne

PAS : Pression Artérielle Systolique

PAVM : Pneumopathie Acquisée sous Ventilation Mécanique

PVC : Pression Veineuse Centrale

SOFA : Score de Défaillance d'Organe

SRIS : Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique

STDVD : Surface Télé Diastolique du Ventricule Droit

STDVG : Surface Télé Diastolique du Ventricule Gauche

T° : Température

TM : Temps-Mouvement

VCS : Veine Cave Supérieure

VD : Ventricule Droit

VG : Ventricule Gauche

Vmax : Vitesse Maximale

VTDVG : Volume Télé Diastolique du Ventricule Gauche

VTDVGi : Volume Télé Diastolique du Ventricule Gauche indexé (à la surface corporelle)

## Introduction

Le choc septique reste la première cause de mortalité en réanimation (1;2). Historiquement supérieure à 50 p.100, la mortalité du choc septique tend à diminuer avec l'amélioration de la prise en charge des patients pour actuellement être aux environs de 30 p.100 (3;4). L'incidence du choc septique croît constamment en raison notamment du vieillissement de la population, de l'augmentation des traitements immunosuppresseurs au long cours et de la fréquence croissante des matériels implantables (5).

De nombreuses études *in vitro* et *in vivo* conduites chez l'animal et chez l'homme ont largement documenté l'existence d'une cardiomyopathie septique réversible (6-9). La dysfonction myocardique concerne les deux ventricules, et touche la fonction systolique et diastolique. Sa physiopathologie est complexe (10). L'impact pronostique de cette dysfonction myocardique reste controversé. Paradoxalement, des études pionnières ont en effet suggéré que la présence d'une dysfonction systolique et d'une dilatation du ventricule gauche (VG) associée au sepsis était de bon pronostic (6,11). Une méta-analyse récente a réfuté cet effet protecteur (12).

La dysfonction diastolique VG est une cause majeure d'insuffisance cardiaque malgré une fraction d'éjection conservée et est associée à une morbi-mortalité importante (13,14). Elle est donc fréquente chez les patients de réanimation et son diagnostic repose sur l'échocardiographie Doppler (15). Son impact pronostique au cours du sepsis a été diversement apprécié (16-19). Une méta-analyse récente a rapporté l'association de la dysfonction diastolique VG avec la mortalité des patients ayant un sepsis sévère ou un choc septique (20). Néanmoins, la fréquence de la dysfonction diastolique variait de 20 à 57 p.100 selon les séries, deux études issues du même centre concernaient deux-tiers des patients de la méta-analyse (16,21), et les populations étudiées associaient sepsis sévère et choc

septique (20). L'objectif de notre étude était donc d'évaluer l'éventuel impact sur la survie en réanimation de la dysfonction diastolique du VG chez les patients hospitalisés avec un choc septique.

## Méthodes

### Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique sur une durée de 5 ans.

### Population d'étude

Les patients éligibles étaient (1) hospitalisés en Réanimation Polyvalente au CHU de Limoges de décembre 2009 à décembre 2014 avec un choc septique, et (2) avaient eu une échocardiographie par voie transthoracique (ETT) ou transoesophagienne (ETO) dans les premières 24 h, avec un enregistrement numérique sous format DICOM pour une relecture indépendante des examens *a posteriori*. Les caractéristiques des patients à l'admission, leurs comorbidités, ainsi que les scores de gravité incluant l'Indice de Gravité Simplifié II (IGS II) (22) et le *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) étaient relevés (23).

Le site infectieux à l'origine du choc septique était déterminé (24) : les infections pulmonaires (comprenant pneumopathies, pleurésies purulentes, abcès pulmonaires et empyèmes), les infections intra-abdominales (cholécystites, angiocholites, translocations sur occlusions intestinales, péritonites, colites infectieuses et ischémiques, entérocolite, pancréatites infectées et infections de pseudokystes, ischémie mésentérique, abcès intra-abdominaux, infections de liquide d'ascite, fistules et lâchage de suture, ulcères perforés et sigmoïdites), les infections du tractus génito-urinaire (pyélonéphrites aiguës, uropathies obstructives, fistules colo-vésicales, prostatites, pyonéphoses, les chorioamniotites), les infections de la peau et des tissus mous (dermo-hypodermes et gangrènes de Fournier), les infections du site opératoire, les infections du système nerveux central (méningites, méningo-encéphalites et épidurites), les infections de cathéter, les infections ostéo-

articulaires, les infections ORL, les endocardites infectieuses, et les bactériémies sans porte d'entrée retrouvée.

Le délai entre le diagnostic du choc septique et l'introduction de l'antibiothérapie probabiliste étaient notés (25), ainsi que le caractère adapté ou non de l'antibiothérapie (cf. infra), le volume de remplissage vasculaire administré avant le sevrage des catécholamines, le type et la dose maximale de catécholamines administrés, l'administration d'une corticothérapie substitutive, le recours à la ventilation mécanique et sa durée, et la nécessité d'une épuration extrarénale.

La sévérité de l'acidose métabolique était évaluée à l'aide du pH, des lactates et de l'excès de base. Les défaillances d'organes étaient recueillies au moment du diagnostic de choc septique : numération des plaquettes, présence d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) définie par le score de la Société internationale sur l'hémostase et la thrombose (score ISTH)  $\geq 5$  (26), rapport PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, créatininémie, bilirubine totale et Alanine Amino Transférase (ALAT).

### Définitions

Le sepsis était défini par la présence d'au moins deux critères de syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), associée à une infection documentée ou fortement suspectée cliniquement ou microbiologiquement. Le sepsis sévère était défini par un sepsis associé à une dysfonction d'organe, autre que celle liée au foyer de l'infection. Le choc septique était défini par un sepsis sévère associé à une hypotension artérielle ne répondant pas au remplissage vasculaire et nécessitant l'instauration d'un support vasopresseur (1,27,28). Le début du choc septique correspondait à l'heure où le patient présentait soit une hypotension artérielle définie par une pression artérielle systolique (PAS)  $< 90$  mmHg après un remplissage rapide d'au minimum 20 ml/kg, soit une lactatémie  $> 4$  mmol/l (29).

L'antibiothérapie était considérée comme adaptée si le traitement initial comprenait au moins un antibiotique actif *in vitro* sur les germes isolés, et si la posologie et la durée de l'antibiothérapie correspondaient aux recommandations actuelles (30,31). Si aucun germe n'était retrouvé, l'antibiothérapie était considérée comme adaptée si elle correspondait aux recommandations concernant le pathogène attendu en fonction de la porte d'entrée infectieuse, du tableau clinique et du terrain du patient.

Les comorbidités des patients étaient évaluées à l'aide du score de Charlson (32). L'insuffisance rénale était définie par une créatininémie de base supérieure à 175  $\mu\text{mol/l}$ . La cirrhose était définie par une biopsie hépatique positive ou si l'examen clinique et les examens complémentaires étaient en faveur du diagnostic. Les cancers étaient définis par une preuve anatomopathologique, les hémopathies malignes par une biopsie ostéo-médullaire, un myélogramme, une biopsie ganglionnaire ou un hémogramme en faveur du diagnostic. L'insuffisance cardiaque congestive était définie par un score New York Heart Association (NYHA) à 4 et la broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO) par la nécessité d'un traitement quotidien ou d'une oxygénothérapie au long cours (24).

### Echocardiographie

L'échocardiographie était réalisée par un réanimateur expérimenté et dûment formé à la technique en réanimation (33). L'examen pouvait se limiter à une ETT ou associer une ETO, en fonction de la qualité des images et des informations obtenues par voie transthoracique, selon les standards de soins du service. Toutes les mesures ont été réalisées par un même expert, en insu du devenir du patient, sur une station de travail déportée (Xcelera™, Philips).

Les paramètres mesurés étaient les suivants : fraction d'éjection du VG (FEVG) calculée à partir de la mesure du volume télédiastolique (VTDVG) et du volume télésystolique VG

(VTSVG) en vue quatre cavités par la méthode de Simpson modifiée monoplan (34) ; intégrale temps-vitesse sous-aortique mesurée à partir du tracé Doppler pulsé télé-expiratoire dans la vue apicale cinq cavités en ETT ou dans la vue transgastrique 120° en ETO ; vitesse maximale de l'onde E et de l'onde A sur le profil Doppler mitral pulsé enregistré à l'extrémité des feuillets valvulaires en vue quatre cavités et rapport E/A (rythme sinusal) ; vitesse maximale (Vmax) de l'onde E' mesurée à la partie latérale de l'anneau mitral en ETT quatre cavités en Doppler tissulaire et rapport E/E' (35) ; rapport des surfaces télédiastoliques du ventricule droit (VD) et du VG (STDVD / STDVG) et présence ou non d'une cinétique paradoxale du septum interventriculaire en petit axe (36) ; indice de collapsibilité de la veine cave supérieure (VCS) mesuré en mode temps-mouvement (TM) dans la vue longitudinale des vaisseaux de la base en ETO, utilisé comme critère de précharge-dépendance si  $> 36 \text{ p.100}$  (37).

La dysfonction diastolique du VG était définie selon les recommandations internationales par une Vmax de E' à l'anneau mitral latéral  $< 10 \text{ cm/s}$  (38). La dilatation de la cavité du VG était définie par un volume télédiastolique indexé (VTDVGi)  $> 75 \text{ ml/m}^2$  quel que soit le sexe (34).

### Analyse statistique

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme de moyennes  $\pm$  écart-types et les variables qualitatives sont exprimées en fréquences et pourcentages. Les caractéristiques de la population d'étude ont été comparées entre les patients vivants et les patients décédés à la sortie de réanimation. Les variables quantitatives ont été comparées par le test t de Student ou par le test de Mann et Whitney pour séries non appariées dans le cas où les variables ne suivaient pas une distribution normale. Les variables qualitatives ont été comparées par le test du Chi2 ou le test exact de Fisher en fonction des effectifs.

Une analyse multivariée avec régression logistique pas à pas a été réalisée. Les variables pour lesquelles la valeur de  $P$  était inférieure à 20 p.100 en analyse univariée étaient incluses dans le modèle. Le modèle a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendante pour aboutir au modèle final. La significativité des paramètres retenus dans le modèle final au terme de l'analyse multivariée a été testée après ajustement sur l'IGS2. Les odds ratio (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 p.100 (IC 95 %) ont été déterminés. Afin de prendre en compte la sévérité de la dysfonction diastolique sur le pronostic, les patients ont été divisés en quartiles sur la base de la valeur de  $V_{\max}$  de  $E'$  à l'anneau latéral. Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05. Le logiciel SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA) a été utilisé pour ces analyses.

## Résultats

Cinq cent quarante patients ont été hospitalisés pour choc septique pendant la période d'étude. Parmi eux, 304 patients (56 %) n'avaient pas d'échocardiographie exploitable (absence d'enregistrement sous format numérique ou qualité d'image insuffisante pour l'évaluation de la fonction diastolique) et 12 patients (2 %) ne remplissaient pas totalement les critères de choc septique. Finalement, 223 patients ont été inclus dans l'étude (140 hommes [63 %] ; âge :  $64 \pm 13$  ans ; IGS2 :  $55 \pm 18$  ; SOFA :  $10 \pm 3$  ; Charlson :  $3,5 \pm 2,5$ ) et 204 d'entre eux (91 %) étaient sous ventilation mécanique. L'infection a été documentée chez 185 patients (83%) et une bactériémie a été identifiée chez 105 patients (47 %). La porte d'entrée infectieuse était intra-abdominale chez 87 patients (39 %), pulmonaire chez 48 patients (22%), urogénitale chez 37 patients (17 %), et cutanée ou ostéo-articulaire chez 12 patients (5 %), sans différence significative entre les groupes (Tableau 1). Le délai moyen entre l'hypotension artérielle et l'administration de l'antibiothérapie probabiliste était de  $2,7 \pm 7,1$  h et cette antibiothérapie était adaptée chez 198 patients (89 %) à l'admission en réanimation (Tableau 1). La mortalité en réanimation était de 35%.

Outre les scores de gravité et de dysfonctions d'organes plus élevés (IGS2 :  $66 \pm 17$  contre  $49 \pm 15$  et SOFA :  $11,4 \pm 3,2$  contre  $9,2 \pm 3,0$  ; tous  $p < 0,0001$ ), les patients décédés avaient un délai séparant l'hypotension artérielle de l'antibiothérapie initiale supérieur ( $4,3 \pm 10,6$  h contre  $1,8 \pm 4,0$  h :  $p = 0,02$ ) et une antibiothérapie probabiliste moins souvent adaptée ( $63 / 78$  [81 %] contre  $135 / 145$  [93 %] :  $p = 0,005$ ) que les survivants à la sortie de réanimation. Les paramètres hémodynamiques n'étaient pas significativement différents entre les groupes, la noradrénaline était le vasopresseur utilisé en première intention et la dobutamine était peu utilisée (Tableau 1). L'adrénaline était deux fois plus utilisée et la dose maximale de vasopresseurs était supérieure chez les patients qui décédaient ( $5,6 \pm 4,9$

contre  $2.4 \pm 1,9$  mg/h :  $p < 0,0001$ ), alors que le volume moyen de remplissage vasculaire n'était pas significativement supérieur à celui des survivants (Tableau 1). L'acidose métabolique était plus profonde en cas de décès (pH :  $7,27 \pm 0,17$  contre  $7,32 \pm 0,12$  :  $p = 0,03$  ; lactates :  $6.31 \pm 5,28$  contre  $4.11 \pm 3,67$  mmol/L :  $p = 0,0004$ ) et la CIVD était plus fréquente que chez les survivants (10 / 78 [13 %] contre 11 / 145 [8 %] :  $p = 0,002$ ). La créatininémie moyenne était plus élevée chez les patients décédés et ceux-ci nécessitaient plus fréquemment une épuration extra-rénale que les survivants (Tableau 2). La FEVG moyenne et le VTDVG étaient légèrement inférieurs chez les patients décédés que chez les survivants, bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. Par conséquent, l'ITV sous-aortique moyen (reflet du volume d'éjection systolique du VG) était inférieur chez les patients décédés ( $16 \pm 6$  contre  $17 \pm 5$  cm :  $p = 0,03$ ). La dilatation VG était rarement observée et avec une fréquence identique entre les groupes (14 / 145 [10 %] contre 8 / 78 [10 %] :  $p = 0,89$ ). La valeur moyenne de  $V_{\max}$  de  $E'$  mitrale latérale était significativement inférieure chez les patients décédés en réanimation ( $10,5 \pm 3,7$  contre  $11,9 \pm 4,5$  cm/s :  $p = 0,04$ ), alors que les rapports  $E/A$  et  $E/E'$  moyens tendaient à être supérieurs à ceux des survivants, sans que la différence soit significative (Tableau 2). La proportion de dysfonction diastolique VG était supérieure chez les patients décédés en réanimation, bien que la différence avec les survivants n'atteignait pas le seuil de significativité (28 / 78 [36 %] contre 41 / 145 [28 %] :  $p = 0,15$ ). Dans le quartile inférieur de  $V_{\max}$   $E'$  latérale ( $V_{\max}$   $E' < 8,2$  cm/s), la proportion de patients décédés tendait à être supérieure, alors que l'inverse était observé dans le quartile supérieur ( $V_{\max}$   $E' \geq 14,1$  cm/s), sans que cette différence ne soit significative (Tableau 3). L'indice de collapsibilité de la VCS moyen était bas et comparable entre les groupes. La taille du VD était supérieure chez les patients décédés comme le reflète

un rapport moyen STDVD / STDVG, mais sans que le cœur pulmonaire aigu soit plus fréquent que chez les survivants (Tableau 2).

En analyse multivariée, le caractère inadapté de l'antibiothérapie initiale, la dose maximale de vasopresseurs pendant l'hospitalisation en réanimation, le score SOFA et la diminution de la Vmax de l'onde E' mesurée sur la portion latérale de l'anneau mitral (OR : 1,12 [IC 95 % : 1,01 - 1,24] par cm/s ; p = 0,02) étaient significativement associés à la mortalité en réanimation (Tableau 4). Après ajustement sur l'IGS II, l'antibiothérapie initiale inadaptée et la dose maximale de vasopresseurs restaient des facteurs indépendants liés à la mortalité en réanimation, à la différence de la Vmax de E' à l'anneau mitral latéral qui était alors à la limite de la significativité (p = 0,07) et du SOFA (Tableau 4).

## Discussion

Dans cette étude, les facteurs indépendants associés à la mortalité en réanimation chez les patients en choc septique étaient le caractère inadapté de l'antibiothérapie initiale, la dose maximale de vasopresseurs utilisée, le score SOFA et la diminution de la Vmax de l'onde E' à l'anneau mitral latéral. La dysfonction diastolique du VG était observée chez 31 p.100 des patients, une fréquence qui se situe dans les limites de prévalence rapportée au cours du choc septique puisque celle-ci oscille entre 20 p.100 (39) et 57 p.100 des patients (40). Cette variabilité peut dépendre de la définition utilisée pour identifier la dysfonction diastolique, du moment où l'échocardiographie est réalisée au cours de l'évolution du sepsis (39), et du type de population évaluée (sepsis sévère ou choc septique).

L'impact pronostique de la dysfonction diastolique du VG au cours du choc septique reste très controversé. Une méta-analyse récente a identifié la dysfonction diastolique comme un critère pronostique associé à la mortalité des patients septiques (20). L'étude présente confirme que la diminution de la Vmax de l'onde E' à l'anneau mitral latéral pourrait être associée de manière indépendante à la mortalité en réanimation des patients en choc septique. La mesure de la Vmax de l'onde E' à l'anneau mitral est un paramètre relativement indépendant des conditions de charge du VG, ce qui en fait un indice sensible pour détecter une anomalie de relaxation qui est la composante « active », énergie dépendante, de la fonction diastolique participant au remplissage protodiastolique du VG (41-44). Le lien entre la baisse de la Vmax de E', donc l'allongement de la relaxation du VG qui témoigne de l'altération de sa fonction diastolique, et la mortalité en réanimation des patients en choc septique pourrait être plurifactoriel. L'anomalie de la relaxation implique une plus grande dépendance du VG vis-à-vis de ses conditions de charge et de la systole auriculaire (rythme sinusal). Or ces deux paramètres sont fréquemment perturbés au cours

du choc septique en raison de l'hypovolémie et de la vasoplégie parfois profondes d'une part, et de la fréquence de la fibrillation auriculaire aiguë d'autre part (45). La tachycardie sinusale induite par le sepsis réduit le remplissage du VG en diminuant fortement la durée de la diastole, ce qui pourrait être d'autant plus pénalisant au plan hémodynamique qu'il existe une dysfonction diastolique associée qui réduit son remplissage précoce. L'élévation relative des pressions de remplissage du VG associée à la dysfonction diastolique pourrait contribuer à positiver le bilan hydrique, dont la valeur pronostique au cours du choc septique a été récemment suggérée (46,47). Elle pourrait également aggraver les conséquences de l'œdème pulmonaire lésionnel lié au sepsis (48), voire conduire à une hypertension artérielle pulmonaire et à une dysfonction cardiaque droite (21), comme le suggère l'augmentation du rapport STDVD / STDVG chez les patients décédés dans l'étude présente. La dysfonction diastolique du VG est liée au pronostic à long terme de nombreuses cardiopathies (13,14). Puisqu'elle est très fréquemment associée à l'âge, l'hypertension artérielle, le diabète et la cardiopathie ischémique, il est probable que la dysfonction diastolique du VG observée à la phase aiguë du choc septique soit souvent pré-existante à l'infection (15). Sa potentielle aggravation par l'agression liée au sepsis n'a pas été documentée jusque-là puisqu'aucune étude n'a évalué de manière répétée la  $V_{max}$  de E' au cours de la prise en charge du choc septique. Dans l'étude présente, le VTDVG et l'indice de collapsibilité de la VCS n'étaient pas significativement différents entre les groupes, ce qui reflète un niveau de précharge et de précharge-dépendance comparable chez les patients décédés et chez les survivants. En revanche, la dose maximale de vasopresseurs utilisée chez les patients décédés en réanimation peut avoir augmenté la post-charge du VG par rapport aux survivants, et ainsi avoir participé à l'altération de ses propriétés diastoliques.

Comme préalablement rapporté (30), l'administration d'une antibiothérapie probabiliste inadaptée était le facteur de risque de mortalité avec l'odds ratio le plus élevé dans l'étude présente. Le risque accru de mortalité atteignait un facteur quatre chez nos patients, ce qui corrobore le risque cinq fois supérieur de décès en cas d'antibiothérapie probabiliste inadaptée rapporté par Kumar et al. (30). Outre le score SOFA, la dose maximale de vasopresseurs était également un facteur de risque indépendant de mortalité en réanimation chez nos patients. L'administration de vasopresseur en cas d'hypotension artérielle persistante malgré un remplissage vasculaire adéquat dans les six premières heures de prise en charge des patients atteints de sepsis sévère ou de choc septique fait partie des recommandations de la campagne « survivre au sepsis » (27). La posologie de vasopresseurs nécessaire pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65 mmHg (27) reflète indirectement la profondeur de la vasoplégie liée au sepsis. Or des études pionnières concernant de faibles effectifs de patients en choc septique ont rapporté une surmortalité dans le groupe de patients ayant un profil hémodynamique hyperkinétique caractérisé par un débit cardiaque augmenté en lien avec une vasoplégie profonde (6,49,50). Les facteurs influençant le pronostic des patients en choc septique sont multiples. Ils comprennent des facteurs intrinsèques au patient telles que ses comorbidités (51), des facteurs liés aux caractéristiques de l'infection telles que son site (24) ou le microorganisme responsable (52), et des facteurs liés à la qualité et la rapidité de la prise en charge (29). Dans l'étude présente, la dysfonction diastolique du VG n'était plus qu'à la limite de la significativité lorsque les critères prédictifs de mortalité étaient ajustés sur l'IGS II, alors que le caractère inadapté de l'antibiothérapie initiale et la dose maximale de vasopresseurs restaient des facteurs pronostiques indépendants. Cela souligne la fragilité de la relation entre fonction diastolique du VG et mortalité en réanimation des patients en choc

septique, et la nécessité de réaliser une étude prospective sur une large cohorte de patients consécutifs non sélectionnés pour confirmer ces résultats.

Les caractéristiques de la population de cette étude sont en accord avec les données de la littérature. La mortalité de 35% en réanimation correspond à celle communément rapportée actuellement au cours du choc septique (24,53), la majorité de nos patients étaient ventilés (24,53), et le score de SOFA moyen à 10 témoigne de la défaillance polyviscérale présente chez ces patients en état critique (53). Parmi les défaillances d'organes, la défaillance rénale jugée sur la créatininémie était plus importante chez les patients qui décédaient en réanimation, ce qui nécessitait plus fréquemment le recours à l'épuration extra-rénale, comme rapporté précédemment (53). L'infection était documentée dans une grande proportion de nos patients (83 %), mais sans différence entre les groupes, alors que Daviaud et al. (53) rapportaient une documentation bactériologique plus fréquemment chez les survivants que chez les patients décédés (74 % contre 61 % :  $p = 0,03$ ). Alors que la porte d'entrée pulmonaire est habituellement la plus fréquemment responsable du choc septique, avant la porte d'entrée digestive et génito-urinaire (24,30), l'étude présente rapportait une majorité d'infections intra-abdominales, tout comme l'étude de Landesberg et al. (16). Le lien potentiel entre dysfonction diastolique du VG et infection intra-abdominale est néanmoins peu probable.

L'étude présente a plusieurs limites. Il s'agit d'une étude rétrospective, ce qui est à l'origine d'un biais de sélection en raison d'une proportion importante de patients admis pour choc septique pendant la période d'étude sans données échocardiographiques exploitables. Les patients atteints de cardiopathies connues pour être associées à une dysfonction diastolique VG n'ont pas été exclus de l'étude, ce qui ne permet pas d'éliminer la présence d'une dysfonction diastolique préalable au sepsis. Seule la première évaluation

échocardiographique réalisée chez nos patients a été analysée, ce qui ne fournit aucune information sur l'évolution de la dysfonction diastolique VG au cours du choc septique. En particulier, son caractère réversible chez les survivants n'a pas pu être confirmé (39). Seule la  $V_{max}$  de  $E'$  à la partie latérale de l'anneau mitral a été mesurée, ce qui n'a pas permis de prendre en compte la composante septale du déplacement diastolique de l'anneau mitral ni d'utiliser le rapport  $E/E'$  moyenné comme critère de dysfonction diastolique VG (38). Le choix s'est porté sur ce site anatomique car la valeur de  $V_{max}$   $E'$  semble moins dépendante des conditions de charge quand elle est enregistrée à l'anneau latéral qu'à l'anneau septal (35). Ceci n'a pas permis d'évaluer l'influence de la sévérité de la dysfonction diastolique VG selon son grade sur le pronostic du choc septique (38). L'analyse par quartiles suivant la valeur de  $V_{max}$  de  $E'$  latérale n'a pas mis en évidence de différence significative probablement en raison d'un manque de puissance lié à une population d'étude de taille insuffisante. Enfin, la compliance VG, composante « passive » de la fonction diastolique, et le lien potentiel entre dysfonction diastolique et bilan hydrique cumulé n'ont pas été évalués.

## Conclusion

Cette étude confirme la fréquence de la dysfonction diastolique du VG à la phase initiale du choc septique. Les facteurs indépendamment associés au décès en réanimation étaient le caractère inadapté de l'antibiothérapie initiale, la dose maximale de vasopresseurs administrée, le score SOFA et l'altération de la relaxation VG (baisse de la  $V_{max}$  de  $E'$  à l'anneau mitral latéral). Après ajustement sur l'IGS2, la baisse de  $V_{max}$  de  $E'$  n'était qu'à la limite de la significativité. Une étude prospective sur une large cohorte de patients en choc septique avec une évaluation échocardiographique répétée et la prise en compte des

nombreux facteurs confondants est nécessaire pour confirmer le rôle pronostique potentiel de la dysfonction diastolique VG dans cette pathologie.

## Bibliographie

1. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B, EPISEPSIS study group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care unit. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 580-588
2. Annane D, Aegerter P, Jars- Guincestre MC, Guidet B, CUB- Réa network. Current epidemiology of septic shock: the CUB réa Network. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 168 : 165-172
3. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, Jimenez E, Mohan A, Khan RA, Whittle J, Jacobs E, Nanchal R. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century. *Chest* 2011 ; 140 : 1223-1231
4. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010 ; 36 : 222-231
5. 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
6. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, Damske BA, Parrillo JE. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984 ; 100 : 483-490
7. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 280-287
8. Ricard-Hibon A, Losser MR, Kong R, Beloucif S, Teisseire B, Payen D. Systemic pressure-flow reactivity to norepinephrine in rabbits: impact of endotoxin and fluid loading. *Intensive Care Med* 1998; 24: 959-966
9. Joulin O, Petillot P, Labalette M, Lancel S, Nevriere R. Cytokine profile of human septic shock serum inducing cardiomyocyte contractile dysfunction. *Physiol Res* 2007 ; 56 : 291-297

10. Slama M, Maizel J. La dysfonction cardiaque au cours du sepsis. *Réanimation* 2006 ; 15 : 131-136
11. Ognibene FP, Parker MM, Natanson C, Shelhamer JH, Parrillo JE. Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock. *Chest* 1988 ; 93 : 903-910
12. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care* 2013 ; 17 : R96
13. Yu CM, Sanderson JE, Marwick TH, Oh JK. Tissue Doppler imaging a new prognosticator for cardiovascular diseases. *J Am Coll Cardiol* 2007 ; 49 : 1903-1914
14. Ho CY, Solomon SD. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* 2006 ; 113 : 396-398
15. Vignon P. Ventricular diastolic abnormalities in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* 2013 ; 19 : 242-249
16. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, Avidan A, Beerl R, Weissman C, Jaffe AS, Sprung CL. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *European Heart Journal* 2012 ; 33 : 895-903
17. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Yuasa T, Gillespie S, Herasevich V, Brown DR, Oh JK. Clinical spectrum, frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock. *Mayo Clin Proc* 2012 ; 87 : 620-628
18. Sherazi S, Zareba W. Diastolic heart failure: predictors of mortality. *Cardiology Journal* 2011 ; 18 : 222-232
19. Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, Jones JP, Lanspa MJ, Kuttler KG, Litwin SE, Grissom CK. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Critical Ultrasound Journal* 2012 ; 4 : 8
20. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, Cecconi M. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2015 ; 41 : 1004-1013

21. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A, Beerl R, Weissman C, Sprung CL, Landesberg A. Troponin elevation in severe sepsis and septic shock: the role of left ventricular diastolic dysfunction and right ventricular dilatation. *Crit Care Med* 2014 ; 42 : 790–800
22. 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
23. Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996 ; 22 : 707-710
24. Leligdowicz A, Dodek P M, Norena M, Wong H, Kumar A. Association between source of infection and hospital mortality in patients who have septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2014 ; 189 : 1204-1213
25. Puskarich M A, Trzeciak S, Shapiro N I, Arnold R C, Horton J M, Studnek J R, Kline J A, Jones A E. Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit care Med* 2011 ; 39 : 2066-2071
26. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol* 2009 ; 145 : 24-33
27. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric A Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013 ; 39 : 165-228
28. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger EP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992 ; 101 : 1644-1655
29. Kumar A, Roberts D, Wood K E, Light B, Parrillo J E, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective

- antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 1589-1596
30. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Robert D, Light B, Parrillo J E, Dodek P, Wood G, Kumar A, Simon D, Peters C, Ahsan M, Château D. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest* 2009 ; 136 : 1237-1248
31. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, Artigas A, Schorr C, Levy MM. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med* 2014 ; 42 : 1749-1755
32. Buntinx F, Niclaes L, Suetens C, Jans B, Mertens R, Van den Akker M. Evaluation of Charlson's comorbidity index in elderly living in nursing homes. *J Clin Epidemiol* 2002 ; 55 : 1144-1147
33. Mayo P, Beaulieu Y, Doelken P, Feller-Kopman D, Harrod C, Kaplan A, Oropello J, Vieillard-Baron A, Axler O, Lichtenstein D, Maury E, Slama M, Vignon P. ACCP/SRLF statement on competence in critical care ultrasonography. *Chest* 2009 ; 135 : 1050-1060
34. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015 ; 28 : 1-39
35. Vignon P, Allot V, Lesage J, Martailié JF, Aldigier JC, François B, Gastinne H. Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions *Crit Care* 2008 ; 12 : R18
36. Jardin F, Dubourg O, Bourdarias JP. Echocardiographic pattern of acute cor pulmonale. *Chest* 1997 ; 111 : 209-217

37. Vieillard- Baron A, Chergui K, Rabiller A, Peyrouset O, Page B, Beauchet A, Jardin F. Superior vena caval collapsibility as a gauge of volume status in ventilated septic patients. *Intensive Care Med* 2004 ; 30 : 1734- 1739
38. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009 ; 10 : 165-193
39. Etchecopar-Chevreuril C, François B, Clavel M, Pichon N, Gastinne H, Vignon P. Cardiac morphological and functional changes during early septic shock: a transesophageal echocardiographic study. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 250-256
40. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, Jenkins C, Jones M, Masci P, Stewart D, Venkatesh B. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care* 2010 ; 14 : R44
41. Greenberg NL, Vandervoort PM, Firstenberg MS Garcia MJ, Thomas JD. Estimation of diastolic intraventricular pressure gradients by doppler M-mode echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001 ; 280 : H2507-H2515
42. Firstenberg MS, Greenberg NL, Main ML, Drinko JK, Odabashian JA, Thomas JD, Garcia MJ. Determinants of diastolic myocardial tissue doppler velocities: influences of relaxation and preload. *J Appl Physiol* 2001 ; 90 : 299-307
43. Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997 ; 30 : 1527-1533
44. Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, Zuckerman J, Thomas JD. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressure in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36 : 1664-1669

45. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA* 2011 ; 306 : 2248-2254
46. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, Micek ST, Kollef MH. The importance of fluid management in acute injury secondary to septic shock. *Chest* 2009 ; 136 : 102-109
47. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walkey KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011 ; 39 : 259-265
48. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2564-2575
49. Vieillard Baron A, Schmitt JM, Beauchet A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F Early preload adaptation in septic shock? A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 400-406
50. Chauvet JL, El-Dash S, Delastre O, Bouffandeau B, Jusserand D, Michot JB, Bauer F, Maizel J, Slama M. Early dynamic left intraventricular obstruction is associated with hypovolemia and high mortality in septic shock patients. *Crit Care* 2015 ; 19 : 262
51. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, Meshaka P, Cheval C, Thuong M, Troché G, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF. Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit care* 2005 ; 20 : 46-58
52. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D. Sepsis in European intensive care unit: result of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006 ; 34 : 344-353

53. Daviaud F, Grimaldi D, Dechartres A, Charpentier J, Geri G, Marin N, Chiche JD, Cariou A, Mira JP, Pène F. Timing and causes of death in septic shock. *Annals of Intensive Care* 2015; 5:16

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude

Paramètres	Population globale (n = 223)	Survivants (n = 145)	Décédés (n = 78)	P
<i>Données à l'admission :</i>				
Age (ans)	64 ± 13	63 ± 13	64 ± 13	0,74
Sexe masculin (n)	140 (63)	93 (64)	47 (60)	0,57
IGS II	55 ± 18	49 ± 15	66 ± 17	< 0,0001
SOFA	10 ± 3	9 ± 3	11 ± 3	< 0,0001
Charlson	3,5 ± 2,5	3,4 ± 2,6	3,6 ± 2,1	0,56
PAS (mmHg)	112 ± 29	113 ± 28	109 ± 31	0,34
PAD (mmHg)	63 ± 17	64 ± 16	62 ± 18	0,36
PAM (mmHg)	77 ± 20	78 ± 19	75 ± 22	0,35
FC (bpm)	109 ± 25	107 ± 24	112 ± 27	0,19
PVC (mmHg)	11 ± 5	11 ± 5	11 ± 6	0,72
Cancer	35 (16)	23 (16)	12 (15)	0,93
Hémopathie	10 (4)	1 (0,7)	9 (12)	0,0004
Insuffisance rénale chronique	14 (6)	7 (5)	7 (9)	0,22
Cirrhose	12 (5)	5 (3)	7 (9)	0,08
<i>Caractéristiques de l'infection :</i>				
Infection documentée	185 (83)	123 (85)	62 (80)	0,31
Bactériémie	105 (47)	65 (45)	40 (51)	0,36
Abdominal	87 (39)	57 (41)	30 (41)	0,96
Pulmonaire	48 (22)	31 (22)	17 (23)	0,94
Génito-urinaire	37 (17)	26 (19)	11 (15)	0,46
Cutanée ou ostéo-articulaire	12 (5)	1 (7)	3 (4)	0,14
Autres portes d'entrée	30 (13)	16 (13)	13 (15)	0,21
<i>Traitement administré :</i>				
Délai hypotension / antibiotique (h)	2,7 ± 7,1	1,8 ± 4,0	4,3 ± 10,6	0,02
Antibiothérapie probabiliste adaptée	198 (88)	135 (93)	63 (81)	0,005
Volume remplissage / sevrage amines (L)	4,4 ± 3,7	4,4 ± 3,6	4,6 ± 3,9	0,74
Noradrénaline (n)	205 (92)	134 (95)	71 (91)	0,72
Adrénaline (n)	68 (30)	33 (23)	35 (45)	0,0006
Dobutamine (n)	11 (5)	6 (4)	5 (6)	0,45
Dose maximale de vasopresseurs (mg/h)	3,5 ± 3,6	2,4 ± 1,9	5,6 ± 4,9	< 0,0001
Hémisuccinate d'hydrocortisone (n)	22 (10)	11 (8)	11 (14)	0,12
Epuration extra-rénale	38 (17)	19 (13)	19 (24)	0,04
Ventilation mécanique	204 (91)	127 (88)	77 (99)	0,0012
Durée de ventilation mécanique (j)	7,4 ± 7,7	8,0 ± 7,0	6,1 ± 8,8	0,08

Les résultats sont exprimés en moyennes ± écart-types ; les nombres entre parenthèses sont des pourcentages.

Abréviations : IGS II : indice de gravité simplifié ; SOFA : *Sequential Organ Failure Assessment* ; PAS : pression artérielle systolique ; PAM : pression artérielle moyenne ; PAD : pression artérielle diastolique ; FC : fréquence cardiaque ; PVC : pression veineuse centrale.

Tableau 2 : Caractéristiques paracliniques de la population d'étude

Paramètres	Population globale (n = 223)	Survivants (n = 145)	Décès (n = 78)	P
<i>Biologie :</i>				
pH	7,30 ± 0,14	7,32 ± 0,12	7,27 ± 0,17	0,03
Lactates (mmol/L)	4,9 ± 4,4	4,1 ± 3,7	6,3 ± 5,3	0,0004
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	177 ± 113	180 ± 116	171 ± 108	0,57
Créatininémie (μmol/L)	196 ± 143	180 ± 140	225 ± 144	0,03
Bilirubine totale (μmol/L)	22 ± 35	20 ± 24	27 ± 49	0,12
ALAT (UI/L)	134 ± 335	115 ± 302	167 ± 389	0,28
Hémoglobémie (g/dl)	11 ± 2	11 ± 2	11 ± 3	0,69
Globules blancs (Giga/L)	15,5 ± 14,5	15,5 ± 12,3	15,6 ± 18,1	0,93
Plaquettes (Giga/L)	211 ± 151	217 ± 157	199 ± 138	0,40
CIVD (n)	21 (9)	11 (8)	10 (13)	0,002
<i>Echocardiographie :</i>				
FEVG (%)	48 ± 17	49 ± 17	46 ± 18	0,39
VTDVG (mL)	93 ± 36	95 ± 37	90 ± 34	0,37
ITV sous-aortique (cm)	16 ± 5	17 ± 5	16 ± 6	0,03
Vmax onde E mitrale (cm/s)	80 ± 27	80 ± 25	79 ± 30	0,49
Vmax onde A mitrale (cm/s)	82 ± 27	82 ± 27	82 ± 27	0,89
E/A	1,03 ± 0,55	1,05 ± 0,58	0,99 ± 0,46	0,85
Vmax E' latérale (cm/s)	11,4 ± 4,3	11,9 ± 4,5	10,5 ± 3,7	0,04
E/E' latérale	8,0 ± 3,8	7,7 ± 3,7	8,5 ± 4,0	0,26
STDVD / STDVG	0,66 ± 0,51	0,59 ± 0,17	0,77 ± 0,83	0,01
Septum paradoxal (n)	14 (6)	7 (5)	7 (9)	0,23
ΔVCS (%)	14 ± 13	15 ± 13	14 ± 12	0,97

Les résultats sont exprimés en moyennes ± écart-types ; les nombres entre parenthèses sont des pourcentages.

Abréviations : ALAT : Alanine Amino Transférase ; CIVD : coagulation intra vasculaire disséminée ; FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche ; VTDVG : volume télédiastolique du ventricule gauche ; ITV : intégrale temps vitesse ; Vmax : vitesse maximale ; STDVD : surface télédiastolique du ventricule droit ; STDVG : surface télédiastolique du ventricule gauche ; ΔVCS : index de collapsibilité de la veine cave supérieure.

**Tableau 3 : Répartition des patients selon les quartiles de Vmax de E' latérale**

<b>Quartiles</b>	<b>Survivants (n = 145)</b>	<b>Décès (n = 78)</b>	<b>P</b>
Vmax E' latérale $\geq$ 14,1 cm/s	31 (21)	11 (14)	0,14
10,9 $\geq$ Vmax E' latérale < 14,1 cm/s	30 (21)	13 (17)	
8,2 $\geq$ Vmax E' latérale < 10,9 cm/s	17 (12)	13 (17)	
Vmax E' latérale < 8,2 cm/s	21 (14)	20 (26)	

Les nombres entre parenthèses sont des pourcentages.

Abréviations : Vmax, vitesse maximale

Tableau 4: Analyse multivariée

Paramètres	Odds ratio (IC 95 %)	P
<i>Sans ajustement :</i>		
Antibiothérapie probabiliste inadaptée	4,17 [1,33 - 12,5]	0,03
Dose maximale de vasopresseurs (par mg/h)	1,38 [1,16 - 1,63]	0,01
SOFA (par point)	1,16 [1,02 - 1,32]	0,02
Vmax E' latérale (par diminution de 1 cm/s)	1,12 [1,01 - 1,24]	0,02
<i>Avec ajustement sur l'IGS2 :</i>		
Antibiothérapie probabiliste inadaptée	5,88 [1,64 - 20,00]	0,007
Dose maximale de vasopresseurs (par mg/h)	1,26 [1,08 - 1,47]	0,004
Vmax E' latérale (par diminution de 1 cm/s)	1,11 [0,99 - 1,23]	0,07

Abréviations : Vmax, vitesse maximale. SOFA: *Sequential Organ Failure Assessment*.

## Table des matières

Remerciements : .....	3
Sommaire .....	16
Abréviations .....	17
Introduction.....	19
Méthodes .....	21
Type d'étude.....	21
Population d'étude.....	21
Définitions .....	22
Echocardiographie.....	23
Analyse statistique .....	24
Résultats .....	26
Discussion.....	29
Conclusion .....	33
Bibliographie.....	35
Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population d'étude .....	42
Tableau 2 : Caractéristiques paracliniques de la population d'étude.....	43
Tableau 3 : Répartition des patients selon les quartiles de Vmax de E' latérale .....	44
Tableau 4: Analyse multivariée .....	45
Table des matières .....	46
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	47

## SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

**Céline GONZALEZ**

## Prognostic impact of left ventricular diastolic dysfunction in patients with septic shock: a single-center retrospective study

### Abstract:

**Objective:** Left ventricle (LV) diastolic dysfunction is frequently described in hospitalized patient with septic shock. Its impact on mortality remains controversial.

**Materials and methods:** Patients hospitalized in ICU with septic shock who underwent an echocardiographic assessment during the first 24 h were included in a retrospective single-center study during a 5-year period. Echocardiographic measurements were performed by an expert who ignored patient's outcome. Patients' characteristics were compared according to outcome at ICU discharge. A multivariate analysis was performed to determine independent risk factors associated with ICU survival.

**Results:** Among the 540 patients hospitalized in the ICU with septic shock during the duration of the study, 223 were studied (140 men [63 %]; age:  $64 \pm 13$  years; IGS2:  $55 \pm 18$ ; SOFA:  $10 \pm 3$ ; Charlson:  $3.5 \pm 2.5$ ) and 204 of them (91 %) were mechanically ventilated. ICU mortality was 35 %. Inappropriate initial antibiotherapy (OR: 4.17 [IC 95 %: 1.33 – 12.5];  $p = 0.03$ ), maximal dose of vasopressors (OR: 1.38 [IC 95 %: 1.16 – 1.63] by mg / hour;  $p = 0.01$ ), score SOFA (OR: 1.16 [IC 95 %: 1.02 – 1.32] by;  $p = 0.02$ ) and decrease of  $V_{max} E'$  (OR: 1.12 [IC 95 %: 1.01 – 1.24] by cm/s;  $p = 0.02$ ) were significantly associated with higher ICU mortality. After adjustment on IGS2, inappropriate initial antibiotherapy and maximal dose of vasopressors remained independent prognostic factors, whereas  $V_{max} E'$  became quite not significantly associated with ICU death ( $p = 0.07$ ).

**Conclusion:** LV diastolic dysfunction seems to be independently associated with mortality in ICU patients with septic shock. A larger prospective study is necessary to confirm these results.

**Keywords:** septic shock, cardiac dysfunction, diastolic dysfunction, echocardiography, mortality, prognosis.

## Impact pronostique de la dysfonction diastolique du ventricule gauche chez les patients de réanimation en choc septique : étude rétrospective

### Résumé :

**Objectif :** La dysfonction diastolique du ventricule gauche (VG) est fréquemment décrite chez les patients hospitalisés pour choc septique. Son impact sur la mortalité reste controversé.

**Matériels et méthodes :** Les patients hospitalisés en réanimation avec un choc septique qui ont bénéficié d'une échocardiographie dans les 24 premières heures ont été inclus dans une étude rétrospective monocentrique sur une période de 5 ans. Les mesures échocardiographiques ont été réalisées par un expert en insu du devenir du patient. L'analyse a comparé les caractéristiques des patients selon leur survie ou non à la sortie de réanimation et une analyse multivariée a été conduite pour déterminer les facteurs associés au décès en réanimation.

**Résultats :** Parmi les 540 patients hospitalisés avec choc septique pendant la durée de l'étude, 223 ont été inclus dans l'étude (140 hommes [63 %] ; âge :  $64 \pm 13$  ans ; IGS2 :  $55 \pm 18$  ; SOFA :  $10 \pm 3$  ; Charlson :  $3,5 \pm 2,5$ ) et 204 d'entre eux (91 %) étaient sous ventilation mécanique. Le caractère inadapté de l'antibiothérapie initiale (OR : 4,17 [IC 95 % : 1,33 - 12,5] ;  $p = 0,03$ ), la dose maximale de vasopresseurs (OR : 1,38 [IC 95 % : 1,16 - 1,63] par mg /h ;  $p = 0,01$ ), le score SOFA (OR : 1,16 [IC 95 % : 1,02 - 1,32] par point ;  $p = 0,02$ ) et la diminution de la Vmax de E' latérale (OR : 1,12 [IC 95 % : 1,01 - 1,24] par cm /s ;  $p = 0,02$ ) étaient significativement associés à la mortalité en réanimation. Après ajustement sur l'IGS2, l'antibiothérapie initiale inadaptée et la dose maximale de vasopresseurs restaient des facteurs indépendants liés à la mortalité en réanimation, à la différence de la Vmax de E' à l'anneau mitral latéral qui était alors à la limite de la significativité ( $p = 0,07$ ) et du SOFA.

**Conclusion :** La dysfonction diastolique du VG semble être associée à la mortalité en réanimation chez les patients en choc septique. Une étude prospective de plus grande ampleur est nécessaire pour confirmer ces résultats.

**Mots-clés :** Choc septique, dysfonction myocardique, dysfonction diastolique, échocardiographie, mortalité, pronostic.