

Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 12 octobre 2021

Par Olivier PLATEKER

Né(e) le 2 septembre 1991 à Toulouse

Évaluation pronostique comparative des marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire à la phase initiale du choc septique Étude SEPSIPERF

Thèse dirigée par M. le Professeur Philippe Vignon

Examineurs :

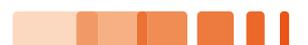
Mme. le Professeur Nathalie NATHAN-DENIZOT, Présidente du jury

M. le Professeur Philippe VIGNON, Directeur de Thèse

M. le Professeur Francois VINCENT, Juge

Mme. le Docteur Pauline CHAMPY, Juge

Mme. le Docteur Marine GOUDELIN, Juge



Faculté de Médecine

Année 2021

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 12 octobre 2021

Par Olivier PLATEKER

Né(e) le 2 septembre 1991 à Toulouse

Étude SEPSIPERF : Évaluation pronostique comparative des marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire à la phase initiale du choc septique

Thèse dirigée par M. le Professeur Philippe VIGNON

Examineurs :

M. le Professeur Nathalie NATHAN-DENIZOT, Présidente du Jury

M. le Professeur Philippe VIGNON, Directeur de Thèse

M. le Professeur François VINCENT, Juge

M. le Docteur Pauline CHAMPY, Juge

M. le Docteur Marine GOUDELIN, Juge



Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur **Pierre-Yves ROBERT**

Assesseurs

Madame le Professeur **Marie-Cécile PLOY**

Monsieur le Professeur **Jacques MONTEIL**

Monsieur le Professeur **Philippe BERTIN**

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
HOUETO Jean-Luc	NEUROLOGIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JACQUES Jérémie	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION
JOUAN Jérôme	CHIRURGIE THORACIQUE ET VASCULAIRE
LABROUSSE François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGNE Julien	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARCHEIX Pierre-Sylvain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

YARDIN Catherine

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

Professeurs Associés des Universités à mi-temps des disciplines médicales

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

KARAM Henri-Hani

MEDECINE D'URGENCE

MOREAU Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

Maitres de Conférences des Universités – Praticiens Hospitaliers

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DELUCHE Elise

CANCEROLOGIE

DUCHESNE Mathilde

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

FAYE Pierre-Antoine

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

FREDON Fabien

ANATOMIE/CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE

LALOZE Jérôme

CHIRURGIE PLASTIQUE

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GILBERT Guillaume	ANESTHESIE REANIMATION
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
LABRIFFE Marc	PHARMACOLOGIE
LADES Guillaume	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
LOPEZ Stéphanie	MEDECINE NUCLEAIRE
MEYER Sylvain	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE
PASCAL Virginie	IMMUNOLOGIE CLINIQUE
ROUX-DAVID Alexia	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

Chefs de Clinique – Assistants des Hôpitaux

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARGOULON Nicolas	PNEUMOLOGIE
ASLANBEKOVA Natella	MEDECINE INTERNE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
BERRAHAL Insaf	NEPHROLOGIE
BOSCHER Julien	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CAUDRON Sébatien	RADIOLOGIE
CAYLAR Etienne	PSYCHIATRIE ADULTE
CENRAUD Marie	NEUROLOGIE
CHAUBARD Sammara	HEMATOLOGIE
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE

CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNON Roxane	CHIRURGIE INFANTILE
DARBAS Tiffany	ONCOLOGIE MEDICALE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESCLEE de MAREDSOUS Romain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DOUSSET Benjamin	CARDIOLOGIE
DUPIRE Nicolas	CARDIOLOGIE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
FIKANI Amine	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
FORESTIER Géraud	RADIOLOGIE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GUILLAIN Lucie	RHUMATOLOGIE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LAUVRAY Thomas	PEDIATRIE
LEMNOS Leslie	NEUROCHIRURGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE ET ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE

SALLEE Camille	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
SANSON Amandine	REANIMATION POLYVALENTE
SANCHEZ Florence	CARDIOLOGIE
SERY Arnaud	ORL
TARDIEU Antoine	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TORDJMAN Alix	GYNECOLOGIE MEDICALE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VERNAT-TABARLY Odile	OPHTALMOLOGIE
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

Chefs de Clinique – Médecine Générale

BERTRAND Adeline
RUDELLE Karen
SEVE Léa

Praticiens Hospitaliers Universitaires

CHRISTOU Niki	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
HARDY Jérémie	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE
LAFON Thomas	MEDECINE D'URGENCE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE

A mes Grands-Parents,

Remerciements

A Madame le Professeur Nathalie NATHAN-DENIZOT,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Limoges.

Vous me faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Pour votre bienveillance et pour la confiance que vous m'avez accordées.

Soyez assuré du profond respect et de l'estime que je vous porte. Je vous en serai à jamais reconnaissant.

A Monsieur le Professeur Philippe VIGNON,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, service de Réanimation polyvalente, CHU de Limoges.

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail.

Pour votre aide et votre soutien dans l'élaboration de cette thèse, pour votre accueil et votre bienveillance, soyez assuré de ma profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur François VINCENT,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, laboratoire de physiologie, CHU de Limoges.

Soyez assuré de ma reconnaissance pour avoir accepté d'être membre de ce jury et de juger ce travail.

A Madame le Docteur Pauline CHAMPY,

Praticien Hospitalier, service d'Anesthésie-Réanimation, CHU de Limoges.

Pour ta gentillesse, pour ton compagnonnage depuis mes débuts, et pour avoir accepté de juger cette thèse, merci.

A Madame le Docteur Marine GOUDELIN,

Praticien Hospitalier, service de Réanimation polyvalente, CHU de Limoges.

Pour ton compagnonnage, pour ton aide et ton soutien, pour ton amitié, merci.

A mon père et à ma mère, qui m'avez offert une enfance si heureuse. Merci d'avoir été là, toujours, dans les bons moments, et dans les périodes plus difficiles. A ma sœur, je te souhaite le meilleur. Je vous aime.

A Papi, ta sagesse, ta culture et ton humanisme. Il n'y a pas d'Homme que je respecte d'avantages. Tu as accompagné mes pensées à chaque étape de ce travail.

A Mami, ton sourire et ton amour. A ton courage, brillant à travers ta douceur. Tu me manques terriblement.

A Pépé, tes bretelles, ta pétanque, tes bolognaises. Je garde tes jumelles précieusement ; à travers elle, de Limoges, je vois les cargos passer au large. Et je pense à toi.

A Mémé, Sardaigne faite Femme. Tu es un roc. Je t'aime profondément.

A Arlette, Jeannine, Claudette, Annie et Patrick, à Yannick, Mathieu, Valérie et Zazou, Manu et Julien, pour ces souvenirs tendres et chaleureux, pour votre bienveillance, je vous aime tendrement.

A mes Amis. A ceux de Toulouse, en particulier Romain, Etienne, Willy, Thomas, Leo, Florent, Benjamin, Lucas, Marine, Mathilde, Sebastien et Nicolas, pour toutes ces années de bonheur. Quand je rêve, je vois les moments passés avec vous, et ceux que nous vivons encore. Je suis fier et heureux de ce que nous avons vécu. A bientôt. A ceux de Limoges, qui m'avez accompagné ces cinq années. Une pensée particulière pour Amos, et nos diner-séries (nos mes expériences culinaires n'étaient pas douteuses), tes a capella (et ton répertoire musical qui pour le coup est douteux) ; à P-A, pour ta bonne humeur et tes lubies, ton peignoir, ta culture et tes histoires ; à Hugo, pour avoir toujours été là, pour ton humanité, pour les draps dont tu m'as dépanné ; à Arman, pour m'avoir inculqué les bases de la mode, pour avoir fait entrer l'amour au bloc, pour ta droiture ; à Brioche, pour les gâteaux au chocolat, la bagarre, ta gentillesse et ta tendresse, pour supporter une équipe qui a l'habitude de perdre face aux Toulousains ; à Tiff pour avoir essayé de me caser avec chacune de tes copines ; à Anne pour ton réconfort, ton sourire et ta sorcellerie. Merci pour votre amitié. A tous les autres, dont la liste est trop longue mais que j'estime et n'oublie pas, en particulier les copains de promos, Rémi, Romain, Adrien, Laury et Noellie.

A toutes les équipes auprès desquelles j'ai eu la chance de travailler et d'apprendre. Aux chefs d'Anesthésie et de Réanimation, qui m'ont fait confiance, m'ont tant appris, et avec qui travailler a été un bonheur. Aux infirmier(e)s et aides-soignant(e)s qui m'ont montré ce que travailler avec le sourire voulait dire. Merci de m'avoir accueilli parmi vous.

A tous les autres.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Résumé.....	17
Liste des Abréviations	18
I. Introduction	19
II. Patients et méthodes.....	21
II.1. Type d'étude	21
II.2. Objectifs de l'étude	22
II.2.1. Objectif principal.....	22
II.2.2. Objectifs secondaires	22
II.3. Population de l'étude	22
II.4. Caractéristiques des patients recueillies	23
II.5. Analyse statistique	24
III. RESULTATS	26
IV. DISCUSSION.....	30
IV.1. Validité externe.....	30
IV.2. Caractéristiques cliniques selon le devenir	31
IV.3. Marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire.....	31
IV.4. Limites de l'étude.....	34
Conclusion	36
Références.....	37
Serment d'Hippocrate.....	51

Résumé

Objectif : Etudier l'association entre les marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire (lactatémie, saturation veineuse centrale en oxygène [ScvO₂], gradient veino-artériel de CO₂ [P(v-a)CO₂]) mesurés à la phase initiale du choc septique et la mortalité en réanimation.

Type d'étude : Etude ancillaire à partir de trois cohortes prospectives, observationnelles, multicentriques, françaises (HEMOSEPSIS, HEMOPRED et PRODIASYS).

Méthodes : Le critère de jugement principal était la mortalité de toute cause en réanimation. Les valeurs de lactatémie, de ScvO₂ et de P(v-a)CO₂ étaient recueillies au moment de l'évaluation hémodynamique initiale par échocardiographie (dans les 24h suivant le diagnostic de choc septique) et comparées entre les patients décédés en réanimation et les survivants.

Résultats : Les données obtenues chez 857 patients ont été analysées. La mortalité de toute cause en réanimation était de 29,2 p.100. Les patients décédés en réanimation étaient plus âgés, plus fréquemment immunodéprimés et présentaient des scores de gravité initiaux plus élevés que les survivants. La lactatémie moyenne était de 4,0 ± 3,2 mmol/L dans la population de l'étude, et significativement plus élevée chez les patients décédés en réanimation (5,5 ± 4,2 mmol/L contre 3,4 ± 2,4 mmol/L : p < 0,001), alors que les valeurs moyennes de ScvO₂ et de P(v-a)CO₂ n'étaient pas significativement différentes entre les patients décédés et survivants en réanimation (74,9 ± 12,1 % contre 76 ± 12 % : p = 0,325 et 5,2 ± 3,9 mmHg contre 5,4 ± 3,2 mmHg ; p = 0,785, respectivement). La lactatémie était le meilleur facteur prédictif de mortalité en réanimation avec une aire sous la courbe ROC de 0,729 après ajustement sur l'IGS II, contre 0,698 pour la ScvO₂ et 0,658 pour le P(v-a)CO₂. Le seuil de lactatémie pour prédire la mortalité en réanimation était de 4,9 mmol/L, avec une sensibilité de 44 p.100 (IC 95% : 41 – 47 %) et une spécificité de 83 p.100 (IC 95% : 80 – 85 %). La combinaison de la lactatémie et de la ScvO₂ était un facteur prédictif de mortalité en réanimation (aire sous la courbe ROC : 0,640 sans ajustement ; 0,722 après ajustement sur l'IGS II ; 0,701 après ajustement sur le score SOFA).

Conclusion : Dans cette large cohorte de patients évalués à la phase initiale du choc septique, la lactatémie moyenne était statistiquement supérieure chez les patients décédés en réanimation par rapport aux survivants en analyse univariée et multivariée, et était un facteur de risque indépendant de mortalité en réanimation, alors qu'aucune différence significative n'existait concernant la ScvO₂ et le P(v-a)CO₂ moyens. Le seuil optimal de lactatémie pour la prédiction de la mortalité en réanimation était de 4,9 mmol/L. En analyse multivariée, la combinaison lactates et ScvO₂ était un marqueur pronostique indépendant avec cependant un impact faible de la ScvO₂.

Liste des Abréviations

CaO₂ / CvO₂ = Contenu artériel / Contenu veineux en oxygène

DC = Débit cardiaque

ΔPP = Variation de pression pulsée

DO₂ = Transport en oxygène

ETO = Echocardiographie Transoesophagienne

ETT = Echocardiographie transthoracique

Hb = Hémoglobine

IGS2 = Indice de Gravité Simplifié

IMC = Indice de masse corporelle

PAM = Pression artérielle moyenne

PAS = Pression artérielle systolique

P(v-a)CO₂ = Gradient veino-artériel en CO₂

PVC = Pression veineuse centrale

SaO₂ / SvO₂ = Saturation artérielle / Saturation veineuse en oxygène

SIRS = Syndrome de réponse inflammatoire systémique

SOFA = *Sepsis-related Organ Failure Assessment*

VO₂ = Consommation en oxygène

I. Introduction

Le choc septique représente 75000 cas par an en France, 10 à 15 p.100 des admissions en réanimation dans les pays occidentaux et est la première cause d'insuffisance circulatoire aiguë en réanimation (1,2). On observe une croissance annuelle de son incidence d'environ 13 p.100, en lien avec le vieillissement de la population, l'augmentation de la prévalence de patients présentant des comorbidités et une immunodépression (1,2). La mortalité intra-hospitalière qui était estimée à 80 p.100 il y a une trentaine d'années (3), a fortement diminuée au cours des dernières années du fait de la diffusion de recommandations internationales sur la prise en charge au cours des premières heures du sepsis sévère et du choc septique (4). Cependant, elle reste actuellement élevée, aux alentours de 30 à 40 p.100 (1,2,5). De plus, la mortalité en réanimation double en présence d'un sepsis (6), et le risque de décès est augmenté d'un facteur 3,9 lorsque le motif d'admission en réanimation est un choc septique (7).

Le choc septique est défini par le récent troisième consensus international comme un sepsis (réponse dérégulée de l'organisme à une infection aiguë entraînant une défaillance d'organes) nécessitant un support vasopresseur pour maintenir une pression artérielle moyenne supérieure ou égale à 65 mmHg malgré un remplissage vasculaire adéquat, et à une lactatémie supérieure à 2 mmol/l (8). Cette nouvelle définition reconnaît l'importance de l'hypoperfusion tissulaire reflétée par l'hyperlactatémie. D'une manière générale, l'état de choc est défini par une défaillance circulatoire entraînant une dysoxie tissulaire et des signes d'hypoperfusion tissulaire clinique (9,10). Il est recommandé de confirmer les signes cliniques d'hypoperfusion tissulaire par la mesure d'un marqueur biologique (9).

Plusieurs de ces marqueurs biologiques reflétant une hypoperfusion tissulaire ont été proposés comme indices pronostiques à la phase initiale du choc septique, notamment la lactatémie, la saturation veineuse (centrale) mêlée en oxygène (S[c]vO₂), ou le gradient veino-artériel de la PCO₂ (P[v-a]CO₂) (3,11-12). De plus, la vitesse de décroissance de ces marqueurs d'hypoperfusion tissulaire sous l'effet du traitement à la phase initiale du choc

septique pourrait être associée à un meilleur pronostic (11,13-14). Néanmoins, la littérature est contrastée quant à la valeur pronostique de ces marqueurs biologiques et peu d'études les ont comparés entre eux.

Le but de l'étude présente était donc d'évaluer sur une large cohorte de patients admis en réanimation pour choc septique l'association entre les marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire (lactatémie, saturation veineuse centrale en oxygène [ScvO₂], gradient veino-artériel de CO₂ [P[v-a]CO₂]) mesurés à la phase initiale du choc septique et la mortalité en réanimation.

II. Patients et méthodes

II.1. Type d'étude

Cette étude était rétrospective, observationnelle et constituait une étude ancillaire regroupant trois cohortes prospectives, multicentriques, portant sur la description des profils hémodynamiques obtenus en échocardiographie chez des patients admis consécutivement en réanimation pour choc septique (HEMOSEPSIS, HEMOPRED et PRODIASYS), les deux premières étant publiées (15,16) et l'étude PRODIASYS étant actuellement soumise à publication. L'inclusion dans chacune des études correspondait au moment de l'évaluation hémodynamique par échocardiographie. Celle-ci pouvait faire appel à l'échocardiographie transoesophagienne chez les patients ventilés si l'échocardiographie transthoracique était insuffisante, selon les standards de soins des centres participants.

L'étude HEMOSEPSIS évaluait la concordance entre les propositions thérapeutiques issues de l'évaluation hémodynamique par la thermodilution transpulmonaire et l'échocardiographie transoesophagienne (ETO) lors de la prise en charge initiale en réanimation des patients à la phase aiguë du choc septique (15). Elle a inclus 153 patients admis pour choc septique dans cinq services de réanimation français entre Décembre 2010 et Décembre 2013. Du fait de la date de l'étude, la définition du choc septique utilisée était celle de la Surviving Sepsis Campaign et de la Conférence de Consensus de 2006 (17,18). L'étude avait obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Limoges (n°CPP10-008a/2010-A00616-33).

L'étude HEMOPRED comparait la précision diagnostique de trois indices hémodynamiques pour prédire la réponse au remplissage vasculaire en ETO chez les patients de réanimation ventilés avec une insuffisance circulatoire aiguë (16). Elle a étudié 540 patients admis pour insuffisance circulatoire aiguë dans six services de réanimation français entre Novembre 2012 et Novembre 2014. L'insuffisance circulatoire aiguë était définie par une hypotension artérielle (pression artérielle systolique [PAS] < 90 mmHg ou une pression artérielle moyenne [PAM] < 65 mmHg), ou un signe d'hypoperfusion tissulaire clinique ou

biologique (extrémités froides ou marbrures cutanées, oligurie < 0,5 mL/kg/h, pH < 7,35 et déficit en base > -5 mmol/L, lactatémie > 2 mmol/L ou ScvO₂ < 70%). Les patients en choc septique constituaient la proportion la plus importante de la cohorte. L'étude avait obtenu un avis favorable du Comité d'Ethique de Limoges (n°85-2012-09).

L'étude PRODIASYS avait pour objectif de déterminer l'impact potentiel de la dysfonction diastolique du ventricule gauche identifiées à la phase initiale du choc septique sur la survie à J28. Cette étude qui est actuellement soumise à publication a inclus 439 admis en réanimation avec un choc septique dans dix centres français entre Octobre 2016 et Octobre 2019. Les critères diagnostiques de choc septique étaient ceux de la nouvelle définition Sepsis-3 (8). L'étude avait obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de Limoges (n°CPP16-045/2016-A00100-51)

II.2. Objectifs de l'étude

II.2.1. Objectif principal

Etudier l'association entre les marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire (lactatémie, saturation veineuse centrale en oxygène [ScvO₂], gradient veino-artériel de CO₂ [P[v-a]CO₂]) mesurés à la phase initiale du choc septique et la mortalité en réanimation.

II.2.2. Objectifs secondaires

Etudier l'association entre la combinaison de la lactatémie et de la ScvO₂ d'une part et la mortalité en réanimation d'autre part.

Etudier l'association entre une hyperlactatémie > 4 mmol/L et une ScvO₂ < 70% ou > 80% et la mortalité en réanimation.

II.3. Population de l'étude

Les patients issus des cohortes de HEMOPRED, HEMOSEPSIS et PRODIASYS étaient inclus dans l'étude ancillaire présente car ils remplissaient l'ensemble des critères suivants :

1. Patient majeur hospitalisé en Réanimation
2. Présentant un choc septique défini par :
 - a. Une infection documentée ou suspectée
 - b. ET Une hypotension artérielle (PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg) malgré un remplissage vasculaire adéquat
 - c. ET/OU Des signes d'hypoperfusion tissulaire clinique ou biologique :
 - i. Extrémités froides ou marbrures cutanées
 - ii. Ou encéphalopathie
 - iii. Ou oligurie < 0,5 mL/kg/h sur au moins 1 heure
 - iv. Ou acidose (pH < 7,35 et Déficit en Base > - 5 mmol/L)
 - v. Ou lactatémie > 2 mmol/L
 - vi. Ou responsable d'une défaillance d'organe jugée par une augmentation du score SOFA total d'au moins deux points par rapport à l'état de base (par défaut, score à 0 en l'absence de dysfonction d'organe chronique préalable à l'infection).

Les critères d'exclusion étaient la grossesse, l'absence de couverture par la Sécurité Sociale et les patients sous tutelle ou curatelle.

II.4. Caractéristiques des patients recueillies

Pour chaque patient, la date d'admission en réanimation, les caractéristiques démographiques (âge, sexe, antécédents pertinents, surface corporelle et indice de masse corporelle), le score de gravité à l'admission en réanimation (Indice de Gravité Simplifié [IGS 2]), le score de défaillances d'organes *Simplified Organ Failure Assessment* (SOFA) dans les 24 h précédents l'inclusion, le site d'infection, les paramètres hémodynamiques usuels tels que pression artérielle systolique, la pression artérielle diastolique, la pression artérielle moyenne, la pression veineuse centrale (PVC), la variation respiratoire de la pression pulsée (ΔPP), la fréquence cardiaque, les paramètres ventilatoires (volume courant, pression expiratoire positive totale, fréquence respiratoire, pression de plateau, fraction inspirée en

oxygène, saturation pulsée en oxygène), les paramètres biologiques reflétant la perfusion tissulaire (pH, lactatémie artérielle, ScvO₂, PvCO₂ et PaCO₂ pour le calcul du P[v-a]CO₂), ainsi que le traitement instauré en terme de remplissage vasculaire (volume), de catécholamines administrées (nature et posologie) au moment de l'inclusion étaient colligés. La mortalité qui était rapportée dans les trois études précitées était la mortalité de toute cause en réanimation. Elle a donc été utilisée comme critère de jugement.

II.5. Analyse statistique

L'inclusion dans les études correspondait au moment de l'évaluation hémodynamique par échocardiographie, quelle qu'en soit la modalité. Un diagramme de flux a été réalisé pour décrire la cohorte. Les caractéristiques des patients ont été décrites à l'aide d'effectifs et de pourcentages pour les données qualitatives et avec la moyenne et l'écart-type ainsi que les quartiles pour les données quantitatives. S'agissant d'une étude observationnelle, aucune imputation des données manquantes n'a été mise en œuvre. Pour chaque critère analysé, toutes les données disponibles ont été utilisées. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

Un modèle de régression logistique univarié a été utilisé afin d'étudier l'association entre chacun des marqueurs biologiques d'intérêt (lactatémie, ScvO₂, P[v-a]CO₂) isolément et la mortalité en réanimation. L'odds ratio (OR) ainsi que son intervalle de confiance ont été estimés. Pour chaque marqueur, un ajustement sur l'IGSII a été réalisé afin de tenir compte de la sévérité de l'état du patient à son admission en réanimation. En outre, pour étudier le caractère discriminant de chacun de ces marqueurs, l'aire sous la courbe (AUC) ROC a été calculée et la courbe représentée graphiquement.

L'association entre la combinaison des marqueurs biologiques « lactatémie + ScvO₂ » et la mortalité en réanimation a été étudiée à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les variables d'ajustement ont tout d'abord été ajoutées une à une dans le modèle de régression logistique étudiant l'association entre la combinaison « lactatémie + ScvO₂ » et la mortalité en réanimation. Pour les variables dont la valeur de p était inférieure à 0,20, un modèle multivarié

a été construit. L'association entre les marqueurs biologiques considérés non plus comme une variable continue mais comme une variable binaire selon des seuils déjà proposés dans la littérature et la mortalité en réanimation a été étudiée à l'aide d'un modèle de régression logistique. Un ajustement sur l'IGSII a également été réalisé.

Les analyses ont été réalisées avec les logiciels SAS version 9.4 et R version 4.0.3.

III. RESULTATS

Les trois cohortes initiales regroupaient un total de 1132 patients (540 patients issus de HEMOPRED, 153 patients issus de HEMOSEPSIS et 439 patients issus de PRODIASYS) qui ont été étudiés sur une période cumulée de neuf ans, entre Décembre 2010 et Octobre 2019. Parmi les 540 patients issus de la cohorte HEMOPRED, 245 patients (45%) n'étaient pas éligibles car ils présentaient une insuffisance circulatoire aiguë non liée à un état de choc septique, mais d'autres origines. Parmi les 887 patients éligibles pour l'étude présente, 9 patients issus de la cohorte HEMOPRED, 15 patients issus de la cohorte HEMOSEPSIS, et 6 patients issus de la cohorte PRODIASYS n'avaient aucun marqueur biologique d'hypoperfusion tissulaire disponible. Finalement, 857 patients ont donc pu être étudiés, incluant 286 patients (33%) issus de l'étude HEMOPRED, 138 patients (16%) issus de l'étude HEMOSEPSIS, et 433 patients (51%) issus de l'étude PRODIASYS (Figure 1). Parmi eux, 535 patients étaient des hommes (62%), l'âge moyen était de 64 ± 14 ans, l'IGS II moyen et le score SOFA moyen à l'admission étaient de 58 ± 19 et 10 ± 4 , respectivement. Sept-cent trente-quatre patients (86%) étaient sous ventilation mécanique invasive. La mortalité de toute cause en réanimation atteignait 29,2 p.100 (Tableau 1).

Alors que tous les patients présentaient au moins un signe d'hypoperfusion tissulaire à l'inclusion, 88 d'entre eux (10,3%) ne présentaient pas d'hypotension artérielle. Le principal critère d'hypoperfusion tissulaire rapporté était une défaillance aiguë d'organes reflétée par l'augmentation du score SOFA d'au moins deux points par rapport à l'état de base ($n=847$; 99,2% des patients de l'étude). Les antécédents médicaux les plus fréquents étaient l'hypertension artérielle ($n=225$; 26%) et l'obésité ($n=214$; 25%). Cent vingt-six patients (14,7%) étaient immunodéprimés. Les principaux sites d'infection à l'origine du choc septique étaient pulmonaires ($n=362$; 43,1%), digestif ($n=237$; 28,2%) et urinaire ($n=95$; 11,3%) (Tableau 1). Au moment de l'évaluation hémodynamique, 791 patients (92,3%) étaient sous Noradrénaline avec une dose moyenne de $0,9 \pm 1,2$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, et 826 patients (96,4%) avaient reçu en réanimation un remplissage vasculaire d'un volume moyen de $3,0 \pm 2,5$ L. La

lactatémie moyenne à l'inclusion était de $4,0 \pm 3,2$ mmol/L, la ScvO₂ moyenne de $75,7 \pm 12$ % et la valeur moyenne de P(v-a)CO₂ était de $5,3 \pm 3,4$ mmHg (Tableau 2).

Les patients décédés étaient significativement plus âgés (62 ± 14 contre 67 ± 13 ans : $p < 0,001$) et avaient un score de gravité à l'admission et de défaillances d'organes dans les vingt-quatre heures précédant l'admission en réanimation significativement plus élevés que les survivants (IGS II : 55 ± 17 contre 68 ± 19 : $p < 0,001$ et 9 ± 3 contre 11 ± 3 : $p < 0,001$, respectivement). Hormis l'immunodépression qui était plus fréquente dans la population des patients décédés ($21,2\%$ contre 12% : $p = 0,001$), les principaux antécédents rapportés et les sources d'infection à l'origine du choc septique avaient une distribution comparable entre les deux groupes (Tableau 1). Si le même nombre de patients était hypotendus à l'inclusion dans les deux groupes ($89,3\%$ contre $90,8\%$, $p = 0,499$), les patients décédés étaient en moyenne plus tachycardes et avaient une pression artérielle plus basse au moment de l'évaluation hémodynamique que les patients ayant survécu (FC : 110 ± 24 bpm contre 105 ± 23 : $p = 0,005$; PAS : 107 ± 21 mmHg contre 111 ± 21 : $p = 0,017$ et PAM : 73 ± 14 mmHg contre 76 ± 14 : $p = 0,001$, respectivement). Le volume moyen de remplissage vasculaire était comparable entre les patients survivants et décédés ($3,0 \pm 2,4$ contre $2,9 \pm 2,4$ L : $p = 0,488$). Tandis que la même proportion de patients survivants et décédés était sous Noradrénaline au moment de l'évaluation hémodynamique ($92,8\%$ contre $91,2\%$: $p = 0,632$), la posologie moyenne était significativement plus élevée dans ce dernier groupe ($0,8 \pm 0,9$ µg/kg/min contre $1,2 \pm 1,7$ µg/kg/min : $p < 0,001$). Cette différence n'était pas retrouvée pour l'Adrénaline et la Dobutamine (Tableau 2). Bien qu'une grande proportion des patients était sous ventilation mécanique invasive, celle-ci était significativement supérieure chez les patients décédés en réanimation (92% contre 83% : $p = 0,035$). Hormis la FiO₂ qui était plus élevée parmi les patients ventilés décédés que chez les patients ventilés survivants (67 ± 25 % contre 59 ± 25 : $p < 0,001$), il n'existait pas de différences significatives concernant les paramètres ventilatoires (Tableau 2).

Concernant les trois indices d'hypoperfusion tissulaire étudiés, la seule différence significative concernait la lactatémie moyenne qui était plus élevée parmi les patients décédés

en réanimation ($5,50 \pm 4,2$ mmol/L contre $3,40 \pm 2,4$ mmol/L : $p < 0,001$). Alors que la proportion de patients ayant une ScvO₂ basse était significativement supérieure chez les patients décédés en réanimation (28,7% contre 25,6% : $p = 0,049$), les valeurs moyennes de ScvO₂ n'étaient pas significativement différentes entre les patients décédés en réanimation et les survivants ($74,9 \pm 12,1$ % contre 76 ± 12 : $p = 0,325$). La proportion de patients ayant une P(v-a)CO₂ élevée avait tendance à être plus importante chez les patients décédés sans atteindre la significativité (87% contre 81,5% : $p = 0,419$), et la valeur moyenne de P(v-a)CO₂ était similaire entre les patients décédés en réanimation et les survivants (Tableau 2). L'hyperlactatémie initiale était le seul des trois indices étudiés à être associé à une surmortalité (OR pour l'augmentation d'une mmol/L : 1,237 [IC 95% : 1,173 - 1,305] ; $p < 0,0001$), et cette association persistait après ajustement sur l'IGS II (OR : 1,180 [IC 95% : 1,119 - 1,246] ; $p < 0,0001$). Il n'a pas été retrouvé d'association entre la ScvO₂ ou le P(v-a)CO₂ initial et la mortalité en réanimation, avant (OR : 0,992 [IC : 95% 0,977 - 1,002] ; $p = 0,32$ et OR : 0,984 [IC : 95% 0,876 - 1,105] ; $p = 0,78$; respectivement) et après ajustement sur l'IGS II (OR : 0,995 [IC : 95% 0,980 - 1,012] ; $p = 0,58$ et OR : 0,995 [IC : 95% 0,881 - 1,124] ; $p = 0,93$; respectivement) (Tableau 3). La lactatémie était le meilleur facteur prédictif de mortalité en réanimation avec une aire sous la courbe ROC de 0,729 après ajustement sur l'IGS II, contre 0,698 pour la ScvO₂ et 0,658 pour le P(v-a)CO₂ (Figure 2 et Figure 3). Le seuil de lactatémie pour prédire la mortalité en réanimation était de 4,9 mmol/L, avec une sensibilité de 44 p.100 (IC 95% : 41 – 47 %) et une spécificité de 83 p.100 (IC 95% : 80 – 85 %). Le seuil de 4 mmol/L de lactatémie exposait à un risque relatif de mortalité de 3,1 (IC 95% : 2,3 – 4,2 ; $p < 0,0001$; aire sous la courbe ROC : 0,632), et de 2,4 lorsqu'ajusté à l'IGS2 (IC 95% : 1,7 – 3,3 ; $p < 0,0001$; aire sous la courbe ROC : 0,721) (Tableau 4). Une valeur seuil de ScvO₂ inférieure à 70% ou supérieure à 80% n'était pas associée à la mortalité en réanimation, avant ajustement (OR : 0,97 [IC 95% : 0,65 – 1,45] ; $p = 0,89$; aire sous la courbe ROC : 0,503) et après ajustement sur l'IGS2 (OR : 0,88 [IC 95% : 0,57 – 1,34] ; $p = 0,54$; aire sous la courbe ROC : 0,700) (Tableau 5).

En analyse univariée avant et après ajustement sur l'IGS2 et le score SOFA, la combinaison de la lactatémie et de la ScvO2 était un facteur prédictif de mortalité en réanimation (aire sous la courbe ROC : 0,640 sans ajustement ; 0,722 après ajustement sur l'IGS II ; 0,701 après ajustement sur le score SOFA), l'association n'étant significative que pour la lactatémie (Tableau 6). En analyse multivariée, la combinaison de la lactatémie et de la ScvO2 avait une aire sous la courbe ROC à 0,762, avec une association significative là aussi uniquement pour la lactatémie (Tableau 6).

IV. DISCUSSION

Cette étude rétrospective constitue une large cohorte de patients évaluée à la phase initiale du choc septique et comparait la valeur pronostique de trois marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire chez les patients admis en réanimation pour choc septique. Le résultat principal est que la lactatémie est le paramètre d'hypoperfusion tissulaire qui était le plus significativement associé à la mortalité en réanimation, et ce même après ajustement sur l'IGS2 en analyse univariée et en analyse multivariée. En revanche, la ScvO₂ et le P(v-a)CO₂ n'avaient pas de lien statistiquement significatif avec la mortalité en réanimation.

IV.1. Validité externe

Les critères d'inclusion de l'étude présente dépendaient directement de ceux des trois études princeps (15,16). Ceci peut expliquer que 7,7 p.100 des patients n'avaient pas de support vasopresseur à l'inclusion, car l'étude HEMOPRED incluait des patients présentant une insuffisance circulatoire aiguë telle que définie selon le consensus Européen de 2007 (9). L'étude PRODIASYS utilisait la définition Sepsis-3 du choc septique mais excluait les patients sous Dobutamine ou Adrénaline. Néanmoins, tous les patients inclus présentaient au moins un signe d'hypoperfusion tissulaire, le plus fréquemment rapporté étant l'augmentation du score SOFA d'au moins deux points. La mortalité en réanimation était de 29,2 p.100, ce qui correspond au taux de mortalité actuellement rapporté dans les essais thérapeutiques conduits chez les patients en choc septique (31,32). De plus, la mortalité moyenne à un mois chez les patients des études HEMOSEPSIS et PRODIASYS était de 32 p.100, donc comparable à celle publiée dans les études et revues systématiques récentes qui varie entre 34,7 et 36,7 p.100 (21-23).

L'âge moyen (64 ± 14 ans) et la proportion majoritaire d'hommes (62 %) dans notre cohorte sont comparables aux données des études EPISEPSIS et EPISS (5,23). Les scores IGS2 et SOFA moyens étaient aussi comparables à ceux rapportés dans la littérature se rapportant au choc septique, tout comme les différentes comorbidités observées (5,23-24).

Quatre-vingt-six pourcents des patients étaient ventilés, ce qui représente une proportion importante. Néanmoins, sur les 1488 patients analysés dans l'étude EPISS (5), 1248 (84 %) étaient également sous ventilation mécanique invasive.

Les principales causes d'infection à l'origine du choc septique identifiées dans l'étude présente étaient par ordre de fréquence décroissant : pulmonaire (43 %), digestive (28 %) et urinaires (11 %). Ces résultats correspondent aux données des études épidémiologiques EPISEPSIS et EPISS menées respectivement chez 546 et 1488 patients hospitalisés dans des services de réanimation français pour choc septique (49 et 53,6 % de choc septique d'origine pulmonaire, 23,7 et 19,2 % d'origine digestive, 5,2 et 14,1 % d'origine urinaire, respectivement) (5,23).

Ainsi, la cohorte présente apparaît représentative des patients septiques les plus sévères qui sont admis en réanimation pour choc septique, et a donc à ce titre semble avoir une validité externe pertinente.

IV.2. Caractéristiques cliniques selon le devenir

Comme attendu, les patients de notre cohorte qui sont décédés en réanimation étaient en moyenne plus âgés, étaient plus souvent immunodéprimés (hémopathies malignes, néoplasies solides, infection VIH, corticothérapie au long cours), et étaient plus sévères à l'admission en réanimation comme en témoignent les scores IGS2 et SOFA plus élevés, ainsi qu'une posologie moyenne de vasopresseurs plus importante et une proportion supérieure de patients sous ventilation mécanique invasive.

IV.3. Marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire

A l'inclusion, 66 p.100 des patients étudiés présentaient une lactatémie supérieure à 2 mmol/L, une proportion sans différence significative selon le devenir à la sortie de réanimation. Le fait qu'un tiers des patients avaient une lactatémie normale est lié au fait que l'hyperlactatémie ne faisait pas partie de la définition du choc septique avant la conférence Sepsis-3 (8) pour ce qui concernait l'étude HEMOSEPSIS, et que l'étude HEMOPRED évaluait

des patients ayant une insuffisance circulatoire aiguë de toute cause (16), répondant à une définition plus large (9).

La lactatémie moyenne chez les patients décédés était significativement supérieure (en moyenne d'environ 2 mmol/L) à celle des patients survivants. Surtout, la lactatémie était significativement associée à la mortalité en réanimation, que ce soit en analyse univariée ajustée sur l'IGS2 ou le SOFA, ou en analyse multivariée. La courbe ROC permettait d'identifier un seuil de 4,9 mmol/L comme ayant le meilleur compromis entre sensibilité à 44 p.100 et spécificité à 83 p.100. La lactatémie est le marqueur d'hypoperfusion tissulaire le plus étudié dans la littérature. Elle entre dans la définition actuelle du choc septique (8), et son monitoring est recommandé par la *Surviving Sepsis Campaign* (4). De nombreux auteurs ont établi une association entre l'hyperlactatémie initiale et la mortalité au cours du choc septique. Dès 1991, Bakker et al. (25) avaient observé une lactatémie initiale significativement supérieure chez les patients décédés par rapport aux patients survivants d'un choc septique. Plus récemment, une étude portant sur 28150 patients inclus dans la base de données de la *Surviving Sepsis Campaign* montrait une augmentation significative de la mortalité en cas de lactatémie supérieure à 4 mmol/L, mais pas pour une lactatémie entre 2 et 4 mmol/L (3). De plus, après ajustement au score de gravité, l'augmentation significative de la mortalité ne subsistait qu'en cas de lactatémie supérieure à 4 mmol/L associée à une hypotension artérielle (3). Les études les plus récentes soulignent l'intérêt du monitoring de la décroissance de la lactatémie pour évaluer l'efficacité de la prise en charge initiale du choc septique. Deux méta-analyses portant sur quatre études et 547 patients pour la première, et cinq études et 689 patients pour la seconde, ont montré une réduction de la mortalité par une prise en charge ciblant la clairance du lactate en comparaison à une prise en charge standard ou ciblant la normalisation de la ScvO₂ (13,14). Le niveau de preuve a cependant été jugé modéré par la *Surviving Sepsis Campaign* de 2016 (4).

Seuls 17,4 p.100 des patients de notre étude avaient à l'inclusion une ScvO₂ inférieure à 70 p.100. Si la proportion de patients ayant une ScvO₂ basse était significativement supérieure en cas de décès en réanimation, la valeur moyenne n'était pas statistiquement

différente entre les patients décédés et survivants en réanimation. A la différence de la lactatémie, la ScvO₂ n'avait pas de lien statistiquement significatif avec la mortalité en réanimation et l'aire sous la courbe ROC était très proche de 0,5. Sur 363 patients admis en réanimation pour choc septique, Boulain et al. (26) ont observé une prévalence de la ScvO₂ initiale basse de 27 p.100. Celle-ci était par ailleurs un facteur de risque indépendant de mortalité à 28 jours (OR : 3,6 [IC 95 % : 1,76 – 7,36] ; $p = 0,0004$). Dans une étude rétrospective portant sur 1818 patients, Protti et al. (27) ont montré qu'une valeur basse de ScvO₂ initiale ne se normalisant pas 6 heures après le début de la prise en charge du choc septique était associée à une surmortalité (OR : 1.84 ; IC 95 % : 1,19 – 2,85 ; $p = 0.007$). En 2001, Rivers et al. (28) ont comparé l'efficacité d'une prise en charge précoce dès l'admission aux Urgences des patients septiques fondée sur des objectifs thérapeutiques (*Early-goal directed therapy – EGDT*) qui incluaient la normalisation de la ScvO₂, à une prise en charge conventionnelle. Les auteurs ont montré une diminution significative de la mortalité intra-hospitalière proche de 15 p.100 dans le bras EGDT, confirmée à 28 et 60 jours. Ces résultats ont largement diffusé dans le monde à travers les recommandations successives de la *Surviving Sepsis Campaign* et ont fortement influencé la prise en charge du choc septique au cours des vingt dernières années. Récemment, trois essais cliniques randomisés contrôlés de grande ampleur n'ont pas confirmé les résultats obtenus par Rivers et al. (28), puisqu'ils ne trouvaient aucune différence significative en termes de mortalité entre le bras EGDT et le bras contrôle de soins courants (29-31). Ces résultats apparemment contradictoires pourraient être expliqués par l'influence probable des recommandations de la *Surviving Sepsis Campaign* sur les soins standards au cours des dernières années, réduisant ainsi la différence de prise en charge dans les deux bras de randomisation. Une méta-analyse incluant huit essais randomisés contrôlés dont les quatre précédemment cités ne montrait pas de différence significative en terme de mortalité en faveur de l'EGDT, avec cependant une hétérogénéité importante des études (32). De plus, l'altération de l'extraction tissulaire en oxygène associée au sepsis peut concourir au maintien d'une ScvO₂ normale ou augmentée malgré l'existence d'une dysoxie cellulaire. Ainsi, dans

une étude rétrospective incluant 152 patients en choc septique, une ScvO₂ supérieure à 80% était même significativement associée à une surmortalité (33).

Dans l'étude présente, seuls 13,4 p.100 des patients avaient un P(v-a)CO₂ supérieur à 6 mmHg. Il n'y avait pas de différence significative concernant la proportion de patients ayant un P(v-a)CO₂ qualifiant à l'inclusion, ni concernant la valeur moyenne de ce marqueur entre les patients décédés et survivants en réanimation. L'évaluation de la valeur pronostique du P(v-a)CO₂ dans le choc septique est récente, avec une valeur seuil supposée à 6 mmHg chez la plupart des auteurs. Ainsi, dans une étude observationnelle portant sur 360 patients en choc septique, Muller et al. (34) ont observé qu'un P(v-a)CO₂ supérieur à 6 mmHg était associé à une mortalité à 28 jours augmentée chez les patients dont la fonction cardiaque était altérée (hazard ratio : 3,18 ; $p = 0,0049$). Sur 172 patients en choc septique, Du et al. (12) ont montré que lorsque la ScvO₂ étaient supérieure à 70 p.100, un P(v-a)CO₂ inférieur à 6 mmHg était associé à une mortalité plus basse (16,1 % contre 56,1 % : $p < 0,001$), ainsi qu'à une meilleure clairance du lactate (0,21 contre 0,01 : $p = 0,016$). Plus récemment, Ronflé et al. (35) ont montré que le P(v-a)CO₂ était un facteur de risque prédictif d'augmentation du score SOFA d'au moins un point (OR : 1,49 [IC 95%, 1,05 - 2,15] ; $p = 0,013$) et était associé à une augmentation de la mortalité en réanimation (57 % contre 33 % : $p = 0,012$) avec une valeur seuil à 5,8 mmHg dans les deux cas. Il n'était cependant pas associé à la mortalité à 28 jours (35). Le niveau de preuve de la valeur pronostique de ce marqueur biologique dans le choc septique est actuellement faible. Nos premiers semblent corroborer l'absence de différence significative du P(v-a)CO₂ entre patients survivants et décédés en réanimation.

IV.4. Limites de l'étude

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif avec le potentiel biais de sélection qui en découle, puisque les trois études originelles avaient des critères d'inclusions légèrement différents. De plus, sur la période de 9 ans couvrant ces trois études successives, l'évolution de la prise en charge du choc septique a pu avoir un impact bénéfique sur la mortalité. Ainsi, la mortalité en réanimation des études HEMOSEPSIS et HEMOPRED

étaient respectivement de 33 et 36 p.100 (15,16), alors qu'elle chutait à 23 p.100 pour l'étude PRODIASYS. Pour autant, les caractéristiques démographiques, la répartition des sites d'infections, et les scores de gravité des patients de notre étude sont comparables à ceux rapportés dans la littérature, ce qui en garantit la validité externe.

A la différence de la lactatémie qui était disponible chez 99,2 p.100 des patients étudiés, seuls 63,4 p.100 des patients avaient une ScvO₂ mesurée à l'inclusion, et seulement 12,5 p.100 des patients avaient un P(v-a)CO₂ recueilli. L'analyse en sous-groupe pour ces deux marqueurs biologiques a réduit notablement la puissance de notre étude. De plus seule l'association de la lactatémie et de la ScvO₂ a été étudiée et n'apportait d'ailleurs pas une valeur pronostique supplémentaire à la lactatémie seule.

Dans notre étude, la ScvO₂ moyenne au moment de l'évaluation hémodynamique était de $75,7 \pm 12$ p.100, proche de celles des essais ProCESS (29), ARISE (30) et ProMISe (31), également négatifs. En comparaison, dans l'étude de Rivers et al. (28), la ScvO₂ moyenne à l'inclusion était particulièrement basse puisqu'inférieure à 50 p.100. Ce résultat pouvait être expliqué par la prise en charge très précoce des patients septiques dès leur admission aux Urgences, à la différence des autres études réalisées en réanimation après un traitement symptomatique du choc déjà entamé (remplissage vasculaire, vasopresseurs), et en diminuait la validité externe. De même, le fait que la valeur de P(v-a)CO₂ était normale chez la plupart de nos patients qui avaient déjà bénéficié du traitement de leur choc septique au moment de l'évaluation hémodynamique a pu diminuer la puissance de notre étude. En effet, les patients à l'inclusion de avaient déjà bénéficié en moyenne de $3 \pm 2,5$ litres de remplissage vasculaire et quatre-vingt-douze d'entre eux étaient sous support inotrope. Or il a été montré que l'amélioration de l'index cardiaque par un traitement inotrope (36), ou par le remplissage vasculaire en cas de précharge dépendance (37), diminuaient voire normalisaient les marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire, comme le P(v-a)CO₂. L'inclusion et le recueil de nos données après une phase de réanimation initiale a donc pu compromettre en partie l'interprétation de nos résultats concernant notamment la ScvO₂ et le P(v-a)CO₂.

Seule la mortalité en réanimation de toute cause était disponible pour l'ensemble de la cohorte, alors que la mortalité à un mois et la mortalité hospitalière n'étaient rapportée que chez 648 patients (75 %) et 576 patients (67 %), respectivement.

Enfin, la vitesse d'évolution des différents indices d'hypoperfusion tissulaire n'est pas disponible chez tous les patients bien que sa valeur pronostique potentielle ait été rapportée dans la littérature (11,13-14).

Conclusion

Dans cette large cohorte de patients évalués à la phase initiale du choc septique, la lactatémie était significativement associée à la mortalité en réanimation en analyse univariée après ajustement avec l'IGS2 et le SOFA, ainsi qu'en analyse multivariée. Inversement, la ScvO2 et le P(v-a)CO2 n'étaient pas significativement associés à la mortalité en réanimation.

Références

1. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013 May;41(5):1167-74.
2. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012 Mar;40(3):754-61.
3. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, Reinhart K, Selvakumar N, Levy MM. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med*. 2015 Mar;43(3):567-73.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017 Mar;45(3):486-552.
5. Quenot JP, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou JC, Castelain V, Barraud D, Cousson J, Louis G, Perez P, Kuteifan K, Noirot A, Badie J, Mezher C, Lessire H, Pavon A. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. *Crit Care*. 2013 Apr 25;17(2):R65.
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2;302(21):2323-9.
7. 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 Jul 15;168(2):165-72.
8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801-10.
9. Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, Chastre J, Hudson LD, Manthous C, Meduri GU, Moreno RP, Putensen C, Stewart T, Torres A. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med*. 2007 Apr;33(4):575-90.
10. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and

hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014 Dec;40(12):1795-815.

11. Lu Y, Zhang H, Teng F, Xia WJ, Sun GX, Wen AQ. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med.* 2018 May;33(5):296-309.
12. Du W, Liu DW, Wang XT, Long Y, Chai WZ, Zhou X, Rui X. Combining central venous-to-arterial partial pressure of carbon dioxide difference and central venous oxygen saturation to guide resuscitation in septic shock. *J Crit Care.* 2013 Dec;28(6):1110.e1-5.
13. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2015 Oct;41(10):1862-3.
14. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, Badgett RG. Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review. *J Crit Care.* 2016 Dec;36:43-48.
15. Vignon P, Bégot E, Mari A, Silva S, Chimot L, Delour P, Vargas F, Filloux B, Vandroux D, Jabot J, François B, Pichon N, Clavel M, Levy B, Slama M, Riu-Poulenc B. Hemodynamic Assessment of Patients With Septic Shock Using Transpulmonary Thermodilution and Critical Care Echocardiography: A Comparative Study. *Chest.* 2018 Jan;153(1):55-64.
16. Vignon P, Repessé X, Bégot E, Léger J, Jacob C, Bouferrache K, Slama M, Prat G, Vieillard-Baron A. Comparison of Echocardiographic Indices Used to Predict Fluid Responsiveness in Ventilated Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Apr 15;195(8):1022-1032.
17. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : 296-327.
18. International consensus conference. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med* 2007 ; 33 : 575-90.
19. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, Exline MC, Forni LG, Holder AL, Kaufman DA, Khan A, Levy MM, Martin GS, Sahatjian JA, Seeley E, Self WH, Weingarten JA, Williams M, Hansell DM. Fluid Response Evaluation in Sepsis Hypotension and Shock: A Randomized Clinical Trial. *Chest.* 2020 Oct;158(4):1431-1445.
20. Laterre PF, Berry SM, Blemings A, Carlsen JE, François B, Graves T, Jacobsen K, Lewis RJ, Opal SM, Perner A, Pickkers P, Russell JA, Windeløv NA, Yealy DM, Asfar P, Bestle MH, Muller G, Bruel C, Brulé N, Decruyenaere J, Dive AM, Dugernier T, Krell K, Lefrant JY, Megarbane B, Mercier E, Mira JP, Quenot JP, Rasmussen BS, Thorsen-Meyer HC, Vander Laenen M, Vang ML, Vignon P, Vinatier I, Wichmann S, Wittebole X, Kjølbye AL, Angus DC; SEPSIS-ACT Investigators. Effect of Selepressin vs Placebo on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Septic Shock: The SEPSIS-ACT Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Oct 15;322(15):1476-1485.
21. Vincent JL, Jones G, David S, Olariu E, Cadwell KK. Frequency and mortality of septic shock in Europe and North America: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019 May 31;23(1):196.

22. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019- results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 May 19;24(1):239.
23. The EPISEPSIS Study Group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* **30**, 580–588 (2004).
24. Suarez De La Rica A, Gilsanz F, Maseda E. Epidemiologic trends of sepsis in western countries. *Ann Transl Med*. 2016 Sep;4(17):325.
25. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 1991 Apr;99(4):956-62.
26. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, Follin A, Frat JP, Bellec F, Quenot JP, Mathonnet A, Dequin PF; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Group. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care*. 2014 Nov 6;18(6):609.
27. Protti A, Masson S, Latini R, Fumagalli R, Romero M, Pessina C, Pasetti G, Tognoni G, Pesenti A, Gattinoni L, Caironi P. Persistence of Central Venous Oxygen Desaturation During Early Sepsis Is Associated With Higher Mortality: A Retrospective Analysis of the ALBIOS Trial. *Chest*. 2018 Dec;154(6):1291-1300.
28. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.
29. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, Terndrup T, Wang HE, Hou PC, LoVecchio F, Filbin MR, Shapiro NI, Angus DC. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1683-93.
30. ARISE Investigators, ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *The New England Journal of Medicine*. 2014 Oct;371(16):1496-1506.
31. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1301-11.
32. Lu Y, Zhang H, Teng F, Xia WJ, Sun GX, Wen AQ. Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Intensive Care Med*. 2018 May;33(5):296-309.
33. Textoris J, Fouché L, Wiramus S, Antonini F, Tho S, Martin C, Leone M. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality. *Crit Care*. 2011 Jul 26;15(4):R176.
34. Muller G, Mercier E, Vignon P, Henry-Lagarrigue M, Kamel T, Desachy A, Botoc V, Plantefève G, Frat JP, Bellec F, Quenot JP, Dequin PF, Boulain T; Clinical Research in Intensive Care and Sepsis (CRICS) Group. Prognostic significance of central venous-to-

arterial carbon dioxide difference during the first 24 hours of septic shock in patients with and without impaired cardiac function. *Br J Anaesth.* 2017 Aug 1;119(2):239-248.

35. Ronflé R, Lefebvre L, Duclos G, Rambaud R, Baumstarck K, Boucekine M, Daviet F, Baldesi O, Papazian L, Leone M. Venous-to-Arterial Carbon Dioxide Partial Pressure Difference: Predictor of Septic Patient Prognosis Depending on Central Venous Oxygen Saturation. *Shock.* 2020 Jun;53(6):710-716.
36. Mallat J, Benzidi Y, Salleron J, Lemyze M, Gasan G, Vangrunderbeeck N, Pepy F, Tronchon L, Vallet B, Thevenin D. Time course of central venous-to-arterial carbon dioxide tension difference in septic shock patients receiving incremental doses of dobutamine. *Intensive Care Med.* 2014 Mar;40(3):404-11.
37. Pierrakos C, De Bels D, Nguyen T, Velissaris D, Attou R, Devriendt J, Honore PM, Taccone FS, De Backer D. Changes in central venous-to-arterial carbon dioxide tension induced by fluid bolus in critically ill patients. *PLoS One.* 2021 Sep 10;16(9):e0257314.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'admission

	Données disponibles	Population totale n = 857	Survivants n = 607	Non-survivants n = 250	p
Age (années)	857 (100%)	63,6 ± 13,5	62,4 ± 13,6	66,6 ± 12,7	< 0,001
Sexe (masculin)	857 (100%)	535 (62,4%)	363 (59,8%)	172 (68,8%)	0,11
Hypotension artérielle	857 (100%)	769 (89,7 %)	542 (89,3 %)	227 (90,8%)	0,499
Hypoperfusion tissulaire	854 (99,6%)	847 (99,2%)	599 (99%)	248 (99,6 %)	0,383
Marbrures	423 (49,6%)	264 (62,4%)	158 (58,1%)	106 (70,2%)	0,03
Encéphalopathie	138 (68,8%)	95 (68,8%)	57 (62 %)	38 (82,6%)	0,014
Oligurie	422 (71,1%)	300 (71,1 %)	178 (65,7%)	122 (80,8%)	<0,001
Acidose	854 (99,6%)	584 (68,4%)	391 (64,6%)	193 (77,5%)	<0,001
Lactates > 2 mmol/L	851 (99,3%)	565 (66,4%)	393 (65,3%)	172 (69,1 %)	0,260
ScvO2 < 70%	563 (65,7%)	149 (26,5%)	102 (25,6%)	47 (28,7%)	0,049
P(v-a)CO2 > 6 mmHg	138 (16,1%)	115 (83,3%)	75 (81,5%)	40 (87%)	0,419
SOFA ≥ 2	854 (99,6%)	847 (99,2%)	599 (99%)	248 (99,6%)	0,383
<i>Antécédents</i>					
Obésité	851 (99,3%)	214 (25,1%)	156 (25,8%)	58 (23,5%)	0,570
Cirrhose / Hépatopathie sévère	-	72 (8,4%)	46 (7,6%)	26 (10,4%)	0,152
Hypertension artérielle	-	225 (26,3%)	169 (27,8%)	56 (22,4%)	0,142
Diabète	-	143 (16,7%)	110 (18,1%)	33 (13,2%)	0,074
Insuffisance cardiaque chronique	855 (99,8%)	73 (8,5%)	50 (8,3%)	23 (9,2%)	0,649
Insuffisance respiratoire chronique	855 (99,8%)	119 (13,9%)	83 (13,7%)	36 (14,4%)	0,79
Insuffisance rénale chronique	-	63 (7,4%)	45 (7,4%)	18 (7,2%)	0,935
Immunodépression	-	126 (14,7%)	73 (12%)	53 (21,2%)	0,001

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-types, ou en nombres (et pourcentages).

Abréviations : ScvO2, saturation veineuse centrale en oxygène ; P(v-a)CO2, gradient veino-artériel en CO2 ; SOFA, *Sepsis-related organ failure assessment*.

Tableau 1 (suite) : Caractéristiques des patients à l'admission

	Données disponibles	Population totale (n = 857)	Survivants (n = 607)	Non-survivants (n = 250)	p
<i>Caractéristiques patients</i>					
IMC (kg/m ²)	851 (99,2%)	27 ± 6,5	27,2 ± 6,8	26,7 ± 5,5	0,279
IGS II	855 (99,7%)	58,3 ± 18,7	54,5 ± 17,3	67,5 ± 19,0	<0,001
SOFA	854 (99,6%)	9,7 ± 3,5	9,2 ± 3,4	10,9 ± 3,4	<0,001
<i>Site d'infection</i>					
Poumons		362 (43,1%)	248 (41,5%)	114 (46,9%)	0,125
Digestif		237 (28,2%)	174 (29,1%)	63 (25,9%)	0,270
Urinaire		95 (11,3%)	74 (12,4%)	21 (8,6%)	0,105
Cutané et ostéoarticulaire		67 (8%)	49 (8,2%)	18 (7,4%)	0,499
Bactériémie		32 (3,8%)	25 (4,2%)	7 (2,9%)	0,351
Système nerveux central		4 (0,5%)	3 (0,5%)	1 (0,4%)	0,852
Autres		44 (5,1%)	24 (4,0%)	19 (7,8%)	0,015

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart-types, ou en nombres (et pourcentages).

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle ; IGS II, indice de gravité simplifié ; SOFA, *Sepsis-related organ failure assessment*.

Tableau 2 : Paramètres hémodynamiques, respiratoires, biologiques et traitements en cours au moment de l'évaluation hémodynamique par échocardiographie des patients à la phase initiale du choc septique

	Données disponibles	Population totale (n=857)	Survivants (n = 607)	Non-survivants (n=250)	p
<i>Paramètres Hémodynamiques</i>					
FC (bpm)	853 (99,5%)	106 ± 24	105 ± 23	110 ± 24	0,005
PAS (mmHg)	854 (99,6%)	110 ± 21	111 ± 21	107 ± 21	0,017
PAD (mmHg)	854 (99,6%)	59 ± 12	60 ± 12	58 ± 13	0,011
PAM (mmHg)	856 (99,9%)	75 ± 14	76 ± 14	73 ± 14	0,001
ΔPP (%)	489 (57,1%)	11 ± 7	10 ± 7	12 ± 8	0,080
PVC (mmHg)	534 (62,3%)	11 ± 5	10 ± 5	10 ± 5	0,936
<i>Volume de remplissage (L)</i>	826 (96,4%)	3 ± 2,4	3,0 ± 2,4	2,9 ± 2,4	0,488
<i>Catécholamines</i>					
Adrénaline		42 (4,9%)	26 (4,3%)	16 (6,4%)	0,196
Doses (µg/kg/h)		0,40 ± 0,30	0,30 ± 0,30	0,50 ± 0,40	0,092
Noradrénaline		791 (92,3%)	563 (92,8%)	228 (91,2%)	0,632
Doses (µg/kg/h)		0,90 ± 1,20	0,80 ± 0,90	1,20 ± 1,70	<0,001
Dobutamine		50 (5,8%)	31 (5,1%)	19 (7,6%)	0,132
Doses (µg/kg/min)		8,20 ± 7,06	9,10 ± 8,20	6,70 ± 5,00	0,292
<i>Paramètres respiratoires</i>					
Ventilation mécanique	857 (100%)	734 (85,6%)	504 (83%)	230 (92%)	0,035
FR (cycles/min)	734 (100%)*	21 ± 6	21 ± 6	21 ± 5	0,934
Vt (mL/kg)	731 (99,6%)*	7,4 ± 1,3	7,4 ± 1,3	7,4 ± 1,3	0,772
PEP totale (cmH2O)	733 (99,8%)*	6,4 ± 3,4	6,5 ± 3,3	6,1 ± 3,5	0,174
Pression de plateau (cmH2O)	701 (95,5%)*	19,5 ± 5	19,5 ± 5	20 ± 5	0,837
PaO2/FiO2	734 (100%)*	212 ± 131	220 ± 137	132 ± 114	<0,001
<i>Biologie</i>					
pH	851 (99,1%)	7,3 ± 0,1	7,3 ± 0,1	7,2 ± 0,1	<0,001
PaO2 (mmHg)	843 (98,4%)	108 ± 54	107 ± 50	110 ± 63	0,476
PaCO2 (mmHg)	836 (97,5%)	41 ± 13	40 ± 12	42 ± 15	0,035
SaO2 (%)	853 (99,5%)	94,6 ± 6,7	94,9 ± 6,7	94 ± 6,8	0,063
ScvO2 (%)	549 (63,4%)	75,7 ± 12	76 ± 12	74,9 ± 12,1	0,325
HCO3- (mmol/L)	840 (98%)	18,9 ± 5,3	19,4 ± 5,1	17,6 ± 5,5	<0,001
Lactates (mmol/L)	850 (99,2%)	4,0 ± 3,2	3,4 ± 2,4	5,5 ± 4,2	<0,001
P(v-a)CO2 (mmHg)	107 (12,5%)	5,3 ± 3,4	5,4 ± 3,2	5,2 ± 3,9	0,785

Abréviations : FC, fréquence cardiaque ; PAS, pression artérielle systolique ; PAD, pression artérielle diastolique ; PAM, pression artérielle moyenne ; ΔPP, variations de pression pulsée ; PVC, pression veineuse centrale ; FR, fréquence respiratoire ; Vt, volume courant ; PEP totale, pression expirée positive totale ; FiO2, fraction inspirée en O2 ; PaO2, pression artérielle en O2 ; PaCO2, pression artérielle en CO2 ; SaO2/ScvO2, saturation artérielle/veineuse centrale en O2 ; P(v-a)CO2, gradient veino-artériel en CO2.

Tableau 3 : Association entre les différents marqueurs d'hypoperfusion et le statut vital à la sortie de réanimation, avant et après ajustement sur l'IGS II

	OR [IC à 95%]	Valeur de p	AUC ROC
Lactates, <i>par mmol/L</i>	1,237 [1,173 – 1,305]	<0,0001	0,651
Lactates, <i>après ajustement</i>	1,180 [1,119 – 1,246]	<0,0001	0,729
ScvO2, <i>par %</i>	0,992 [0,977 – 1,002]	0,32	0,528
ScvO2, <i>après ajustement</i>	0,995 [0,980 – 1,012]	0,58	0,698
P(v-a)CO2, <i>par mmHg</i>	0,984 [0,876 – 1,105]	0,78	0,569
P(v-a)CO2, <i>après ajustement</i>	0,995 [0,881 – 1,124]	0,93	0,658

Abréviations : OR, Odds ratio ; IC, intervalles de confiance ; ScvO2, saturation veineuse centrale en O2 ; P(v-a)CO2, gradient veino-artériel en CO2 ; AUC, aire sous la courbe ROC.

Tableau 4 : Association entre lactate > 4 mmol/L et mortalité en réanimation.

	Population totale (n = 850)	Survivants (n = 602)	Non-survivants (n = 248)
Lactate > 4 mmol/L	294 (34,6%)	162 (26,9%)	132 (53,2%)
	OR [IC à 95%]	<i>p-value</i>	AUC ROC
Lactate > 4 mmol/L	3.091 [2.272 ; 4.204]	< 0.0001	0.632
<i>Ajustement sur IGS II</i>	2.398 [1.734 ; 3.316]	< 0.0001	0.721

Abréviations : OR, Odds ratio ; IC, intervalles de confiance ; AUC, aire sous la courbe ROC

Tableau 5 : Association entre ScvO2 < 70% ou > 80% et mortalité en réanimation

	Population totale (n = 549)	Survivants (n = 390)	Non-survivants (n = 159)
ScvO2 < 70% ou > 80%		272 (69.7)	110 (69.2)
	OR [IC à 95%]	<i>p-value</i>	AUC ROC
ScvO2 < 70% ou > 80%	0.974 [0.653 ; 1.453]	0.8966	0.503
<i>Ajustement sur IGS II</i>	0.877 [0.574 ; 1.340]	0.5447	0.700

Abréviations : OR, Odds ratio ; IC, intervalles de confiance ; ScvO2, saturation veineuse centrale en O2 ; AUC, aire sous la courbe ROC

Tableau 6 : Association entre la combinaison lactate et ScvO2 et le statut vital en sortie de Réanimation, avant et après ajustement sur l'IGS II et le SOFA, et en analyse univariée et multivariée.

	OR [IC à 95%]	<i>p-value</i>	AUC ROC
Analyse univariée			
Lactates (mmol/L), <i>par mmol/L</i>	1.198 [1.125 ; 1.275]	< 0.0001	0.640
ScvO2 (%), <i>par %</i>	0.995 [0.980 ; 1.011]	0.5736	
<i>Après ajustement sur l'IGS II</i>			
Lactates (mmol/L)	1.147 [1.079 ; 1.220]	< 0.0001	0.722
ScvO2 (%)	0.997 [0.981 ; 1.013]	0.7152	
<i>Après ajustement sur le SOFA</i>			
Lactate (mmol/L)	1.174 [1.103 ; 1.249]	< 0.0001	0.701
ScvO2 (%)	0.994 [0.978 ; 1.010]	0.4406	
Analyse multivariée			
Lactates (mmol/L)	1.139 [1.063 ; 1.220]	0.0002	0.762
ScvO2 (%)	0.992 [0.975 ; 1.009]	0.3452	

Abréviations : OR, Odds ratio ; IC, intervalles de confiance ; ScvO2, saturation veineuse centrale en O2 ; AUC, aire sous la courbe ROC

Figure 1 : Diagramme de flux de l'étude

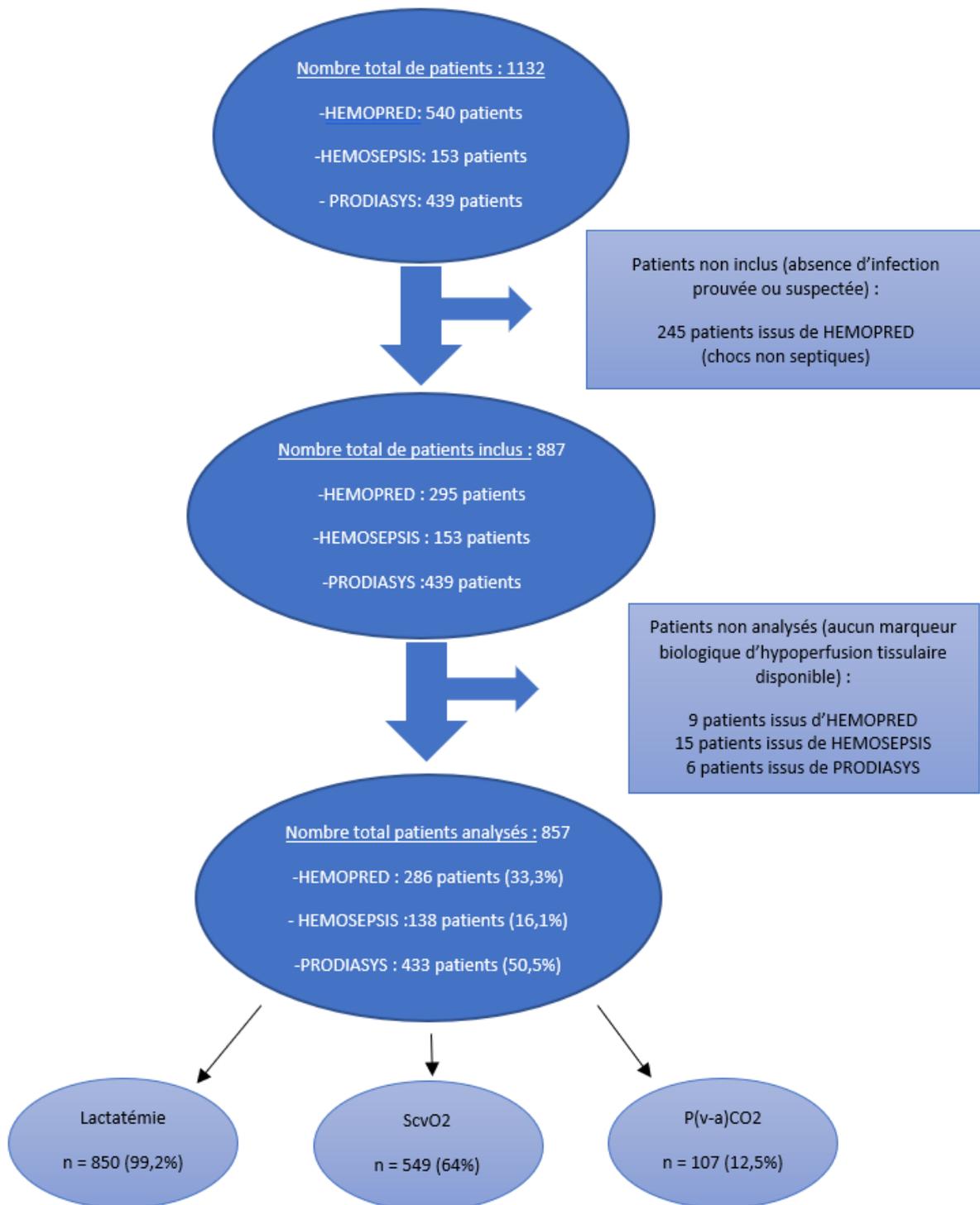
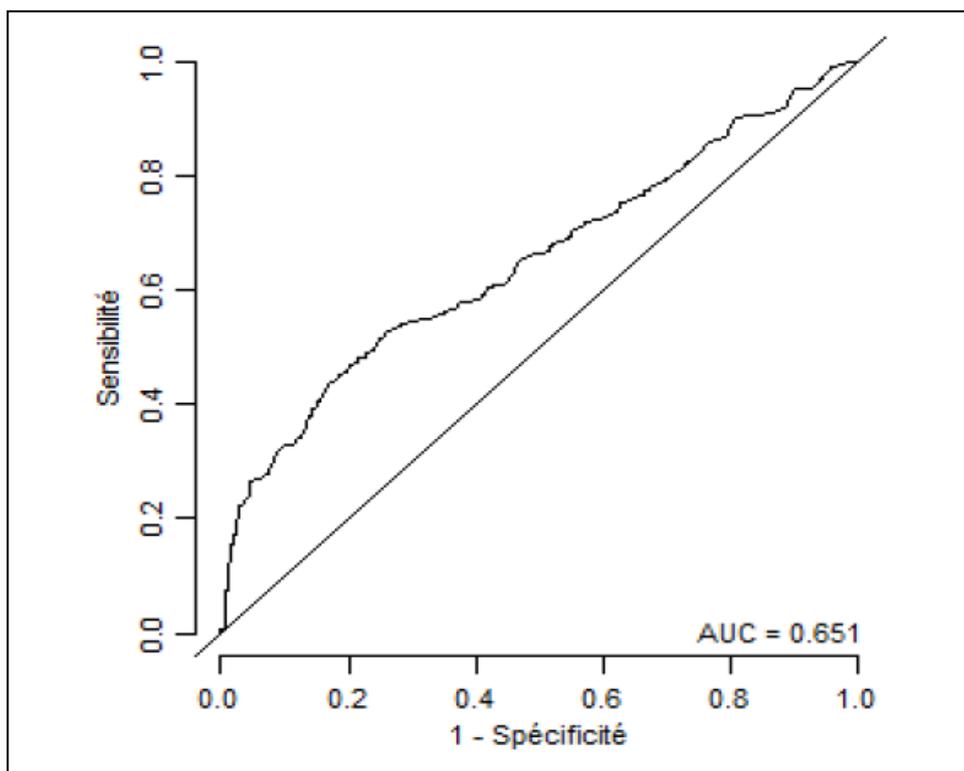
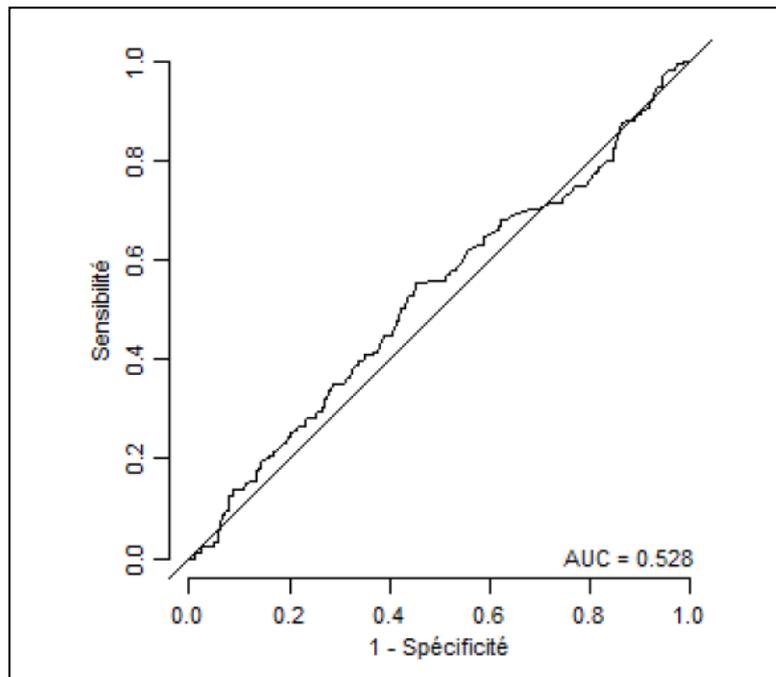


Figure 2 : Courbe ROC évaluant la précision diagnostique de la lactatémie pour prédire la mortalité en réanimation



Le seuil de lactatémie permettant d'obtenir le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité était de 4.9 mmol/L : sensibilité [IC 95%] : 44.0% [40.6 ; 47.3] ; spécificité [IC 95%] : 82.9% [80.4 ; 85.4].

Figure 3 : Courbe ROC évaluant la précision diagnostique de la ScvO2 pour prédire la mortalité en réanimation et mortalité en réanimation



Le seuil de ScvO2 permettant d'obtenir le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité était de 77.3 % : sensibilité [IC 95%] : 55.3% [51.2 ; 59.5] ; spécificité [IC 95%] : 54.6% [50.5 ; 58.8].

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.

Étude SEPSIPERF : Évaluation pronostique comparative des marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire à la phase initiale du choc septique

Etude ancillaire réalisée à partir de trois cohortes prospectives, observationnelles, multicentriques françaises, et visant à étudier l'association entre les marqueurs biologiques d'hypoperfusion tissulaire (lactatémie, saturation veineuse centrale en oxygène [ScvO₂], gradient veino-artériel de CO₂ [P[v-a]CO₂]) mesurés à la phase initiale du choc septique et la mortalité en réanimation. Résultats : Dans cette large cohorte de patients évalués à la phase initiale du choc septique, la lactatémie moyenne était statistiquement supérieure chez les patients décédés en réanimation par rapport aux survivants en analyse univariée et multivariée, et était un facteur de risque indépendant de mortalité en réanimation, alors qu'aucune différence significative n'existait concernant la ScvO₂ et le P(v-a)CO₂ moyens. Le seuil optimal de lactatémie pour la prédiction de la mortalité en réanimation était de 4,9 mmol/L. En analyse multivariée, la combinaison lactates et ScvO₂ était un marqueur pronostique indépendant avec cependant un impact faible de la ScvO₂.

Mots-clés : choc septique, lactates, ScvO₂, P(v-a)CO₂.

SEPSIPERF study: Comparative prognostic evaluation of tissue hypoperfusion biological markers in the early phase of septic shock

Ancillary study based on three prospective, observational, multicenter french cohorts to investigate the association between biological markers of tissue hypoperfusion (lactataemia, central venous oxygen saturation [ScvO₂], veno-to-arterial CO₂ gradient [P[v-a]CO₂]) measured in the early phase of septic shock and ICU mortality. Results: In this large cohort of patients evaluated in early septic shock, mean lactataemia was statistically significantly higher in patients who died in the ICU compared with survivors in both univariate and multivariate analysis, and was an independent risk factor for ICU mortality, whereas there was no significant difference in mean ScvO₂ and P(v-a)CO₂. The optimal lactate threshold for predicting ICU mortality was 4.9 mmol/L. In multivariate analysis, the combination of lactate and ScvO₂ was an independent prognostic marker, but with a small impact of ScvO₂.

Keywords : septic shock, lactates, ScvO₂, P(v-a)CO₂.

